

【발명의 설명】

【발명의 명칭】

엔테로펩티다아제 억제 활성을 나타내는 신규 화합물

【기술분야】

5 관련 출원(들)과의 상호 인용

본 출원은 2018년 5월 9일자 한국특허출원 제10-2018-0053315호 및 제10-2018-0053316호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허출원의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함된다.

본 발명은 엔테로펩티다아제 억제 활성을 나타내는 신규 화합물,
10 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 상기 화합물 또는 약학적으로
 허용가능한 염을 포함하는 비만, 당뇨병 또는 고지혈증 등과 같은 대사성
 질환용 약학적 조성물에 관한 것이다.

【발명의 배경이 되는 기술】

엔테로펩티다아제는 식사 후에 췌장으로부터 분비되는 트립시노겐을
15 트립신으로 변환하는 세린 프로테아제이다. 엔테로펩티다아제에 의해
 활성화된 트립신은, 그 후 키모트립시노겐, 프로카르복시펩티다아제 및
 프로엘라스타아제와 같은 프로테아제 전구체를 활성화한다. 이들 활성 형태
 프로테아제가 식이 단백질을 아미노산 단위로 분해하고, 생성된 아미노산은
 소장에서 흡수된다. 따라서, 엔테로펩티다아제 저해제는 단백질의 분해 및
20 흡수를 억제할 수 있으며, 비만 치료 약물로서 유용하다는 것이 보고되고
 있다.

중래의 경구용 비만 치료제 중에 제니칼은 위장관에서 지방분해
효소의 작용을 억제하는 작용기전을 가지고 있다. 이러한 작용으로 인해
25 지방이 체내에 흡수되지 않고 체외로 배출하게 되는데 이때 환자가
 인지하지 못한 상태에서 지방변을 보게 되는 부작용을 가지고 있다.

한편, 벨빅, 콘트라브 및 퀴시미아와 같은 약물은 뇌에서 식욕억제
작용을 통한 비만 치료제로 사용되고 있는데 우울증이나 자살충동과 같은
심각한 부작용을 가지고 있다.

30 이와 관련하여, 미국 특허등록 제9,346,821호에서는 비만의 치료

또는 예방을 위하여 세린 프로테아제 억제 활성을 나타내는 헤테로사이클 카르복시산 에스테르 유도체를 개시하고 있고, 한국 특허공개 제10-2016-0113299호에서는 엔테로펩티다아제 저해 작용을 갖는 융합 헤테로사이클릭 화합물 및 이들의 비만, 당뇨병 등의 치료 또는 예방 의약으로서의 용도를 개시하고 있다.

【발명의 내용】

【해결하고자 하는 과제】

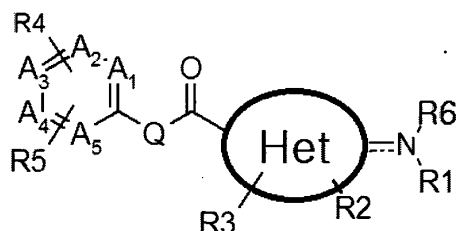
이러한 배경하에서, 여전히 탁월한 엔테로펩티다아제 저해 활성을 나타내어, 효과적으로 비만, 당뇨병 또는 고지혈증 등과 같은 대사성 질환의 예방 또는 치료에 유용한 화합물의 지속적인 개발이 요구된다.

따라서, 본 발명의 목적은, 우수한 엔테로펩티다아제 저해 작용을 가지며, 비만, 당뇨병 또는 고지혈증 등의 대사성 질환의 예방 또는 치료에 유용한 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 상기 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용한 대사성 질환의 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.

【과제의 해결 수단】

상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 하기 화학식 (1)의 구조를 갖는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 화학식 (1)의 화합물은 탁월한 엔테로펩티다아제 억제 활성을 나타내어, 비만, 당뇨병, 고지혈증 등과 같은 다양한 대사성 질환의 치료에 유용하다.

[화학식 1]



상기 식에서,
Het은 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종의

- 헤테로 원자를 갖는 4원- 내지 10원의 모노 또는 디헤테로사이클릭기이고;
 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고,
 A1, A2, A3, A4 및 A5는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;
 Q는 0 또는 N이고;
- 5 R1, 및 R6는 각각 독립적으로 비치환되거나 치환된 알킬이거나, R1 및 R6는 결합된 질소원자와 함께 비치환 또는 치환된 5원 내지 7원의 헤테로사이클환을 형성하고;
 R2는 수소 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고;
 R3, R4는 각각 독립적으로 H, 할로 또는 비치환되거나 치환된
 10 알킬이고;
 R5는 아미딘, 비치환되거나 치환된 알킬아민, 구아니딘 또는 아마이드이다.

상기 화학식 (1)에서 “결합의 존재 또는 부존재”에 관하여, 상기
 15 결합이 존재하는 경우에는 Het의 탄소원자 중 엑소시클릭(exocyclic) 질소 원자(즉 NR1R6의 N)와 결합된 탄소원자와, 상기 엑소시클릭 질소원자 간의 결합이 이중결합을 형성하는 것을 의미한다(이때, 상기 NR1R6와 연결된 Het기 중의 탄소원자에 결합된 엑소시클릭(exocyclic) 질소 원자는 상기 Het의 치환체로서의 이미노기가 되며, R6는 존재하지 않는다).

20 또한, 바람직하게, 상기 Het은 N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종의 헤테로 원자를 갖는 5원- 내지 9원-의 모노 또는 디헤테로사이클릭기이고, 더욱 바람직하게는 티아졸 또는 벤조티아졸일 수 있다.

또한, 바람직하게, 상기 치환기는 $-(CR^a_2)_nR^b$, $-C(O)OR^a$, $-(CH_2)_n-$
 25 $C(O)OR^a$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$, 및 $-NR^aC(O)R^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3종일 수 있고, 이때, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 할로, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, C1-C4 알킬 또는 페닐이고, n 은 1 내지 4의 정수이고, 상기 C1-C4 알킬 또는 페닐은 비치환되거나 1종 또는 2종의 $-C(O)OR^c$, C1-C4 알콕시로 치환되고, R^c 는 수소, C1-C4 알킬
 30 또는 벤질인 것일 수 있다.

【발명의 효과】

본 발명에 따른 신규 화합물은 우수한 엔테로펩티다아제 저해 활성을 통해 단백질, 지질 및 당질의 소화 능력을 저하시키고 비만 또는 당뇨병, 5 고지혈증과 같은 다양한 대사성 질환의 치료 또는 예방제로서 유용하다.

【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

본 명세서에서 사용되는 각 치환기의 정의에 대해 상세히 설명한다.
10 명시하지 않는 한, 각 치환기는 하기의 정의를 갖는다.

본 명세서 중, "할로"의 예는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

본 명세서 중, "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄의 지방족 포화 탄화수소기를 의미하며, 바람직하게 탄소수 1 내지 6의 알킬, 더욱
15 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 알킬일 수 있다. 이러한 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸 및 2-에틸부틸을 포함한다.

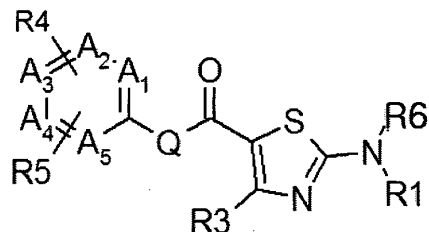
본 명세서 중, "헤테로사이클"은 고리 구성 원자로서 탄소 원자
20 이외의 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 헤테로원자를 함유하는 방향족 또는 비방향족 고리를 의미하며, 바람직하게는 1 내지 4의 상기 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 10원, 더욱 바람직하게는 5원 내지 9원의 방향족 또는 비방향족환을 포함한다. 이러한 방향족환의 예는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴,
25 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 벤조티아졸일을 포함한다. 또한 이러한 비방향족환의 예는 테트라히드로티에닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐,
30 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 티아졸리닐,

- 티아졸리디닐, 테트라히드로이소티아졸릴, 테트라히드로옥사졸릴, 테트라히드로이속사졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리디닐, 디히드로티오피라닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로피리다지닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 아제파닐, 디아제파닐 및 아제피닐을 포함한다.

- 본 명세서 중, "치환기"는 할로, 시아노기, 니트로기, 비치환 또는 치환된 알킬기 및 비치환 또는 치환된 카르복실기를 포함한 비치환 또는 치환된 아미노기, 비치환 또는 치환된 탄화수소기, 비치환 또는 치환된 헤테로시클릭기, 아실기, 비치환 또는 치환된 아미노기, 비치환 또는 치환된 카르바모일기, 비치환 또는 치환된 티오키르바모일기, 비치환 또는 치환된 술폰아미드기, 비치환 또는 치환된 히드록시기, 비치환 또는 치환된 술폰아닐 (SH)기 및 비치환 또는 치환된 실릴기를 포함한다.

- 바람직한 양태에서, 상기 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (1a)의 화합물일 수 있다.

[화학식 1a]



- 상기 식에서,
- A1, A2, A3, A4 및 A5는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;
- Q는 O 또는 N이고;
- R1 및 R6는 각각 독립적으로 비치환되거나 치환된 알킬이거나, R1 및 R6는 결합된 질소원자와 함께 비치환 또는 치환된 5원 내지 7원의 헤테로사이클환을 형성하고;
- R3, R4는 각각 독립적으로 H, 할로 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고;

R5는 아미딘, 비치환되거나 치환된 알킬아민, 구아니딘 또는 아마이드이다.

바람직한 양태에서,
 5 상기 화학식 (1a)에서,
 상기 A1, A2, A3, A4 및 A5는 각각 독립적으로 C일 수 있다.
 상기 R1 및 R6는 각각 독립적으로 H 또는 비치환되거나 치환된 C1-C6
 알킬일 수 있고, 더욱 바람직하게는 H 또는 C1-C3 알킬일 수 있다.

또한 R1 및 R6는 결합된 질소원자와 함께 비치환 또는 치환된 5원
 10 또는 6원의 헤테로사이클환, 더욱 바람직하게는 피롤리딘 또는
 피페리디ンを 형성할 수도 있다.

또한, R3 및 R4는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, 또는
 비치환되거나 치환된 C1-C6 알킬일 수 있고, 더욱 바람직하게는 H, F 또는
 비치환되거나 치환된 C1-C3 알킬일 수 있다.

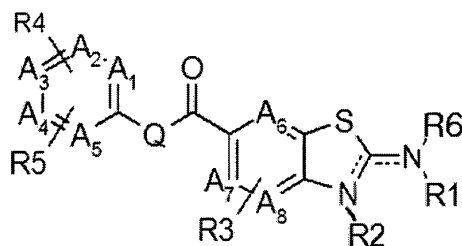
15 또한, R5는 아미딘, 비치환되거나 치환된 C1-C4 알킬아민, 구아니딘
 또는 아마이드일 수 있다.

또한, 상기 치환기는 $-(CR^a)_nR^b$, $-C(O)OR^a$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^a$, $-(CH_2)_n-$
 $C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$, 및 $-NR^aC(O)R^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는
 20 1이상, 바람직하게는 1 내지 3종일 수 있으며, 이때, R^a 및 R^b 는 각각
 독립적으로 수소, 할로, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, C1-C4 알킬 또는 페닐일 수
 있으며, n은 1 내지 4의 정수일 수 있고, 상기 C1-C4 알킬 또는 페닐은
 비치환되거나 1종 또는 2종의 $-C(O)OR^c$, C1-C4 알콕시로 치환될 수 있고,

R^c 는 수소, C1-C4 알킬 또는 벤질일 수 있다.

25 또 다른 바람직한 양태에서, 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식
 (1b)의 화합물일 수 있다.

[화학식 1b]



상기 식에서,

점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고,

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 및 A8은 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

5 Q는 O 또는 N이고;

R1, 및 R6는 각각 독립적으로 비치환되거나 치환된 알킬이거나, R1 및 R6는 결합된 질소원자와 함께 비치환 또는 치환된 5원 내지 7원의 헤테로사이클환을 형성하고;

R2는 비치환되거나 치환된 알킬이고;

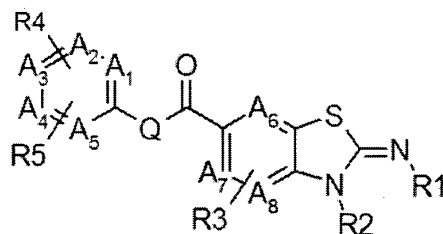
10 R3, R4는 각각 독립적으로 H, 할로 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고;

R5는 아미딘, 비치환되거나 치환된 알킬아민, 구아니딘 또는 아마이드이다.

15 화학식 (1b)의 화합물에서의 점선은, 결합의 존재 또는 부재를 나타내며, 결합이 존재하는 경우는 벤젠환과 결합된 S 및 N으로 이루어진 5원의 헤테로환 중 S 및 N 사이의 탄소원자와 헤테로환 중의 질소원자 간의 이중결합을 형성하거나(이때, 상기 탄소원자에 결합된 엑소시클릭 질소 원자(즉, NR1R6의 N)는 상기 5원의 헤테로환의 치환체로서의 아미노기가
20 되며, R2는 존재하지 않는다), 5원의 헤테로환 중 S 및 N 사이의 탄소원자와 엑소시클릭 질소 원자 간의 이중결합을 형성하여, 상기 엑소시클릭 질소 원자는 이미노기가 되어 R6는 존재하지 않는다.

바람직하게, 본 발명에 따른 화학식 (1b)은 다음의 화학식 (1b-1)의
25 화합물일 수 있다:

[화학식 1b-1]



상기 식에서,

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 및 A8은 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

5 Q는 O 또는 N이고;

R1 및 R6는 각각 독립적으로 H 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고;

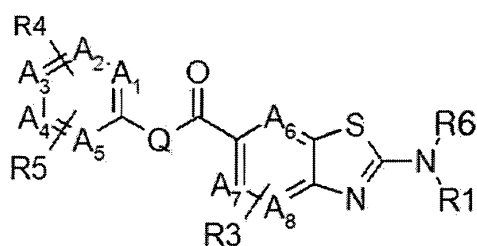
R1 및 R2는 각각 독립적으로 H 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고;

R3, R4는 각각 독립적으로 H, 할로 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고;

10 R5는 아미딘, 비치환되거나 치환된 알킬아민, 구아니딘 또는 아마이드이다.

또한 바람직하게, 본 발명에 따른 화학식 (1b)은 다음의 화학식 (1b-2)의 화합물일 수 있다:

15 [화학식 1b-2]



상기 식에서,

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 및 A8은 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

Q는 O 또는 N이고;

20 R1, 및 R6는 각각 독립적으로 H 또는 비치환되거나 치환된 알킬이거나, R1 및 R6는 결합된 질소원자와 함께 비치환 또는 치환된 5원

내지 7원의 헤테로사이클환을 형성하고;

R3, R4는 각각 독립적으로 H, 할로 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고;

R5는 아미딘, 비치환되거나 치환된 알킬아민, 구아니딘 또는
5 아마이드이다.

바람직한 양태에서,

상기 화학식 (1), (1b-1) 및 (1b-2)에서,

상기 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 및 A8은 각각 독립적으로 C일 수
10 있다.

상기 R1 및 R6는 각각 독립적으로 H 또는 비치환되거나 치환된 C1-C6 알킬일 수 있고, 더욱 바람직하게는 H 또는 C1-C3 알킬일 수 있다.

또한, R1 및 R6는 결합된 질소원자와 함께 비치환 또는 치환된 6원의 헤테로사이클환, 더욱 바람직하게는 피페리딘일을 형성할 수 있다.

또한, R2는 H 또는 비치환되거나 치환된 C1-C6 알킬일 수 있고, 더욱
15 바람직하게는 H 또는 비치환되거나 치환된 C1-C3 알킬일 수 있다.

또한, R3 및 R4는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, 또는 비치환되거나 치환된 C1-C6 알킬일 수 있고, 더욱 바람직하게는 H, F 또는 비치환되거나 치환된 C1-C3 알킬일 수 있다.

또한, R5는 아미딘, 비치환되거나 치환된 C1-C4 알킬아민, 구아니딘 또는 아마이드일 수 있다.

또한, 상기 치환기는 C1-C4 알킬, -C(O)OR', -C(O)NR'R" 또는 -NR'C(O)R"일 수 있으며, 이때, R' 및 R"는 각각 독립적으로 수소, 할로, C1-C4 알킬 또는 페닐일 수 있으며, 이러한 치환기는 하나 이상,
25 바람직하게는 1 내지 3이 치환될 수 있다.

본 발명에 따른 화학식 (1)의 대표적인 화합물에는 하기 화합물들이 포함될 수 있으나 단, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

1] 3-((5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-
30 일)(에틸)아미노)프로판산;

- 2] 1-(5-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복실산;
- 3] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 5 4] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 5] 4-구아니디노페닐 2-(4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 6] 1-(5-((4-구아니디노페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복실산;
- 10 7] 1-(5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복실산;
- 8] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-3-옥소프로필)(메틸)아미노)티아졸-5-카르복실레이트;
- 15 9] 3-((5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(메틸)아미노)프로판산;
- 10] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트;
- 11] 4-카르바미미도일페닐 2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)티아졸-5-카르복실레이트;
- 20 12] 4-카르바미미도일페닐 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트;
- 13] 3-((5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)아미노)프로판산;
- 25 14] 3-((5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로판산;
- 15] 4-((5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(메틸)아미노)부탄산;
- 16] 4-카르바미미도일페닐 2-(3-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 30

- 17] 1-(5-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-3-카르복실산;
- 18] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)(메틸)아미노)티아졸-5-카르복실레이트;
- 5 19] 3-((5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(메틸)아미노)-2,2-디메틸프로판산;
- 20] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트;
- 21] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)티아졸-5-카르복실레이트;
- 10 22] 4-((5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(메틸)아미노)부탄산;
- 23] 메틸 1-(5-((4-구아니디노페닐)카르바모일)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트;
- 15 24] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트;
- 25] (1-(5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)-L-아스파라긴산;
- 26] (1-(5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)-L-아스파르테이트;
- 20 27] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-(페닐카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 28] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-벤즈아미도피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 25 29] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-((2-메톡시-2-옥소에틸)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 30] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-((3-메톡시-3-옥소프로필)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 31] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 30

- 32] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 33] (1-(5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)글리신;
- 5 34] 3-(1-(5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복사미도)프로판산;
- 35] 4-(1-(5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)-N-메틸피페리딘-4-카르복사미도)부탄산;
- 36] 3-(1-(5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복사미도)-2,2-디메틸프로판산;
- 10 37] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-((2-메톡시-2-옥소에틸)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 38] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-((3-메톡시-3-옥소프로필)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 15 39] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 40] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 41] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트;
- 20 42] (1-(5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)글리신;
- 43] 3-(1-(5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복사미도)프로판산;
- 25 44] 3-(1-(5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복사미도)-2,2-디메틸프로판산;
- 45] 3-(1-(5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복사미도)-2,2-디메틸프로판산;
- 46] 다이-티-부틸 (3-((5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로파노일)-L-
- 30

아스파르테이트;

47] (3-((5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로파노일)-L-아스파라긴산;

48] 다이-티-부틸 (3-((5-((4-카르바미미도일)-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로파노일)-D-글루타메이트;

49] (3-((5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로파노일)-D-글루탐산;

50] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(에틸(3-((4-(메톡시카르보닐)페닐)아미노)-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트;

51] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(에틸(3-((3-(메톡시카르보닐)페닐)아미노)-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트;

52] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((3-((4-(티-부톡시카르보닐)페닐)아미노)-3-옥소프로필)(에틸)아미노)티아졸-5-카르복실레이트;

53] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((티-부톡시카르보닐)페닐)아미노)-3-옥소프로필)(에틸)아미노)티아졸-5-카르복실레이트;

54] 3-(3-((5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로판아미도)벤조산;

55] 4-(3-((5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로판아미도)벤조산;

56] 3-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)아미노)-2,2-디메틸프로판산;

57] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;

58] 1-(6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)피페리딘-4-카복실산;

- 59] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 60] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-3-옥소프로필)(메틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 5 61] 4-카르바미미도일페닐 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 62] 3-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(메틸)아미노)프로판산;
- 63] 4-카르바미미도일페닐 2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 10 64] 4-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(메틸)아미노)부탄산;
- 65] 3-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)아미노)프로판산;
- 15 66] 3-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로판산;
- 67] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 68] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)(메틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 20 69] 4-카르바미미도일페닐 2-(에틸(3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 70] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(에틸(3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 25 71] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 72] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((3-메톡시-3-옥소프로필)(메틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 73] 3-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)아미노)-2,2-디메틸프로판산;
- 30

- 74] 3-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(에틸)아미노)-2,2-디메틸프로판산;
- 75] 3-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(에틸)아미노)-2,2-디메틸프로판산;
- 5 76] 4-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(메틸)아미노)부탄산;
- 77] 3-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(메틸)아미노)프로판산;
- 10 78] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 79] 1-(6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)피페리딘-4-카복실산;
- 80] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-(페닐카바모일)피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 15 81] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-(페닐카바모일)피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 82] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-벤조아미도피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 20 83] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-벤조아미도피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 84] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
- 85] 3-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로판산;
- 25 86] 3-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(메틸)아미노)-2,2-디메틸프로판산;
- 87] (Z)-3-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)-3-에틸벤조[d]티아졸-2(3H)-일리딘)아미노)-2,2-디메틸프로판산; 및
- 30 88] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 (Z)-3-에틸-2-((3-메톡시-2,2-

디메틸-3-옥소프로필)이미노)-2,3-디하이드로벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트.

한편, 상술한 일 구현예의 신규 화합물들은 비대칭 탄소 중심을 가질 수 있고, 라세미체, 혹은 개개의 광학 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이러한 광학 이성질체를 포함하여 임의의 형태의 이성질체 역시 일 구현예의 화합물 범주에 속할 수 있음은 물론이다. 이하에서 사용된 용어 "이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물을 총칭할 수 있고, "광학 이성질체"는 동일한 기하 이성질체를 포함하여 일 구현예의 화합물에 대해 존재할 수 있는 임의의 입체 이성질체를 총칭할 수 있다.

일 구현예에 따른 화학식 (1)의 화합물에서, 각 치환기는 탄소 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있는 것으로 이해된다. 그리고, 상기 일 구현예의 화합물 상의 임의의 비대칭 탄소 원자는 (R)-, (S)- 또는 (R, S)-배위의 어떠한 형태로도 존재할 수 있고, 적절하게는 각각의 분리된 형태인 (R)- 또는 (S)- 배위로 존재할 수 있다. 또, 일 구현예의 화합물은 가능한 임의의 이성질체 또는 이들의 혼합물 중 어떠한 형태로도 존재할 수 있고, 예를 들어, 순수한 기하 이성질체, 부분 입체 이성질체, 광학이성질체, 라세미체 또는 이들의 혼합물의 임의의 형태로 존재할 수 있다. 부가하여, 일 구현예의 화합물이 이중 결합을 갖는 경우, 이중 결합에 결합된 각 치환기는 E 또는 Z 배열일 수 있다. 또, 일 구현예의 화합물이 이치환된 사이클로알킬을 함유하는 경우, 이러한 사이클로알킬의 각 치환기는 시스 또는 트랜스 배열을 가질 수 있다.

한편, 이하에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 일 구현예에 따른 화학식 (1)의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 동등하게 보유하고, 약제학적, 생물학적 또는 다른 특성의 관점에서 바람직한 임의의 염을 총칭할 수 있다. 이러한 염의 비제한적인 예로는 화학식 (1)의 화합물에 무기 염기 또는 유기 염기가 부가된 염, 혹은 산 부가염을 들 수 있다. 이러한 산 부가염을 형성할 수 있는 유기산의 예로는, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산,

에탄술포산, p-톨루엔술포산 또는 살리실산 등을 들 수 있고, 무기산의 예로는, 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산 또는 인산 등을 들 수 있다.

상술한 일 구현예의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해, 유리 염기 형태의 화합물이나, 이로부터 유도된 임의의 염기성 또는 산성 잔기로부터 합성될 수 있다. 추가로, 제 1의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 제 2의 약제학적으로 허용되는 염이 합성될 수도 있다. 구체적인 예로서, 유리 염기 형태의 화합물과, 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시켜 일 구현예의 화합물의 산 부가염을 얻을 수 있다. 이때, 상기 반응은 물, 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중에서 진행될 수 있고, 구체적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴 등의 비-수성 매질 중에서 진행될 수 있다. 이외에도 약제학적으로 허용되는 염의 형태에 따라, 당업자에게 자명한 통상적인 반응에 의해 각 형태의 염을 얻을 수 있다.

이러한 본 발명의 화학식 (1)의 화합물은 엔테로펩티다아제에 대한 억제 작용을 나타냄으로써 위장관에서 지방뿐만 아니라 단백질 소화효소를 효과적으로 저해하는 작용을 가지고 있다. 섭취한 음식물들이 체내에 흡수되지 않고 체외로 배출되는데 지방뿐만 아니라 단백질도 같이 배출되기 때문에 지방변과 같은 부작용이 적다. 또한 위장관에서만 작용하므로 우울증과 같은 부작용은 없다는 것을 특징으로 한다.

20

한편, 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상술한 화학식 (1)의 화합물, 이의 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로 포함하고, 엔테로펩티다아제 억제 활성을 나타내는 약학 조성물이 제공된다. 이러한 약학 조성물은 우수한 엔테로펩티다아제 억제 활성을 나타내어, 엔테로펩티다아제 효소 활성과 관련된 임의의 질환, 예를 들어, 비만, 당뇨병 등과 같은 대사성 질환의 예방이나 치료에 적절히 사용될 수 있다. 구체적으로는, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 증후성 비만 또는 단순 비만에 근거하는 비만, 비만과 연관되는 질환 상태 또는 질환, 섭식 장애, 당뇨병(예를 들어, 제 1형 당뇨병, 제 2형 당뇨병, 임신성 당뇨병, 비만형 당뇨병), 고지혈증(예를 들어,

30

파트리글리세라이드혈증, 고콜레스테롤혈증, 고 LDL-콜레스테롤혈증, 저 HDL-콜레스테롤혈증, 식후고지혈증), 고혈압, 심부전, 당뇨병성 합병증 [예를 들어, 신경병증, 신장병, 망막병증, 당뇨병성 심근증, 백내장, 대혈관증, 골연화증, 당뇨병성 고삼투압 혼수, 감염 질환 (예를 들어, 호흡기 감염, 요로 감염, 소화기 감염, 피부 연조직 감염, 하지 감염), 당뇨병성 괴저, 구강건조증, 청력장애, 뇌혈관 장애, 말초 혈액 순환 장애], 대사 증후군 (고트리글리세라이드 (TG) 혈증, 저 HDL 콜레스테롤 (HDL-C) 혈증, 고혈압, 복부 비만 및 내당능 장애에서 선택되는 3 개 이상을 갖는 질환 상태), 근감소증, 역류성 식도염 등의 예방 또는 치료제로서 사용할 수 있다.

이러한 약학 조성물은 통상적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다. 즉, 상기 약학 조성물은 실제 임상 투여시에 경구 또는 비경구의 다양한 제형으로 투여될 수 있고, 적절하게는 경구 제형으로 투여될 수 있다. 또한, 각 제형에 따라 통상적인 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제 또는 계면활성제 등의 희석제나 부형제가 더 포함되어 제제화될 수 있다.

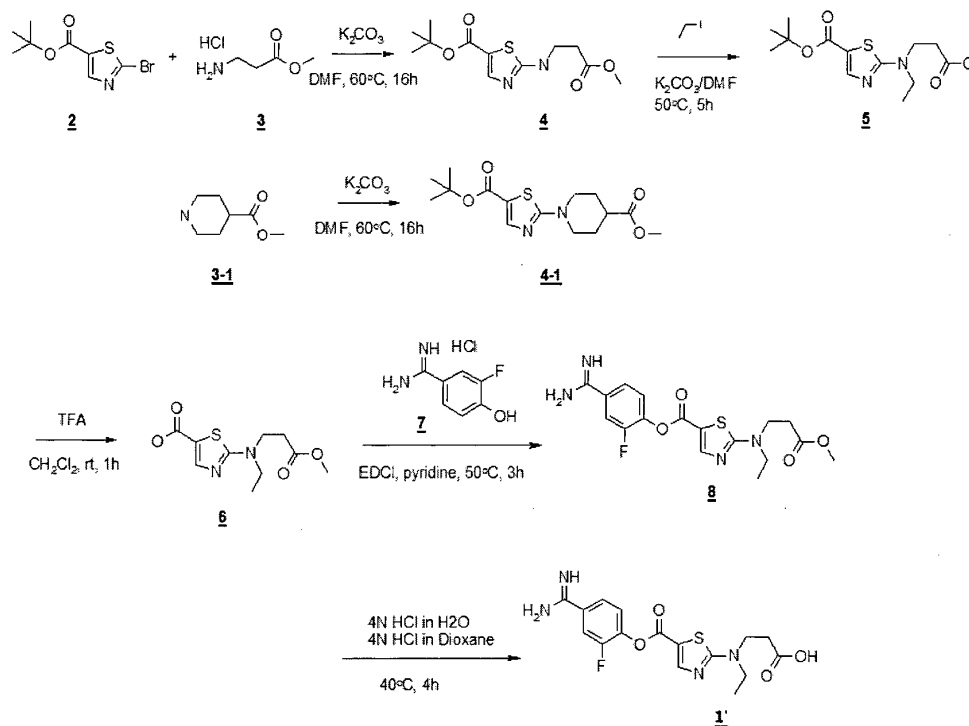
경구 투여를 위한 고형 제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제 또는 캡슐제 등을 들 수 있고, 이러한 고형 제제는 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴 등을 유효 성분과 혼합하여 제공될 수 있다. 또한, 부형제 외에도 마그네슘 스티레이트 또는 탈크 등의 윤활제가 사용될 수도 있다. 그리고, 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등을 들 수 있고, 이러한 액상 제제는 단순 희석제인 물, 또는 리퀴드 파라핀 외에도 여러 가지 부형제, 예를 들면, 습윤제, 감미제, 방향제 또는 보존제 등을 포함할 수 있다. 부가하여, 비경구 투여를 위한 제제로는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제 또는 좌제 등을 들 수 있다. 이러한 비경구 제제에는 비수성 용제가 포함될 수 있고, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 또는 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텍솔(witepsol),

마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 또는 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

발명의 또 다른 구현예에 따르면, 본 발명은 화학식 (1)의 화합물, 5
이의 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 상술한 약학
조성물의 형태로 약학적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함하는
엔테로캡디다아제 억제 방법, 또는 대사성 질환의 예방 또는 치료방법을
제공한다. 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에
적용가능한 합리적인수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며
10 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량수준은 환자의
건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도,
투여방법, 투여시간, 투여경로 및 배출비율, 치료기간, 배합 또는 동시
사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학분야에 잘 알려진 요소에 따라
결정될 수 있다. 본 발명의 화학식 (1)의 화합물, 이의 이성질체, 또는
15 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물은 개별 치료제로
투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와
순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중투여될 수 있다.
상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를
얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게
20 결정될 수 있다. 예컨대, 투여경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령
등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도
본발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본발명의 화합물의 바람직한
투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물의 형태, 투여 경로 및
기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 투여는
25 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다.

또한, 본 발명의 상기 화학식 (1)의 화합물이 티아졸환을 포함하는
경우에는 하기 반응식 1의 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

30 [반응식 1]



상기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트(화학식 2) 출발물질과 아미노 알카노익산(화학식 (3))을 탄산포타슘과 같은 염기 존재하에 가열하여 결합반응을 통하여 화학식 5 (4)의 화합물을 만든다. 추가로 탄산칼륨과 같은 염기 존재 하에 아이오도에틸과 같은 알킬할로젠을 처리하면 화학식 5의 화합물을 합성할 수 있다.

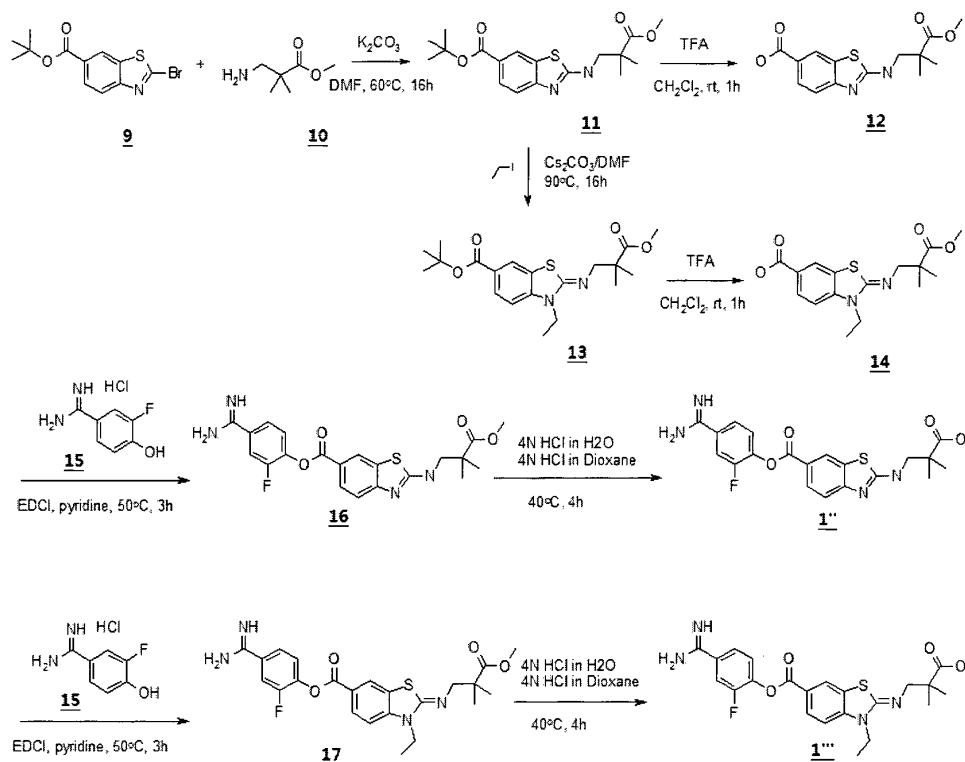
이때 얻어진 화합물을 트리플루오로 카르복실산(TFA)과 같은 유기산 또는 무기산 존재하에서 티-부틸과 같은 카르복실산 보호기를 선택적으로 제거하여 화학식 6의 화합물을 얻는다. 이어서 에틸카르보이미드 염산염(EDCI)과 같은 커플링 시약을 이용하여 화학식 7의 화합물과의 결합반응을 통하여 화학식 8의 화합물을 제조한다. 마지막 단계로 산 존재하에 알킬 카르복실산 에스테르를 선택적으로 가수분해하여 목적 화합물인 화학식 (1')의 화합물을 얻는다.

한편, 화학식 (1)의 화합물 중 R1 및 R6가 결합된 질소원자와 함께 비치환 또는 치환된 5원 내지 7원의 헤테로사이클환을 형성하는 구조를 갖는 화합물의 경우, 화학식 (3-1)의 화합물과 같은 2차 아미노

알카노익산을 사용하여, 중간체인 화학식 4의 제조방법과 유사하게 합성하여 화학식 (4-2)의 화합물로 제조할 수 있으며 위에서 언급한 목적화합물인 화학식 (1')의 화합물 제조법과 유사한 방법을 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있다.

- 5 또한, 본 발명에 따른 화합물이 벤조티아졸환을 가지는 경우에는 다음과 같은 반응식 2에 의해 제조될 수 있다.

10 [반응식 2]



- 상기 반응식 1에 나타난 바와 같이 출발물질로서 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트(화학식 9)를 아미노 알카노익산(화학식 10)과, 포타슘 카보네이트와 같은 염기 존재 하에 가열하여 결합반응을 통하여 화학식 11의 화합물을 만든다. 이때 얻어진

화합물을 트리플루오로 카르복실산(TFA)과 같은 유기산 또는 무기산 존재하에서 티-부틸과 같은 카르복실산 보호기를 선택적으로 제거하여 화학식 12의 화합물을 얻는다. 이어서 에틸카르보이미드 염산염(EDCI)과 같은 커플링 시약을 이용하여 화학식 15의 화합물과의 결합반응을 통하여
 5 화학식 16의 화합물을 제조한다. 마지막 단계로 산 존재하에 알킬 카르복실산 에스테르를 선택적으로 가수분해하여 목적 화합물(화학식 (1''))을 얻는다.

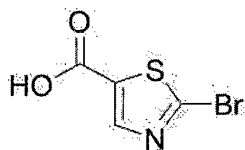
한편, 벤조티아졸환의 질소에 치환되거나 비치환된 알킬을 치환기로서 갖는 벤조티아졸일리딘 화합물의 제조를 위해서는, 상기
 10 중간체인 화학식 11의 화합물에 상기 반응식 2의 아이오도에틸과 같은 치환되거나 비치환된 알킬할라이드를 가하여 탄산세슘과 같은 염기 존재하에 가열하여 화학식 13의 화합물을 얻을 수 있고, 이때 얻어진 화합물을 트리플루오로 카르복실산과 같은 유기산 또는 무기산 존재하에서 티-부틸과 같은 카르복실산 보호기를 선택적으로 제거하여 화학식 7의
 15 화합물을 얻는다. 이후, 에틸카르보이미드 염산염(EDCI)과 같은 커플링 시약을 이용하여 화학식 15의 화합물과의 결합반응을 통하여 화학식 17의 화합물을 제조한다. 마지막 단계로 산 존재하에 알킬 카르복실산 에스테르를 선택적으로 가수분해하여 목적 화합물(화학식 (1'''))을 얻는다.

20 실시예

이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 이들에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

25

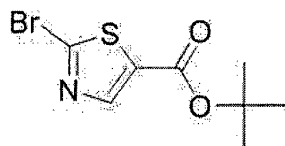
[제조예 1] 2-브로모티아졸-5-카르복실산



메틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트 20.0g (90.0mmol)를 테트라하이드로퓨란 250mL와 물 50mL에 녹인 후, 수산화리튬 일수화물 3.78g (90.0mmol)을 상온에서 첨가하여 12시간 동안 교반하였다. 상기
 5 반응 혼합물의 테트라하이드로퓨란이 제거될 때까지 감압하에서 농축하고, 남아 있는 수용액 층에 1 N 염화수소 수용액을 pH 2 가 될 때까지 첨가하였다. 상기 수용액에 에틸아세테이트를 첨가하고, 이를 추출하여 유기층을 합하였다. 합하여진 유기층을 다시 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하여 목적화합물 17.0g (91%)을 수득하였다.

10 MS(ESI) m/z : 209 $[M+H]^+$

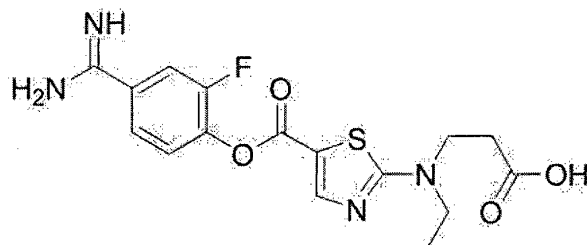
[제조예 2] 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트



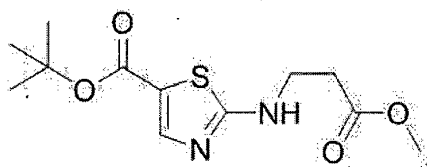
[제조예 1]에서 얻은 화합물 2-브로모티아졸-5-카르복실산 4.86g (23.4mmol)를 티-부탄올 31mL와 디클로로메탄 16mL에 녹인 후, 디-티-부틸 디카보네이트 6.44mL (28.0mmol), DMAP 0.285g (2.34mmol) 그리고 피리딘 0.756mL (9.34mmol) 을 상온에서 첨가하여 24시간 동안 교반하였다. 상기
 15 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 에틸아세테이트와 0.5 N 염화수소 수용액을 pH 6 이 될 때까지 첨가한 후, 두 번 추출하여 유기층을 합하였다. 합하여진 유기층을 다시 0.5 N 수산화 소듐 수용액과 소금물로 씻어주었다. 상기 합하여진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하여 목적화합물 4.89g (79%)을 수득하였다.

20 MS(ESI) m/z : 265 $[M+H]^+$

[실시예 1] 3-((5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로판산



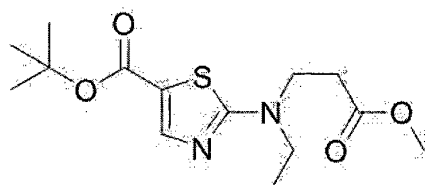
단계 1. 티-부틸 2-((3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트 2.0g (7.57mmol)를 디메틸포름아마이드 30mL에 녹인 후, 메틸 3-아미노프로파노에이트 염화수소염 1.16g (8.33mmol)과 탄산칼륨 1.57g (11.36 mmol)을 상온에서 첨가하여 60 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합액을 실온으로 냉각시킨 후, 반응혼합물에 물을 부어 반응을 중단하고 에틸아세테이트로 세 번 추출하여 유기층을 합하였다. 상기 합하여진 유기층을 소금물로 씻어주고, 황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압하에 농축하고, MPLC로 정제하여 노란색 고체의 목적화합물 1.8g (83%)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z : 287 $[M+H]^+$

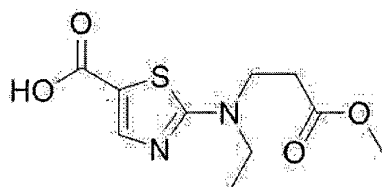
단계 2. 티-부틸 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트



- 상기 단계 1에서 얻은 화합물 티-부틸 2-((3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트 1.8g (6.29mmol)을 디메틸포름아마이드 25mL에 녹인 후, 탄산칼륨 1.30 g (9.43mmol)과
- 5 아이오도에탄 1.176g (7.54 mmol)을 첨가하여 50 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합액을 실온으로 냉각시킨 후, 반응혼합물에 물을 부어 반응을 중단하고 에틸아세테이트로 세 번 추출하여 유기층을 합하였다. 상기 합하여진 유기층을 소금물로 씻어주고, 황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압하에 농축하고, MPLC로 정제하여 얻은 노란색 액체의 목적화합물 1.5 g
- 10 (76%)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z : 315 $[M+H]^+$

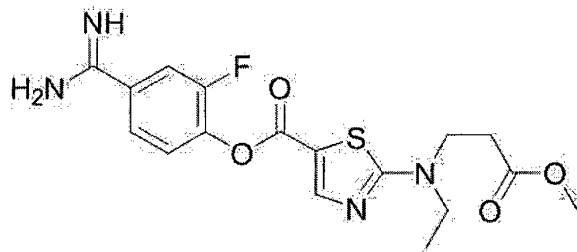
단계 3. 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실산



- 상기 단계 2에서 얻은 화합물 티-부틸 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트 1.5g (4.77mmol)을 디클로로메탄 10 mL에 녹인 후, 트리플루오로아세트산 5.0mL (65.3mmol)을 첨가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합액을 감압하에 농축하고, 정제단계 없이 노란색 액체의 목적화합물 1.7 g (quant)을
- 20 수득하였다.

MS(ESI) m/z : 259 $[M+H]^+$

단계 4. 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(에틸(3-메톡시-3-

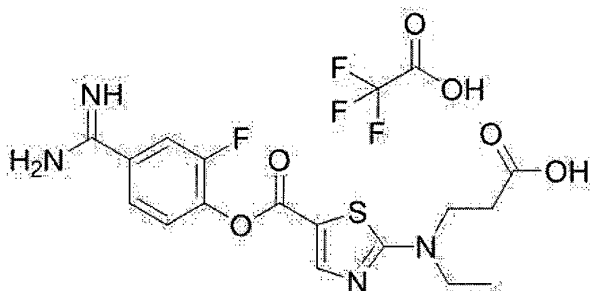
옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트

상기 단계 3에서 얻은 화합물 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실산 1.7g (6.58mmol)을 피리딘 7mL에
 5 녹인 후, 3-플루오로-4-하이드록시벤즈이미다마이드 염화수소염 1.38g (7.24mmol)과 EDCI 2.27g (11.85mmol)를 첨가하여 50 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합액을 감압하에 농축하고, prep-HPLC로 정제하여 흰색 고체의 목적화합물 2.0g (77%)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z :395 $[M+H]^+$

10

단계 5. 3-((5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로판산

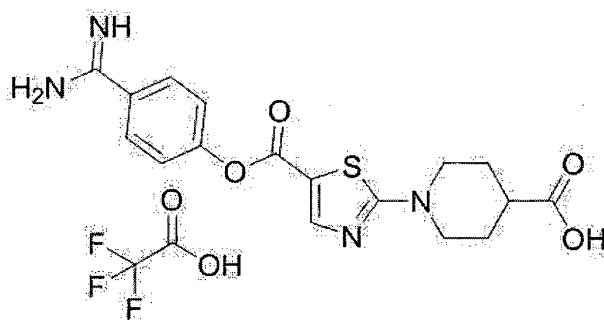


상기 단계 4에서 얻은 화합물 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트 1.2g (3.04mmol)에 4mL HCL (4N in H₂O)와 4mL HCl (4N in dioxane)을 실온에서 첨가한 후, 40°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합액을 감압하에 농축하고, prep-HPLC로 정제하여 흰색 고체의 목적화합물 0.68g (58%)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 12.48 (br s, 1H), 9.41 (br s, 2H), 9.15 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 3.75 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

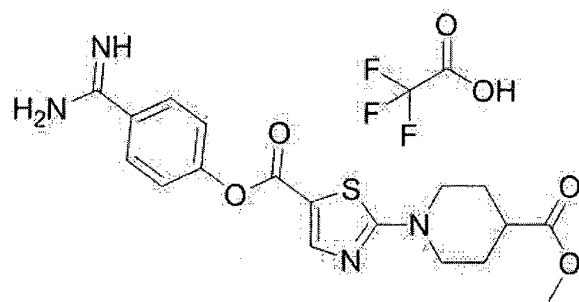
[실시예 2] 1-(5-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복실산



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 48%)

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 12.43 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.11-8.98 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 1.96 (dd, $J = 3.2, 13.6$ Hz, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[실시예 3] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트

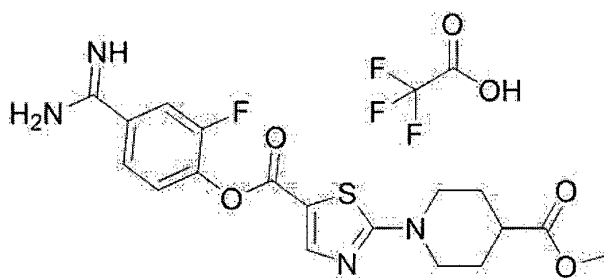


[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 53%)

5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.33 (br s, 2H), 9.05 (br s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.96 (dd, $J = 3.2, 13.4$ Hz, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

[실시예 4] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트

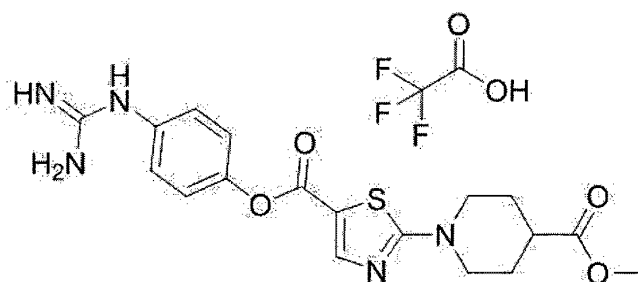


15 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 6%)

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.41 (br s, 2H), 9.15 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H),

1.98 (dd, $J = 3.1, 13.4$ Hz, 2H), 1.68–1.58 (m, 2H) ; MS(ESI) m/z : 407 $[M+H]^+$

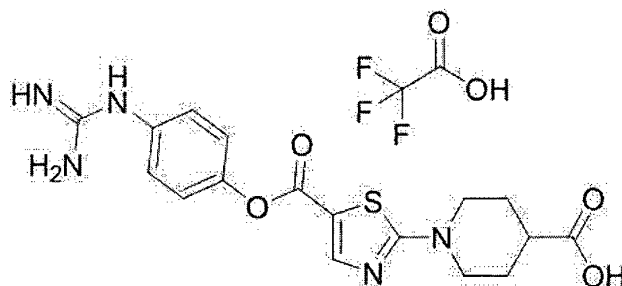
[실시예 5] 4-구아니디노페닐 2-(4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 46%)

10 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.68 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.43 (br s, 4H), 7.30 (br s, 4H), 3.97 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.34–3.27 (m, 2H), 2.76–2.69 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 3.2, 13.4$ Hz, 2H), 1.68–1.58 (m, 2H) ; MS(ESI) m/z : 404 $[M+H]^+$

15 [실시예 6] 1-(5-((4-구아니디노페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복실산

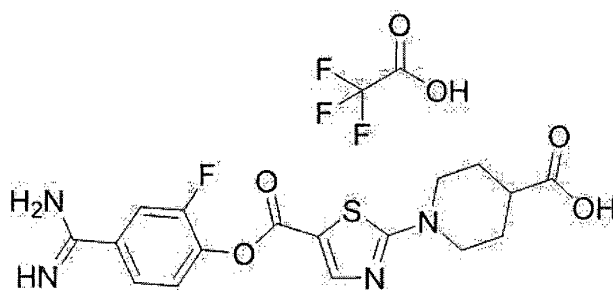


[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을

얻었다. (수득률 12%)

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 12.42 (br s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.47 (br s, 4H), 7.30 (br s, 4H), 3.96 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 3.0, 13.4 Hz, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H) ; MS(ESI) m/z : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$

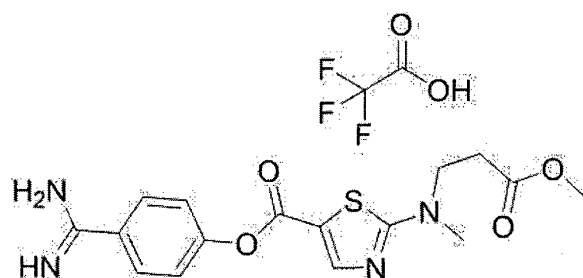
[실시예 7] 1-(5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복실산



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 39%)

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 12.43 (br s, 1H), 9.40 (br s, 2H), 9.16 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 3.97 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.16-3.15 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H) ; MS(ESI) m/z : 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

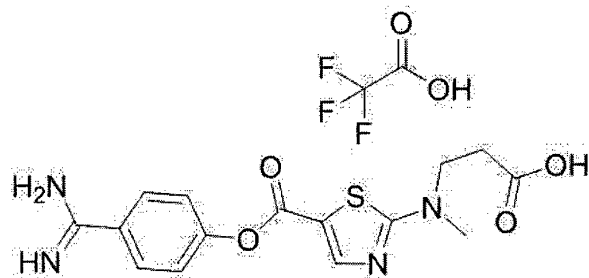
[실시예 8] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-3-옥소프로필)(메틸)아미노)티아졸-5-카르복실레이트



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 36%)

5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.34 (br s, 2H), 9.07 (br s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$

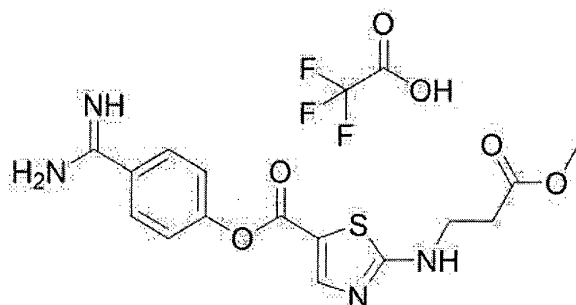
10 [실시예 9] 3-((5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(메틸)아미노)프로판산



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 10%)

15 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.36 (br s, 2H), 9.17 (br s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 6.84$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 6.92$ Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.64 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$

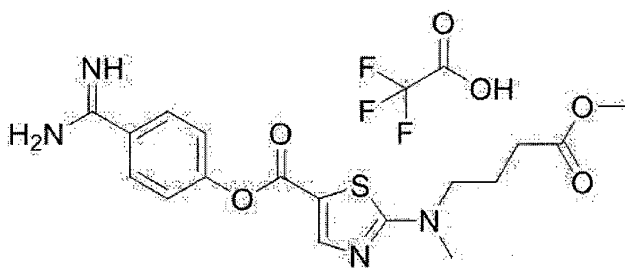
[실시예 10] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트



5 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 50%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.34 (br s, 2H), 9.16 (br s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* : 349 [M+H]⁺

[실시예 11] 4-카르바미미도일페닐 2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)티아졸-5-카르복실레이트



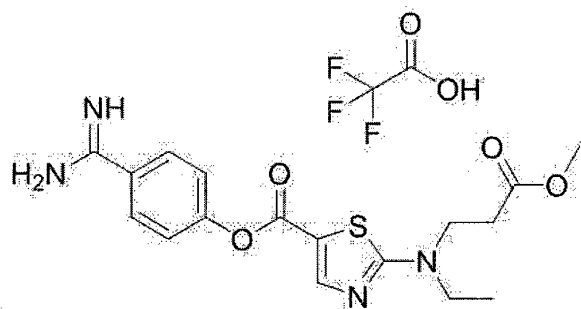
15

[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 21%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.33 (br s, 2H), 9.09 (br

s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 377 $[M+H]^+$

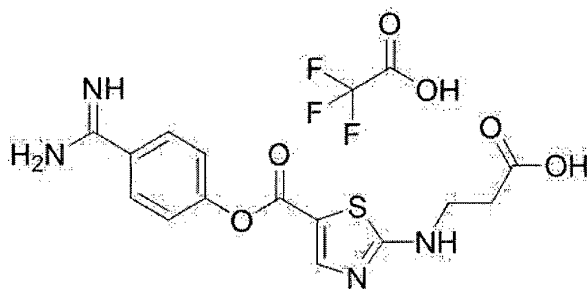
5 [실시예 12] 4-카르바미미도일페닐 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트



10 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 21%)

1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO- d_6) δ 9.34 (br s, 2H), 9.16 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 377 $[M+H]^+$

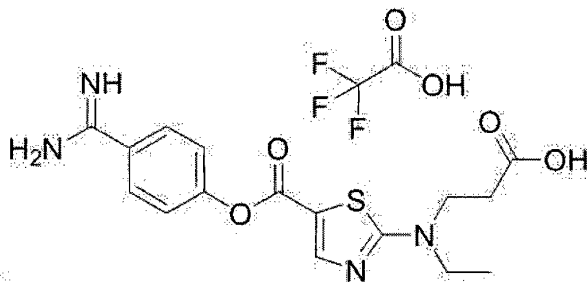
 [실시예 13] 3-((5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)아미노)프로판산



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 29%)

5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 12.36 (br s, 1H), 9.34 (br s, 2H), 9.19 (br s, 2H), 8.86 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$

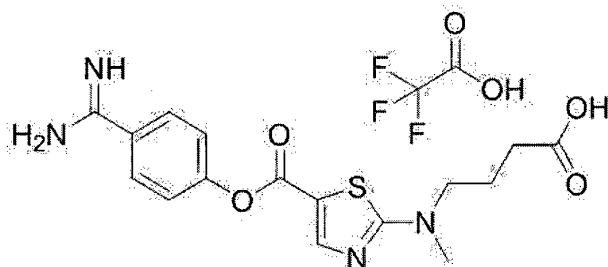
10 [실시예 14] 3-((5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로판산



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 16%)

15 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 12.5 (br s, 1H), 9.34 (br s, 2H), 9.18 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 3H); MS(ESI) m/z : 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[실시예 15] 4-((5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(메틸)아미노)부탄산

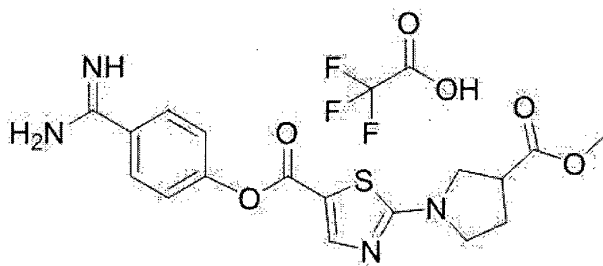


5 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 17%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.2 (br s, 1H), 9.34 (br s, 2H), 9.11 (br s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* : 363 [M+H]⁺

10

[실시예 16] 4-카르바미미도일페닐 2-(3-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트



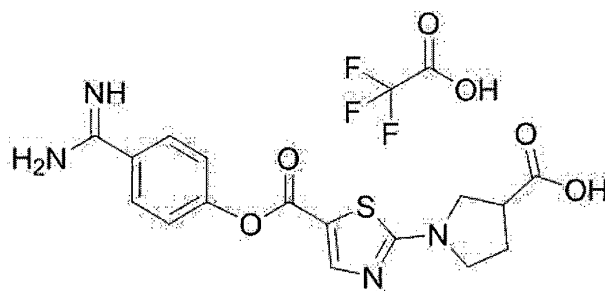
15

[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 5%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.34 (br s, 2H), 9.05 (br

s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.76 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.76 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.37-2.21 (m, 2H) ; MS(ESI) m/z : 375 [M+H]⁺

- 5 [실시예 17] 1-(5-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피롤리딘-3-카르복실산

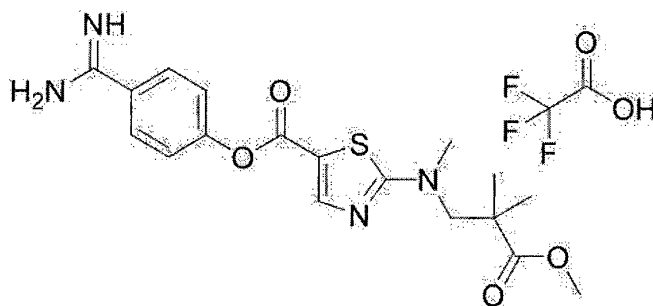


- [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 50%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.78 (brs, 1H), 9.34 (br s, 2H), 9.03 (br s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.68 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.68 Hz, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.23-2.23 (m, 2H) ; MS(ESI) m/z : 361 [M+H]⁺

15

- [실시예 18] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)(메틸)아미노)티아졸-5-카르복실레이트

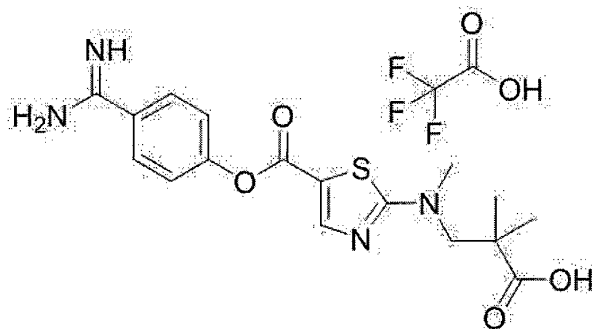


- [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-

카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 37%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.31 (br s, 2H), 9.10 (br s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.19 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 391 [M+H]⁺

[실시예 19] 3-((5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(메틸)아미노)-2,2-디메틸프로판산



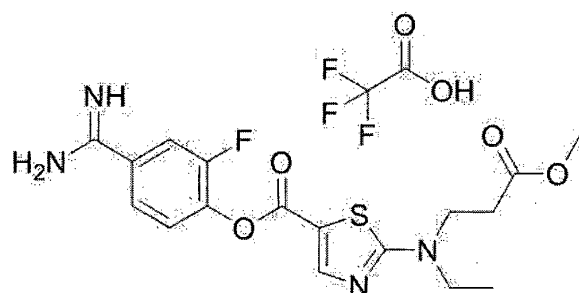
10

[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 27%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.34 (br s, 2H), 9.14 (br s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.15 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 377 [M+H]⁺

15

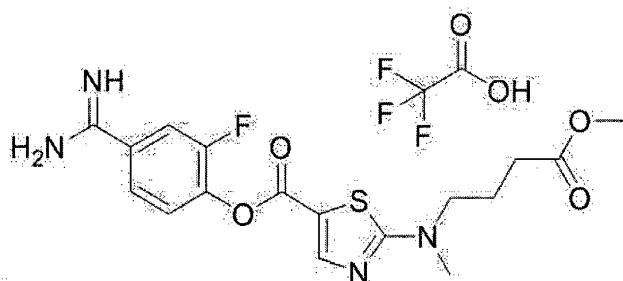
[실시예 20] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 40%)

5 1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 2H), 9.30 (br
s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 3.80
(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 2.75 (t, J =
7.1 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ESI) *m/z* : 395 [M+H]⁺

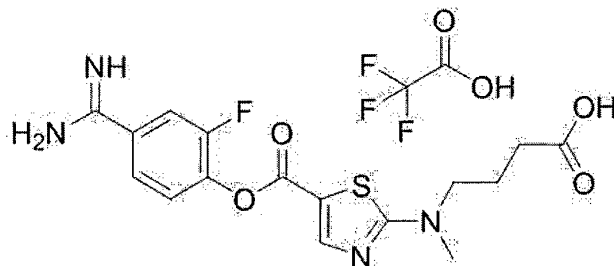
10 [실시예 21] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((4-메톡시-4-
옥소부틸)(메틸)아미노)티아졸-5-카르복실레이트



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 51%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-*d*₆) δ 9.35 (br s, 4H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* : 395 [M+H]⁺

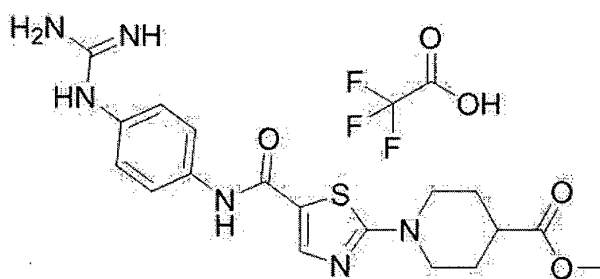
[실시예 22] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)티아졸-5-카르복실레이트



5 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 36%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.19 (br s, 1H), 9.40 (br s, 4H), 9.12 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H) 7.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* : 381 [M+H]⁺

[실시예 23] 메틸 1-(5-((4-구아니디노페닐)카르바모일)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트



15

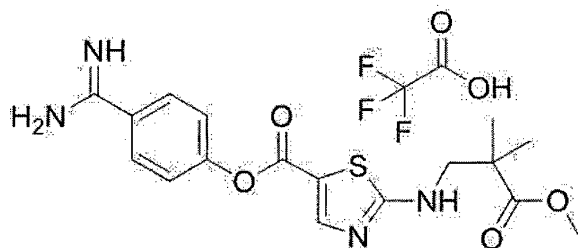
[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 39%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 10.10 (br s, 1H), 9.53 (br s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (br s, 4H), 7.19

20

(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 403 $[M+H]^+$

- 5 [실시예 24] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트

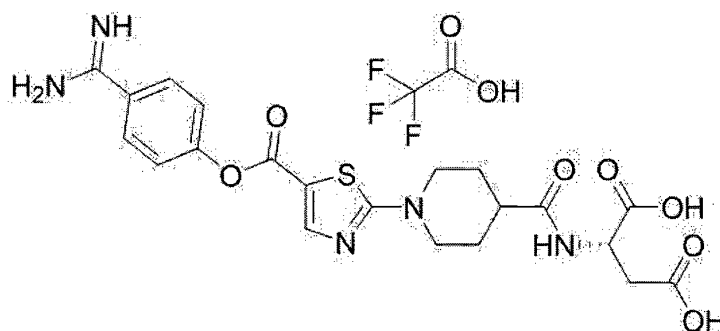


- [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을
10 얻었다. (수득률 28%)

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.33 (br s, 2H), 9.09 (br s, 2H), 8.73 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.17 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 377 $[M+H]^+$

15

- [실시예 25] (1-(5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)-L-아스파라긴산

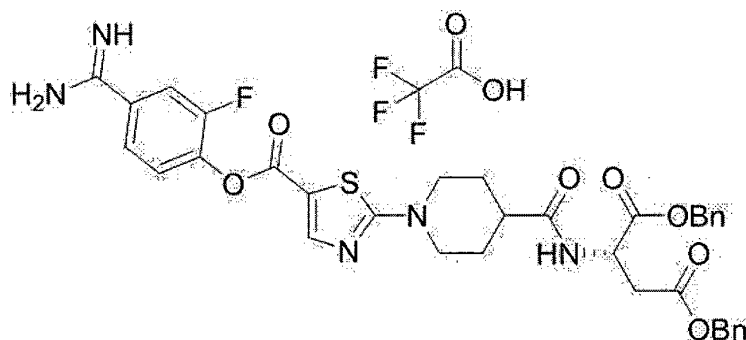


- [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을
20

얻었다. (수득률 5%)

MS(ESI) m/z : 490 $[M+H]^+$

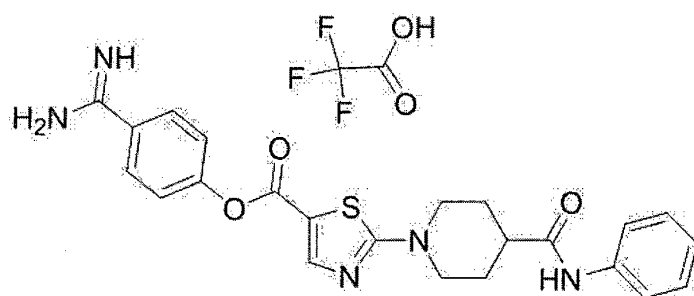
[실시예 26] (1-(5-((4-카르바미미도일-2-
5 플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)-L-
아스파르테이트



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-
카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을
10 얻었다. (수득률 22%)

1H NMR (400 MHz, TFA salt, $DMSO-d_6$) δ 9.39 (br s, 2H), 9.13 (br
s, 2H), 8.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H),
7.71-7.70 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 10H), 5.11-5.04 (m, 4H) 4.69 (q, J =
7.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 11.8 Hz, 2H),
15 2.91 (dd, J = 5.8, 16.4 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 7.8, 16.4 Hz, 1H),
1.76-1.70 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H) ; MS(ESI) m/z : 688 $[M+H]^+$

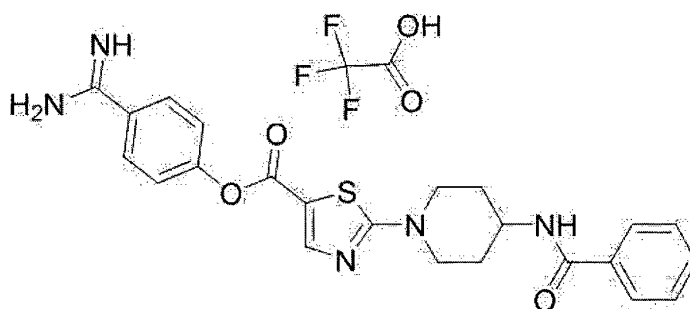
[실시예 27] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-(페닐카르바모일)피페리딘-
1-일)티아졸-5-카르복실레이트



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 34%)

- 5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.98 (br s, 1H), 9.31 (br s, 2H), 8.98 (br s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.71-2.47 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H) ; MS(ESI) m/z : 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 10

[실시예 28] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-벤즈아미도피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트

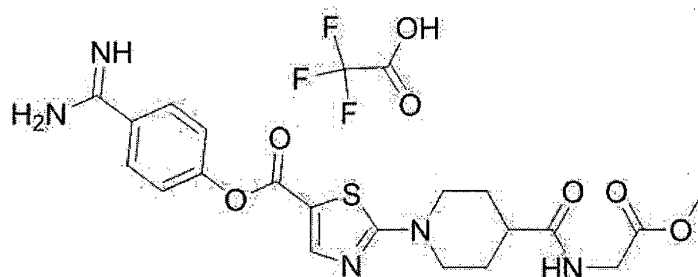


- 15 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 32%)

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.32 (br s, 2H), 9.03 (br s, 2H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 8.16 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 4H),

7.54-7.50 (m, 3H), 7.47-7.44 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.06 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 450 $[M+H]^+$

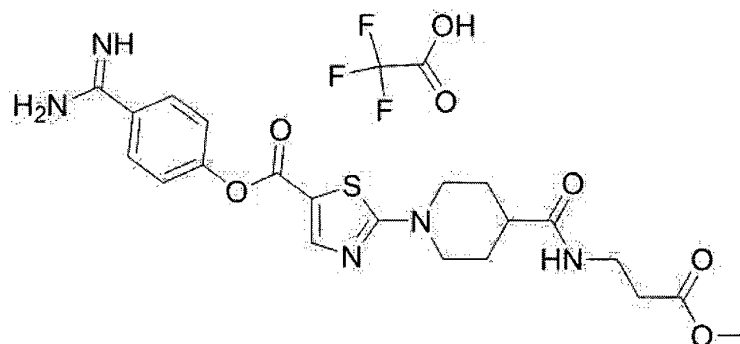
- 5 [실시예 29] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-((2-메톡시-2-옥소에틸)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트



- 10 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 55%)

- 1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO- d_6) δ 9.26 (br s, 2H), 9.12 (br s, 2H), 8.38 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 446 $[M+H]^+$
- 15

- [실시예 30] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-((3-메톡시-3-옥소프로필)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트

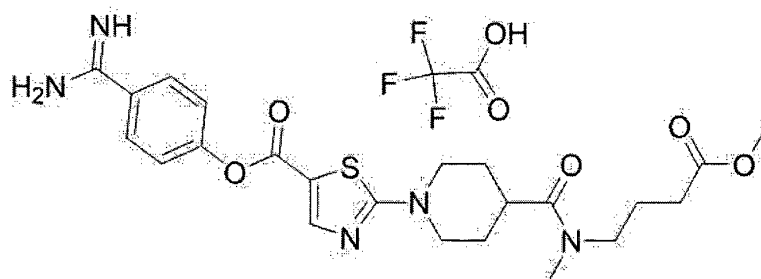


[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 51%)

5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.32 (br s, 2H), 8.97 (br s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.29-3.15 (m, 4H), 2.49-2.43 (m, 3H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

[실시예 31] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트

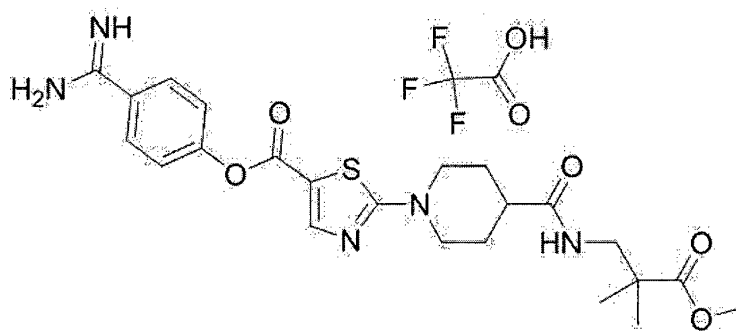


[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 33%)

15 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.32 (br s, 2H), 9.02 (br

s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.60 (s, 1H, rotamer, -OCH₃), 3.57 (s, 2H, rotamer-OCH₃), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.02 (s, 2H, rotamer-CH₃), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.78 (s, 1H, rotamer-CH₃), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H),
 5 2.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H) ; MS(ESI) *m/z* : 488 [M+H]⁺

[실시예 32] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트

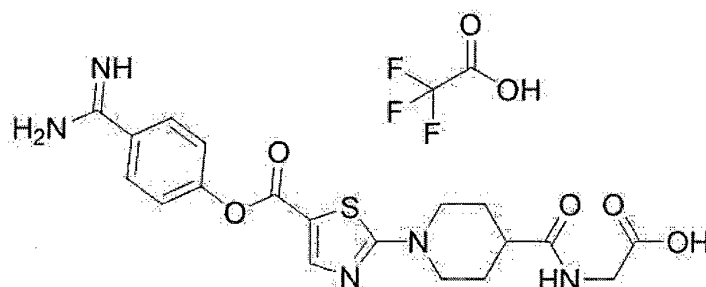


10

[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 4%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.32 (br s, 2H), 9.02 (br
 15 s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 4H), 2.55-2.53 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.06 (s, 6H) ; MS(ESI) *m/z* : 488 [M+H]⁺

20 [실시예 33] (1-(5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)글리신

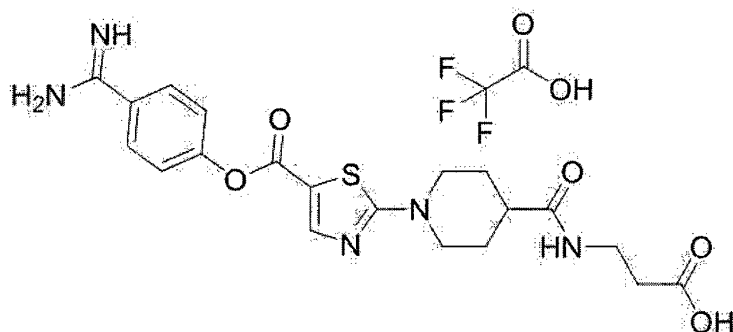


[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 48%)

5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 12.55 (br s, 1H), 9.33 (br s, 2H), 9.01 (br s, 2H), 8.26 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

[실시예 34] 3-(1-(5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)프로판산

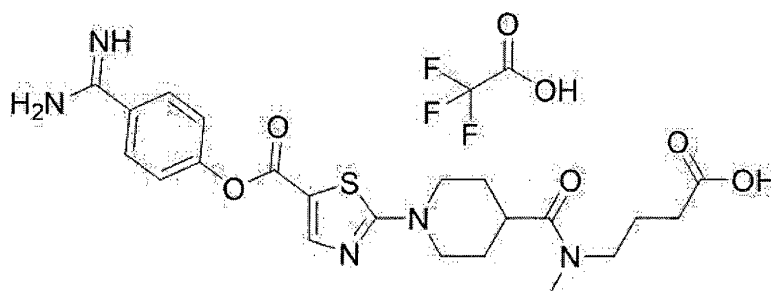


15 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 53%)

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.33 (br s, 2H), 9.04 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H),

7.53-7.50 (m, 2H), 4.03 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.26-3.20 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 446 $[M+H]^+$

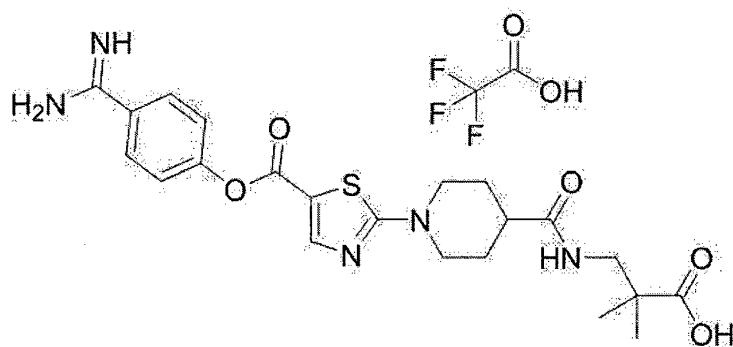
- 5 [실시예 35] 4-(1-(5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)-N-메틸피페리딘-4-카르복스아미도)부탄산



- 10 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 56%)

- 1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO- d_6) δ 9.33 (br s, 2H), 9.03 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.04 (s, 2H, rotamer-CH3), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.80 (s, 1H, rotamer-CH3), 2.29 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 474 $[M+H]^+$

- [실시예 36] 3-(1-(5-((4-카르바미미도일)페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)-2,2-디메틸프로판산

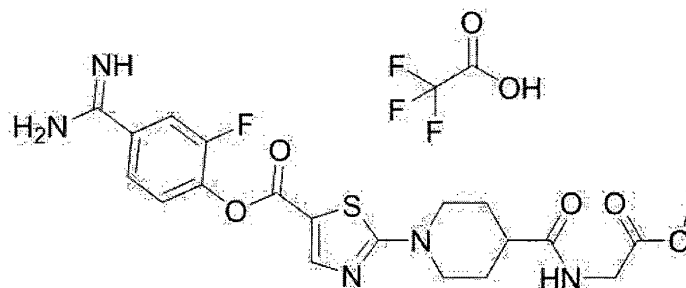


[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 41%)

- 5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 12.24 (br s, 1H), 9.32 (br s, 2H), 9.01 (br s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.79 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.26-3.19 (m, 4H), 2.58-2.53 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.03 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

[실시예 37] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-((2-메톡시-2-옥소에틸)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트

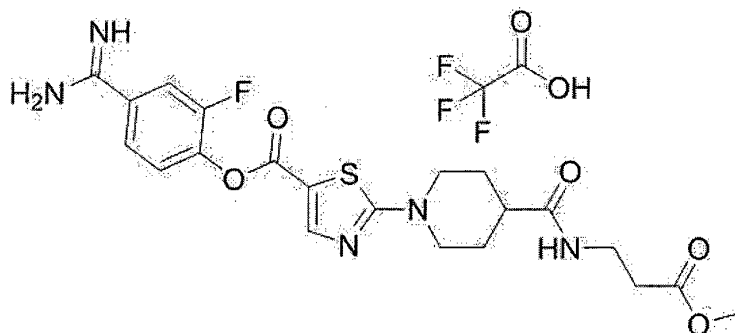


- 15 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 23%)

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.30 (br s, 4H), 8.39 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H),

4.04 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 2H) 1.68-1.58 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 464 $[M+H]^+$

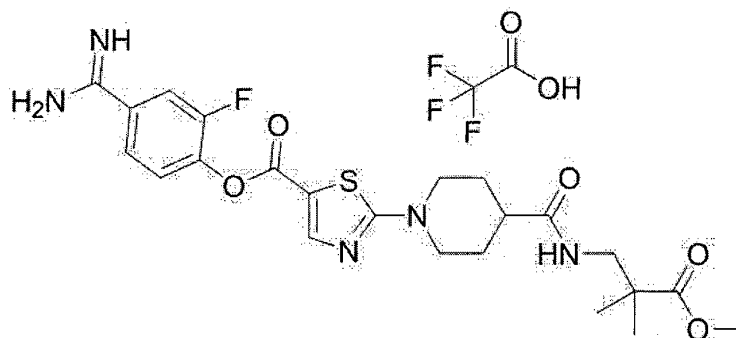
- 5 [실시예 38] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-((3-메톡시-3-옥소프로필)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트



- 10 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 50%)

- 1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO- d_6) δ 9.37 (br s, 2H), 9.24 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 4H), 2.46-2.43 (m, 3H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 478 $[M+H]^+$
- 15

- [실시예 39] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트

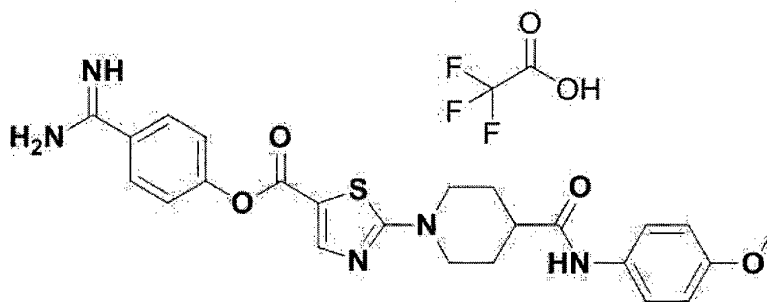


[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 50%)

5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 2H), 9.20 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 2H), 4.04 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 4H), 2.49-2.48 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.06 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

[실시예 40] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트

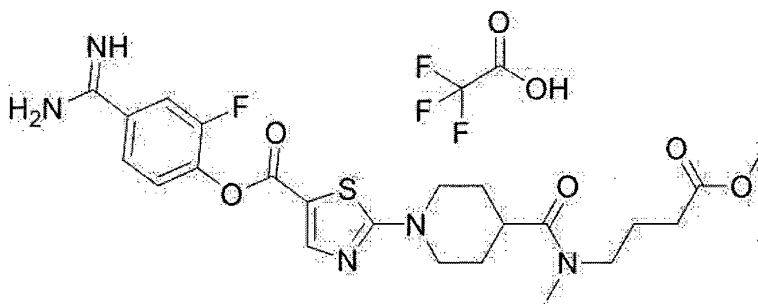


15 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 9%)

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.86 (br s, 2H), 9.34 (br s, 2H), 9.10 - 8.96 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H),

7.55 – 7.48 (m, 4H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.35 – 3.25 (m, 2H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 480 $[M+H]^+$

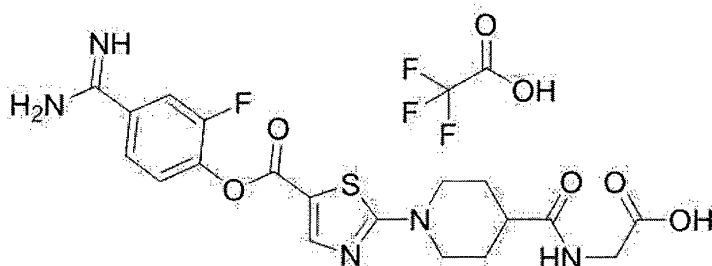
5 [실시예 41] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-((4-메톡시-4-
옥소부틸)(메틸)카르바모일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카르복실레이트



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시에 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 16%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.41 (br s, 2H), 9.19 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.93–7.90 (m, 1H), 7.77–7.70 (m, 2H), 4.05–3.96 (m, 2H), 3.62 (s, 1H, rotamer-OCH₃), 3.58 (s, 2H, rotamer-OCH₃), 3.39–3.32 (m, 2H), 3.31–3.28 (m, 2H), 3.04 (s, 2H, rotamer-CH₃), 3.02–2.95 (m, 1H), 2.79 (s, 1H, rotamer-CH₃), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.86–1.77 (m, 2H), 1.74–1.67 (m, 2H), 1.64–1.54 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* : 506 [M+H]⁺

[실시예 42] (1-(5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)글리신

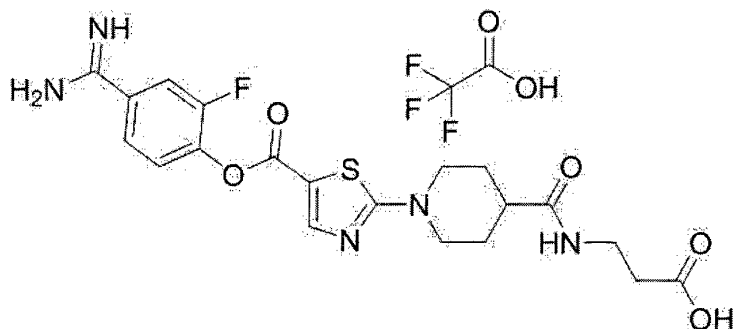


[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 15%)

5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 12.54 (br s, 1H), 9.42 (br s, 2H), 9.15 (br s, 2H), 8.27 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

[실시예 43] 3-(1-(5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복스아미도)프로판산

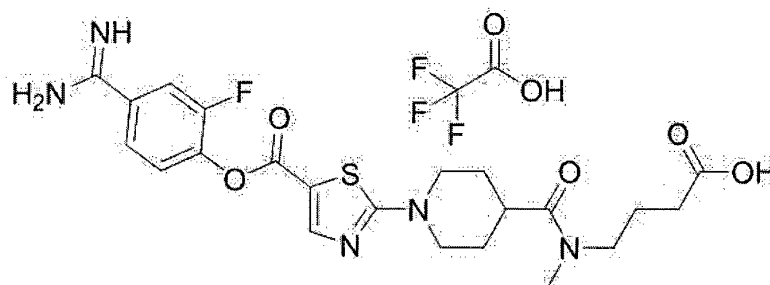


15 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 17%)

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 12.21 (br s, 1H), 9.40 (br s, 2H), 9.17 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.71-7.70 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.28-3.21

(m, 4H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 464 [M+H]⁺

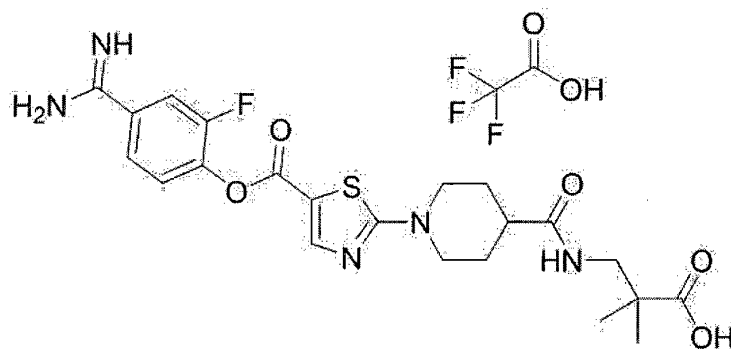
[실시예 44] 3-(1-(5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복사미도)-2,2-디메틸프로판산



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 56%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 2H), 9.13 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.03 (s, 2H, rotamer-CH₃), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.79 (s, 1H, rotamer-CH₃), 2.28 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 492 [M+H]⁺

[실시예 45] 3-(1-(5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복사미도)-2,2-디메틸프로판산

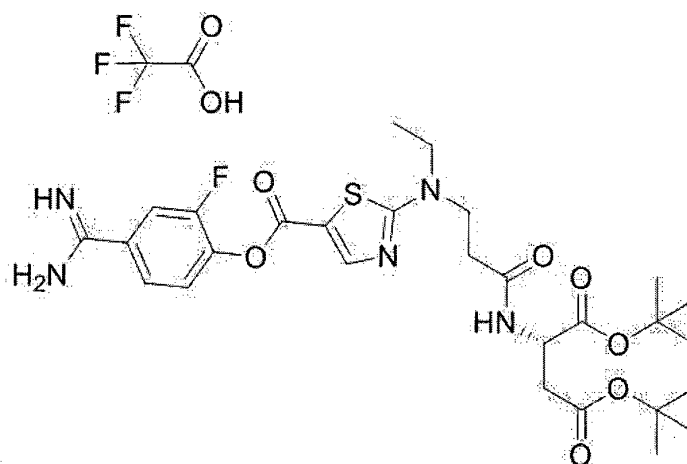


[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 36%)

5 1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.39 (br s, 2H), 9.15 (br
s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.80 (t, J = 6.2 Hz, 1H),
7.78-7.68 (m, 2H), 4.04 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.27-3.20 (m, 4H), 2.59-
2.53 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.04 (s, 6H);
MS(ESI) *m/z* : 492 [M+H]⁺

10

[실시에 46] 다이-티-부틸 (3-((5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로파노일)-L-아스파르테이트

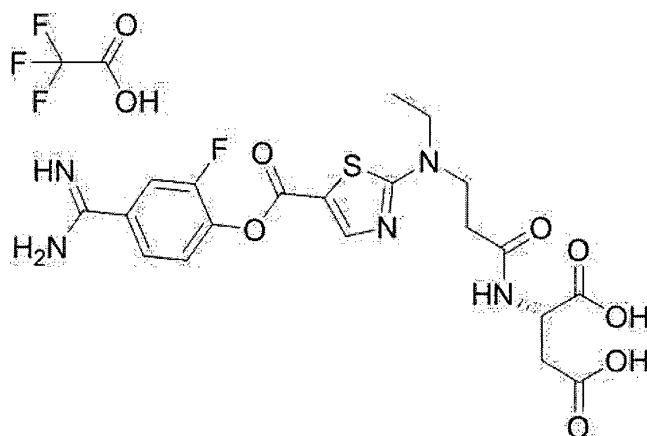


15 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-

카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 48%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 2H), 9.14 (br s, 2H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H),
 5 7.74-7.67 (m, 2H), 4.51-4.45 (m, 1H), 3.73-3.72 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS(ESI) *m/z* : 608 [M+H]⁺

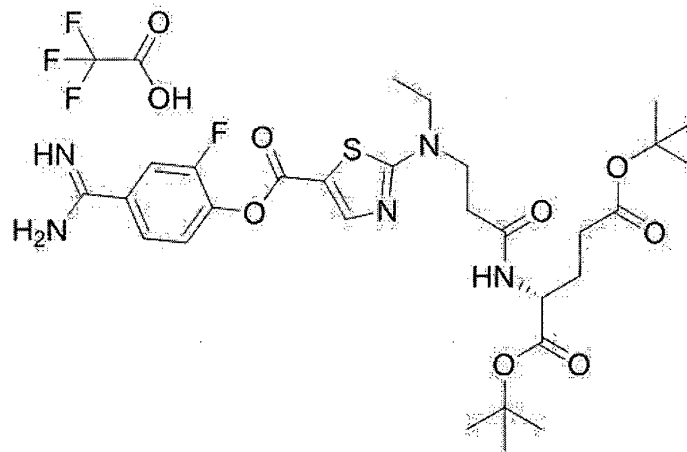
[실시예 47] (3-((5-((4-카르바미미도일-2-
 10 플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로파노일)-L-아스파라긴산



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-
 카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을
 15 얻었다. (수득률 37%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.41 (br s, 2H), 9.16 (br s, 2H), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H),
 7.75-7.68 (m, 2H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.53-3.51 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 3H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H);
 20 MS(ESI) *m/z* : 496 [M+H]⁺

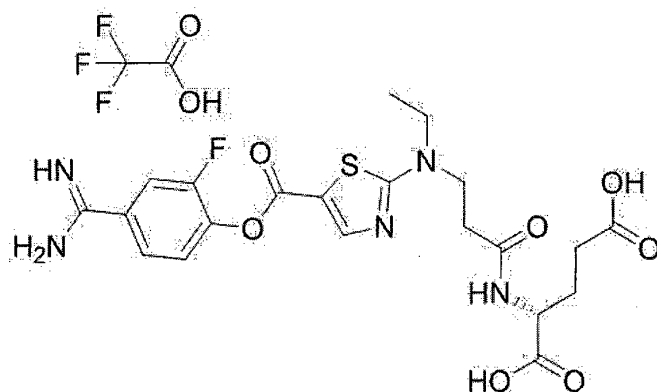
[실시예 48] 다이-티-부틸 (3-((5-((4-카르바미미도일)-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로파노일)-D-글루타메이트



5 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 44%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d₄) δ 8.10 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 2.0, 10.3 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H),
 10 4.31-4.28 (m, 1H), 3.87-3.86 (m, 2H), 3.61 (q, J = 14.1 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 622 [M+H]⁺

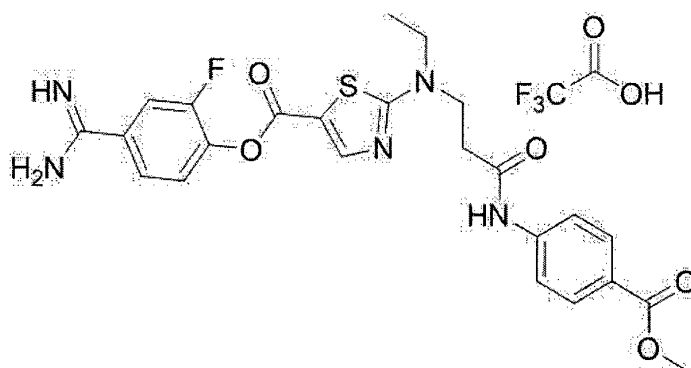
15 [실시예 49] (3-((5-((4-카르바미미도일)-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로파노일)-D-글루탐산



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 30%)

- 5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol- d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 2.0, 10.3 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.87-3.86 (m, 2H), 3.61 (q, J = 14.1 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 10

[실시예 50] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(에틸(3-((4-(메톡시카르보닐)페닐)아미노)-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트



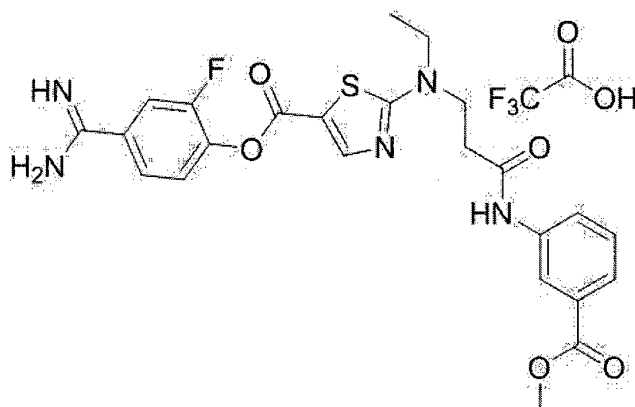
15

[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-

카르복실레이트로 부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 20%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d₄) δ 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 514 [M+H]⁺

[실시예 51] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((3-((3-(메톡시카르보닐)페닐)아미노)-3-옥소프로필)아미노)티아졸-5-카르복실레이트



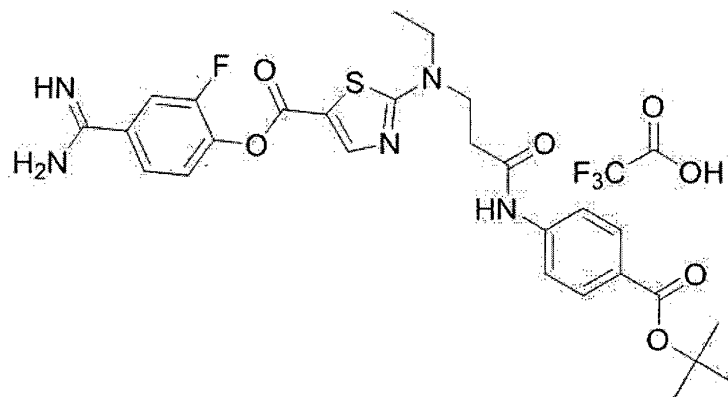
[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로 부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 25%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d₄) δ 8.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12-7.71 (m, 4H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 2.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 514 [M+H]⁺

20

[실시예 52] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((3-((4-(티-부톡시카르보닐)페닐)아미노)-3-옥소프로필)(에틸)아미노)티아졸-5-

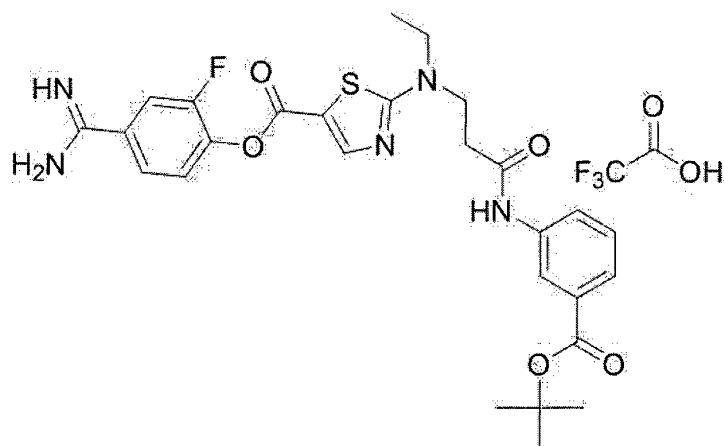
카르복실레이트



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 59%)

1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d6) δ 11.21 (s, 1H), 10.23 (br s, 2H), 10.00 (br s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.72 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.53-8.50 (m, 4H), 4.69-4.65 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 2H), 3.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 9H), 2.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 556 [M+H]⁺

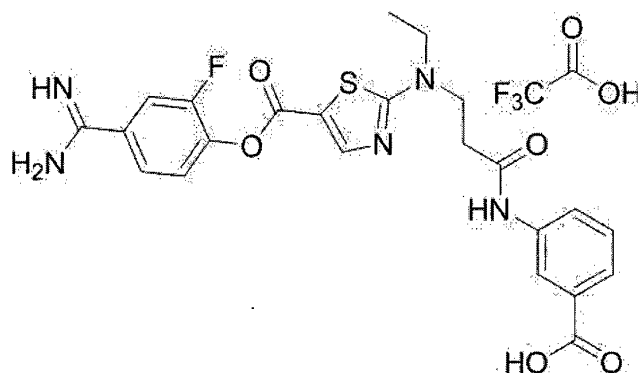
[실시에 53] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((티-
부톡시카르보닐)페닐)아미노)-3-옥소프로필)(에틸)아미노)티아졸-5-
카르복실레이트



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 62%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d₄) δ 8.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ESI) *m/z* : 556 [M+H]⁺

10 [실시예 54] 3-(3-((5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로판아미도)벤조산

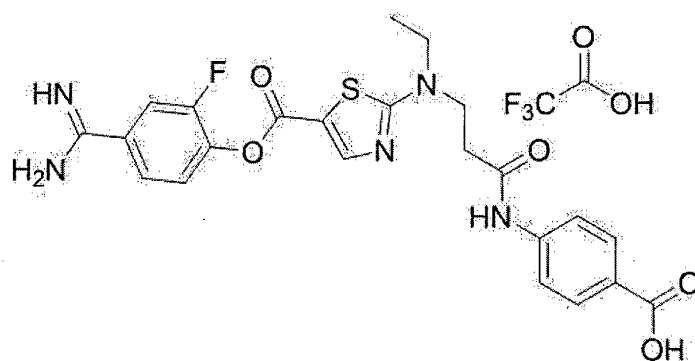


15 [제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 23%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d₄) δ 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 4H), 7.60 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ESI) *m/z* : 500 [M+H]⁺

20

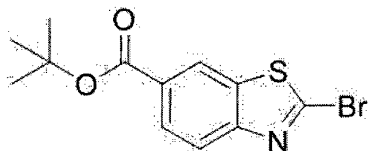
[실시예 55] 4-(3-((5-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로판아미도)벤조산



[제조예 2]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트로부터 [실시예 1]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 20%)

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, TFA salt, Methanol- d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 3H), 7.60-7.58 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 [제조예 3] 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

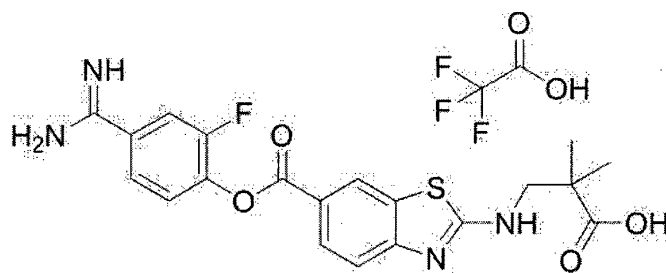


- 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실산 7.0g (27.1mmol)를 티-부탄올 60mL와 테트라하이드로퓨란 30mL에 녹인 후, 디-티-부틸 디카보네이트 7.48mL (32.5mmol), DMAP 0.663g (5.42mmol) 그리고 피리딘 6.58mL (81.0mmol)을 상온에서 첨가한 후, 70 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 에틸아세테이트와 물 그리고 1 N 염화수소 수용액을 pH 6 이 될 때까지 첨가한 후, 1시간동안 교반하여 석출된 고체를 걸러주었다. 상기 여과액인 에틸아세테이트와 수용액 층을 추출하여 유기층을 합하였다. 합하여진 유기층을 다시 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하고, MPLC로 정제하여 노란색 고체의 목적화합물
- 15
- 20

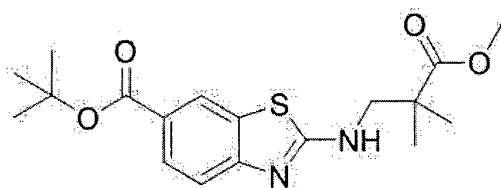
3.4g (40%)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z : 315 $[M+H]^+$

[실시예 56] 3-((6-((4-카르바미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)아미노)-2,2-디메틸프로판산



단계 1. 티-부틸 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트



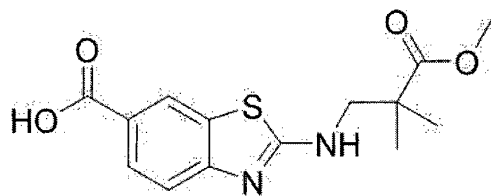
10

[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트 2.5g (7.96mmol)를 디메틸포름아마이드 30mL에 녹인 후, 메틸 3-아미노-2,2-디메틸프로파노에이트 염화수소염 1.39g (8.35mmol)과 탄산칼륨 1.65g (11.94mmol)을 상온에서 첨가한 후, 60 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합액을 실온으로 냉각시킨 후, 에틸아세테이트 및 소금물로 추출하여 유기층을 합하였다. 합하여진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하고, MPLC로 정제하여 노란색 고체의 목적화합물 3.0g (72%)을 수득하였다.

20

MS(ESI) m/z : 365 $[M+H]^+$

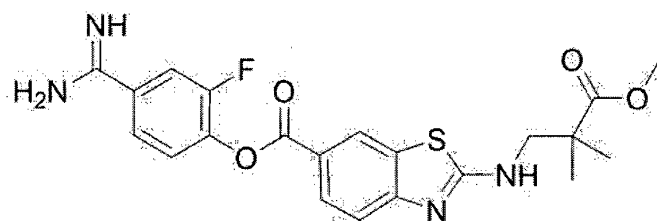
단계 2. 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-

옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카복실산

단계 1에서 얻은 화합물 티-부틸 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트 2.3g (6.31mmol)을 5 디클로로메탄 10mL에 녹인 후, 트리플루오로아세트산 5 mL (65.3mmol)을 첨가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 정제단계 없이 얻은 노란색 액체의 목적화합물 2.6 g (quant)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z : 309 $[M+H]^+$

10

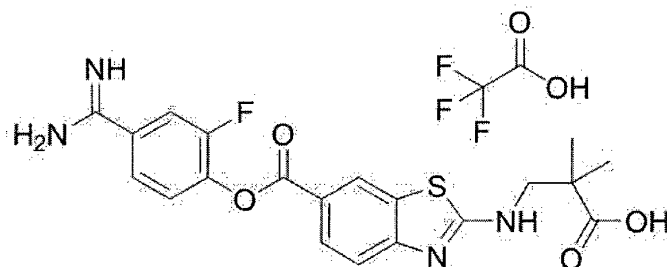
단계 3. 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

단계 2에서 얻은 화합물 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카복실산 1.3g (3.08mmol)을 15 피리딘 7mL에 녹인 후, 3-플루오로-4-하이드록시벤즈이미다마이드 염화수소염 0.65g (3.39mmol) 과 EDCI 1.06g (5.54mmol)를 첨가한 후, 50 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, prep-HPLC로 정제하여 상아색 고체의 목적 화합물 0.8g (59%)을 수득하였다.

20

MS(ESI) m/z : 445 $[M+H]^+$

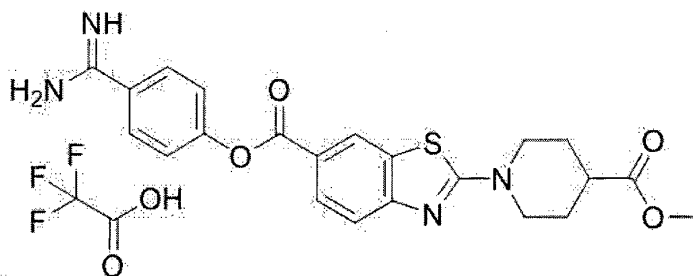
단계 4. 3-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페닐)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)아미노)-2,2-디메틸프로판산



단계 3에서 얻은 화합물 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트 0.8g (1.43mmol)에 3mL HCL (4N in H₂O)와 3mL HCl (4N in dioxane)을 첨가한 후, 40 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, prep-HPLC로 정제하여 흰색 고체의 목적 화합물 0.6g (77%)을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.48 (br s, 1H), 9.43 (br s, 2H), 9.22 (br s, 2H), 8.57 - 8.52 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H); MS(ESI) *m/z* :431 [M+H]⁺

[실시에 57] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트



[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시에 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을

얻었다. (수득률 5%)

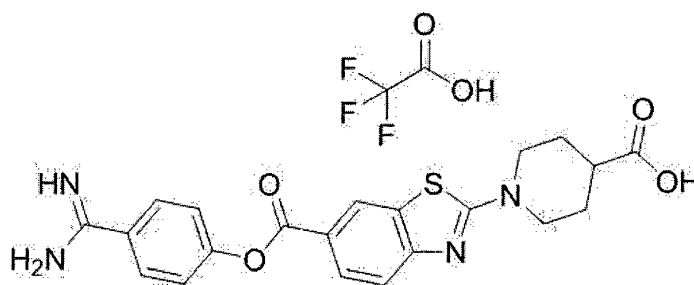
¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.34 (br s, 2H), 9.04 (br s, 2H), 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H) 7.58-7.54 (m, 3H), 4.04 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.39-3.38 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.00 (dd, J = 3.2, 13.4 Hz, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H) ; MS(ESI) *m/z* : 439 [M+H]⁺

[실시예

58]

1-(6-((4-

카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)피페리딘-4-카복실산



10

[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 10%)

MS(ESI) *m/z* : 425 [M+H]⁺

15

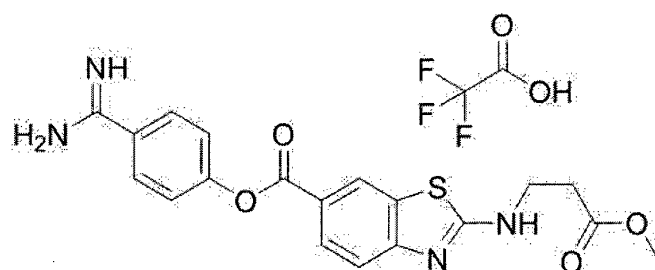
[실시예

59]

4-카르바미미도일페닐

2-((3-메톡시-3-

옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

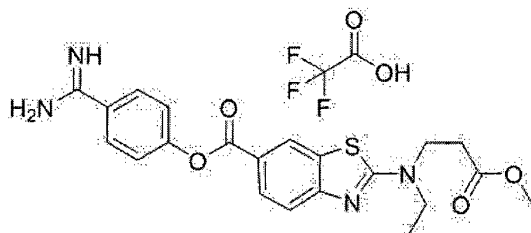


[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-

카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 40%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.35 (br s, 2H), 9.04 (br s, 2H), 8.68 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.71 (t, J = 6.5 Hz, 1H); MS(ESI) *m/z* : 399 [M+H]⁺

[실시예 60] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-3-옥소프로필)(메틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

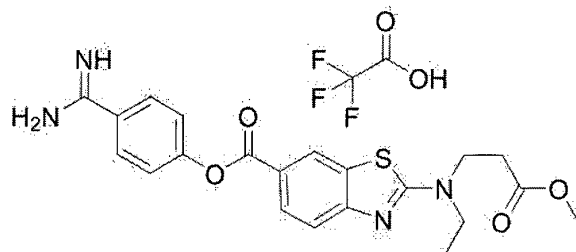


[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 27%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.34 (br s, 2H), 9.03 (br s, 2H), 8.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 3.87 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H); MS(ESI) *m/z* : 413 [M+H]⁺

20

[실시예 61] 4-카르바미미도일페닐 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

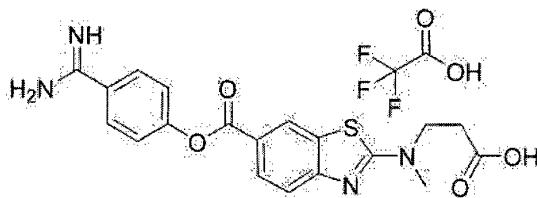


[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 33%)

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.35 (br s, 2H), 9.11 (br s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

[실시예 52] 3-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(메틸)아미노)프로판산



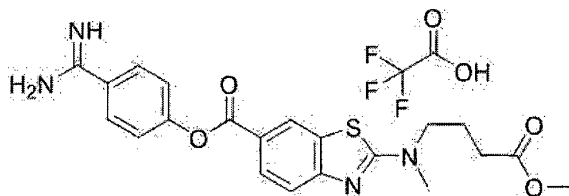
15 [제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 34%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.35 (br s, 2H), 9.01 (br s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

[실시예 63] 4-카르바미미도일페닐 2-((4-메톡시-4-

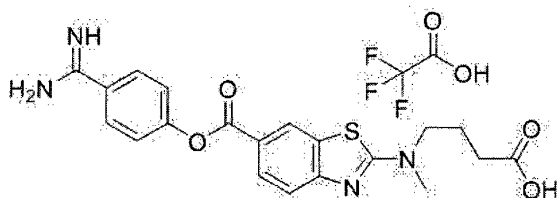
옥소부틸)(메틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트



[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 16%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.35 (br s, 2H), 9.03 (br s, 2H), 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* : 427 [M+H]⁺

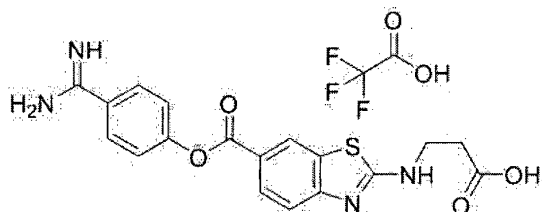
[실시예 64] 4-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(메틸)아미노)부탄산



[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 58%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.16 (br s, 1H), 9.35 (br s, 2H), 9.11 (br s, 2H), 8.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* : 413 [M+H]⁺

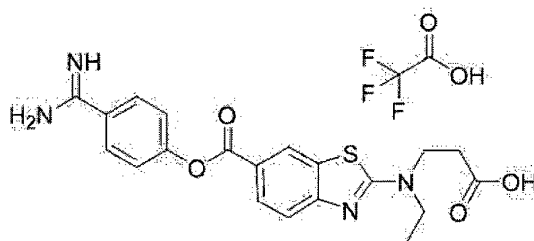
[실시예 65] 3-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)아미노)프로판산



5 [제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 40%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.38 (br s, 1H), 9.35 (br s, 2H), 9.09 (br s, 2H), 8.65 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 2.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H); MS(ESI) *m/z* : 385 [M+H]⁺

[실시예 66] 3-((6-((4-아미노)에틸)아미노)벤조[d]티아졸-2-일)아미노)프로판산

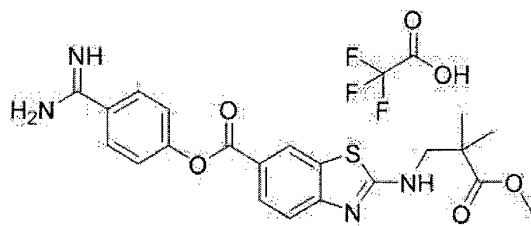


[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 48%)

20 ¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.48 (br s, 1H), 9.34 (br s, 2H), 8.93 (br s, 2H), 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.8,

8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 413 $[M+H]^+$

- 5 [실시예 67] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

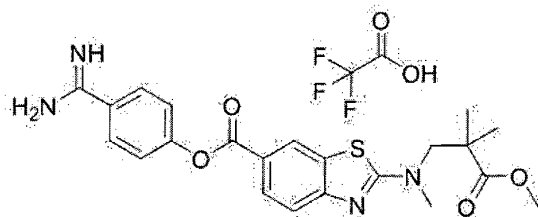


- [제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 49%)

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (br s, 2H), 9.05 (br s, 2H), 8.57 - 8.50 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.20 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 427 $[M+H]^+$

15

- [실시예 68] 4-카르바미미도일페닐 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)(메틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트



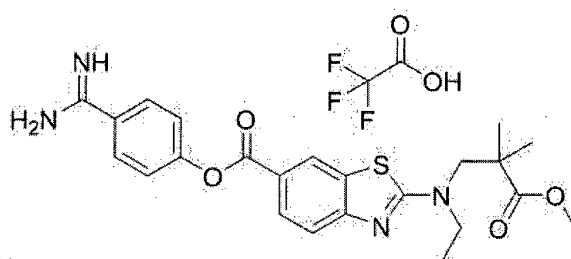
- [제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 15%)

20

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.35 (br s, 2H), 9.01 (br s, 2H), 8.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 – 7.55 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.22 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

[실시예 69] 4-카르바미미도일페닐 2-(에틸(3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

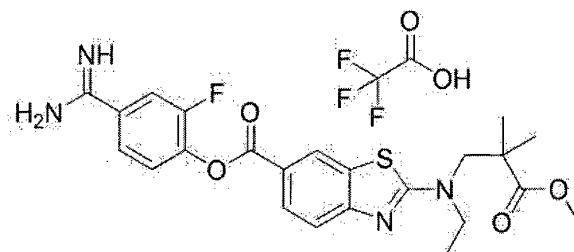


[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 19%)

^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.35 (br s, 2H), 9.04 (br s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.54 – 3.47 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.22 – 1.17 (m, 3H); MS(ESI) m/z : 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

[실시예 70] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(에틸(3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트



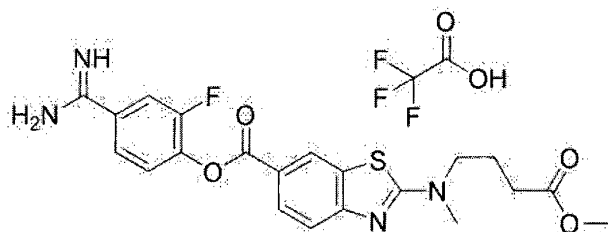
20

[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-

카르복실레이트로 부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 21%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.43 (br s, 2H), 9.16 (br s, 2H), 8.63 (s, J = 1.4 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.22 - 1.17 (m, 3H); MS(ESI) *m/z* : 473 [M+H]⁺

[실시예 71] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((4-메톡시-4-옥소부틸)(메틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

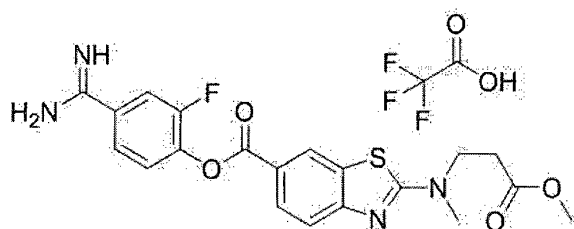


[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로 부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 18%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.42 (br s, 2H), 9.11 (br s, 2H), 8.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* : 445 [M+H]⁺

20

[실시예 72] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-((3-메톡시-3-옥소프로필)(메틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

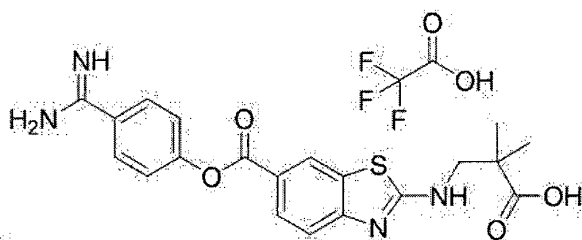


[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 16%)

- 5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.43 (br s, 2H), 9.24 (br s, 2H), 8.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 1.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

[실시예 73] 3-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)아미노)-2,2-디메틸프로판산

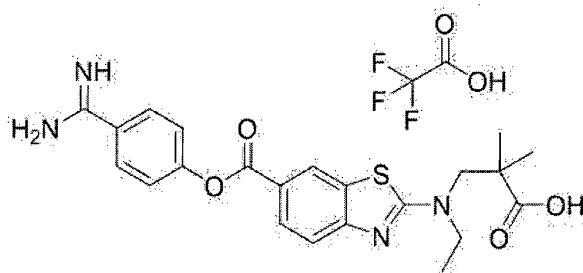


- 15 [제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 42%)

- ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 12.46 (br s, 1H), 9.35 (br s, 2H), 9.05 (br s, 2H), 8.53 - 8.48 (m, 2H), 7.99 (dd, $J = 1.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.18 (s, 6H); MS(ESI) m/z :
- 20

413 [M+H]⁺

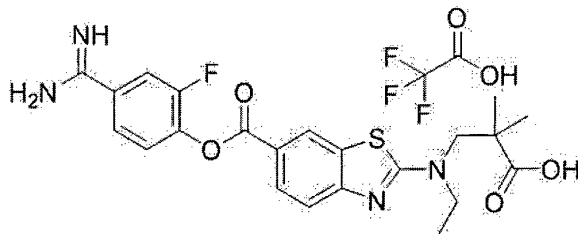
- [실시예 74] 3-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(에틸)아미노)-2,2-
5 디메틸프로판산



[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 38%)

- 10 ¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.70 (br s, 1H), 9.36 (br s, 2H), 9.21 (br s, 2H), 8.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 1.24 - 1.18 (m, 9H); MS(ESI) m/z : 441 [M+H]⁺

- 15 [실시예 75] 3-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(에틸)아미노)-2,2-
디메틸프로판산

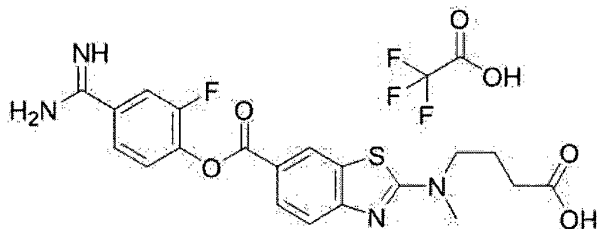


- [제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-
20 카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 41%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.71 (br s, 1H), 9.43 (br s, 2H), 9.22 (br s, 2H), 8.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 1.24 - 1.18 (m, 9H);

5 MS(ESI) *m/z* : 459 [M+H]⁺

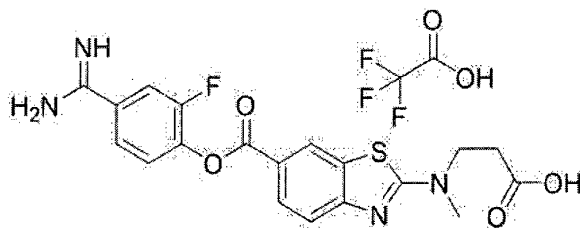
[실시예 76] 4-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(메틸)아미노)부탄산



10 [제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 30%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.19 (br s, 1H), 9.43 (br s, 2H), 9.22 (br s, 2H), 8.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90 (p, J = 7.2, 14.4 Hz, 2H); MS(ESI) *m/z* : 431 [M+H]⁺

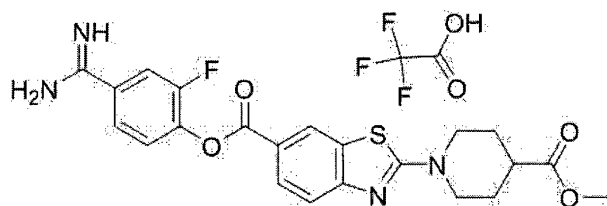
20 [실시예 77] 3-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(메틸)아미노)프로판산



[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 34%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.47 (br s, 1H), 9.43 (br s, 2H), 9.23 (br s, 2H), 8.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H); MS(ESI) *m/z* : 417 [M+H]⁺

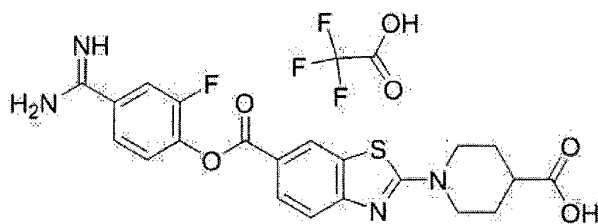
10 [실시예 78] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트



[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 53%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 11.30 (br s, 1H), 10.93 (br s, 2H), 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.0, 11.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* : 457 [M+H]⁺

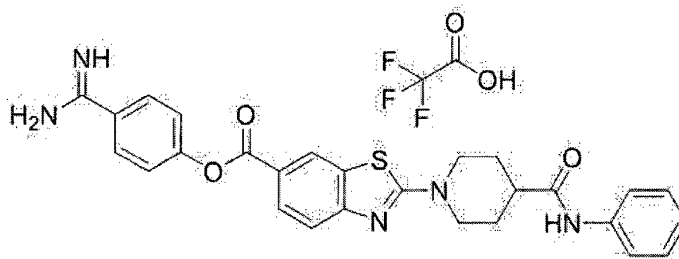
[실시예 79] 1-(6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)피페리딘-4-카복실산



[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 33%)

- 5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 11.29 (br s, 1H), 10.97 (br s, 2H), 8.61 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H); MS(ESI)
- 10 m/z : 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[실시예 80] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-(페닐카바모일)피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

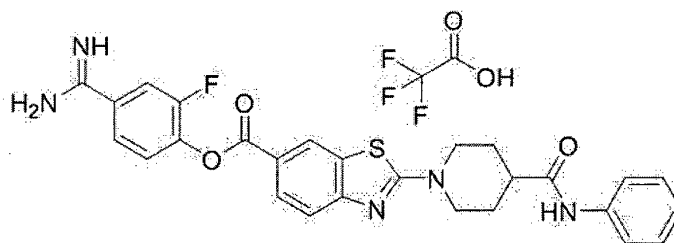


- 15 [제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 70%)

- ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol- d_4) δ 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 5H), 7.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.24-4.14 (m, 2H),
- 20

3.33-3.23 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 500 $[M+H]^+$

[실시예 81] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-
5 (페닐카바모일)피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

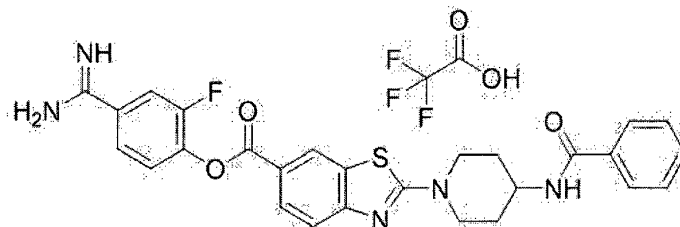


[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-
카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을
얻었다. (수득률 8%)

10 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol- d_4) δ 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, J =8.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J =9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J =8.6 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.20 (t, J =7.6 Hz, 2H), 7.10 (t, J =6.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J =7.4 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 518 $[M+H]^+$

15

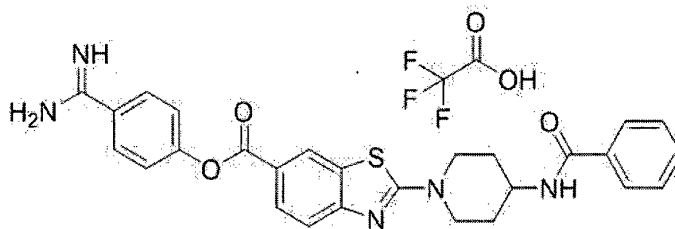
[실시예 82] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(4-
20 벤조아미도피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트



[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-
20 카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을
얻었다. (수득률 29%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.40 (br, 2H), 9.14 (br, 2H), 8.65 (d, 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 1 H), 7.96-7.93 (m, 1 H), 7.86-7.84 (m, 2 H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.59 (d, 8.56 Hz, 1 H), 7.55-7.51 (m, 1 H), 7.48-7.44 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 3 H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* : 518 [M+H]⁺

[실시예 83] 4-카르바미미도일페닐 2-(4-벤조아미도피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트



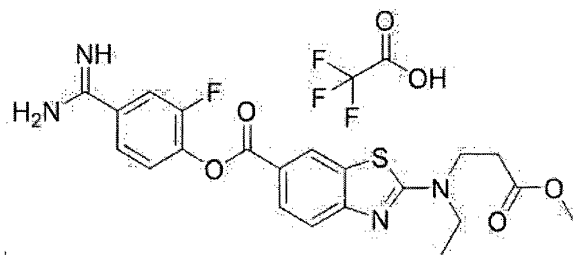
10

[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 4%)

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 8.63-8.63 (d, 1H), 8.36-8.34 (s, J = 7.7 Hz, 1H), 8.06-8.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86-7.84 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.59-7.57 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.53-7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48-7.44 (t, 2H), 4.15-4.13 (d, 3H), 3.45-3.39 (t, 2H), 2.00-1.97 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* : 500 [M+H]⁺

20

[실시예 84] 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 2-(에틸(3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

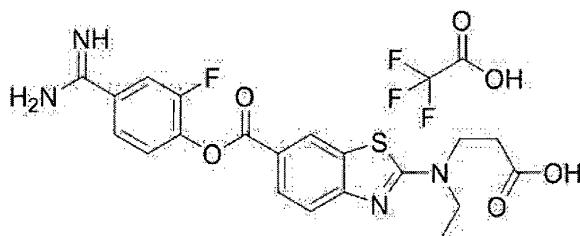


[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 50%)

- 5 ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.42 (br s, 2H), 9.20 (br s, 2H), 8.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

[실시예 85] 3-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(에틸)아미노)프로판산

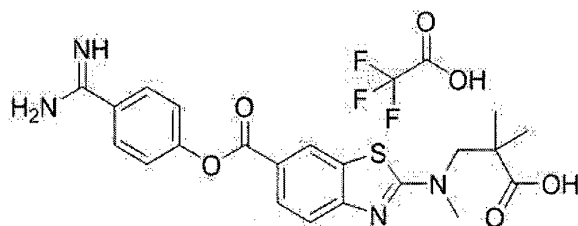


- 15 [제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 64%)

- ^1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d_6) δ 9.43 (br s, 2H), 9.33 (br s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H);
- 20

MS(ESI) m/z : 431 $[M+H]^+$

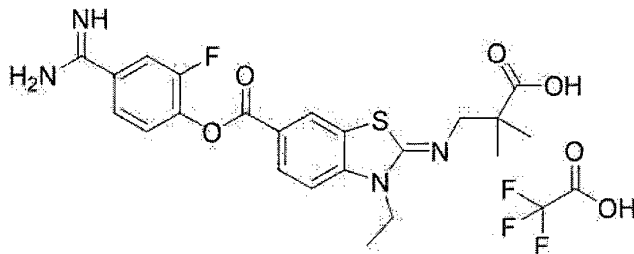
- [실시예 86] 3-((6-((4-카르바미미도일페녹시)카르보닐)벤조[d]티아졸-2-일)(메틸)아미노)-2,2-디메틸프로판산



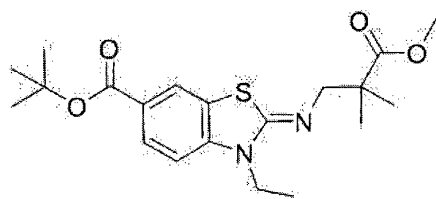
[제조예 3]에서 얻은 화합물 티-부틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트로부터 [실시예 56]과 유사하게 반응시켜 표제화합물을 얻었다. (수득률 37%)

- 1H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO- d_6) δ 12.68 (br s, 1H), 9.36 (br s, 2H), 9.24 (br s, 2H), 8.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.19 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 427 $[M+H]^+$

- [실시예 87] (Z)-3-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)-3-에틸벤조[d]티아졸-2(3H)-일리딘)아미노)-2,2-디메틸프로판산



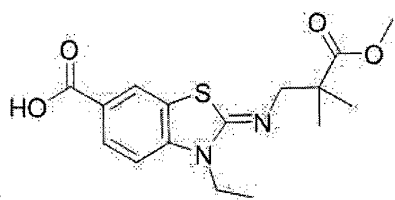
- 단계 1. 티-부틸(Z)-3-에틸-2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)이미노)-2,3-디하이드로벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트



[실시예 56]의 단계 2에서 얻은 화합물 티-부틸 2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트 4.67g (12.82mmol)을 디메틸포름아마이드 26mL에 녹인 후, 탄산세슘 8.35g (25.60mmol)과 아이오도에탄 1.55 ml (19.23mmol)을 첨가한 후, 90 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합액을 실온으로 냉각시킨 후, 에틸아세테이트 및 소금물로 추출하여 유기층을 합하였다. 합하여진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하고, MPLC로 정제하여 얻은 노란색 고체의 목적화합물 2.10g (41%)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z : 393 $[M+H]^+$

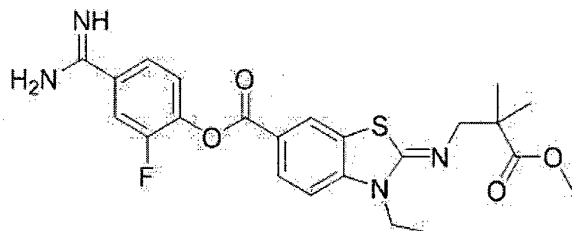
단계 2. (Z)-3-에틸-2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)이미노)-2,3-디하이드로벤조[d]티아졸-6-카복실산



상기 단계 1에서 얻은 화합물 티-부틸(Z)-3-에틸-2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)이미노)-2,3-디하이드로벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트 2.10g (5.36mmol)을 디클로로메탄 25 mL에 녹인 후, 트리플루오로아세트산 6ml (78mmol)을 첨가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합액을 감압하에 농축하고, 정제단계 없이 노란색 액체의 목적화합물 1.80g (quant)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z : 337 $[M+H]^+$

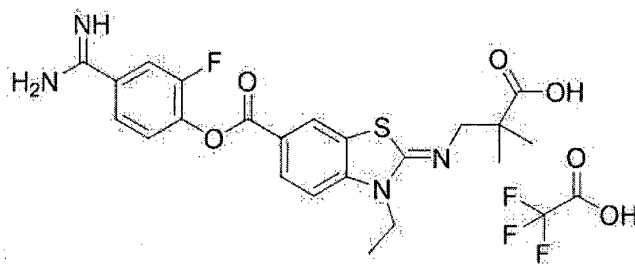
단계 3. 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 (Z)-3-에틸-2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)이미노)-2,3-디하이드로벤조[d]티아졸-6-카복실레이트



- 5 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (Z)-3-에틸-2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)이미노)-2,3-디하이드로벤조[d]티아졸-6-카복실산 1.80g (5.36 mmol)을 피리딘 18mL에 녹인 후, 3-플루오로-4-하이드록시벤즈이미다마이드 염화수소염 1.12g (5.89mmol)과 EDCI 1.85g (9.64mmol)를 첨가한 후, 50 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응
- 10 혼합액을 감압하에 농축하고, prep HPLC로 정제하여 흰색 고체의 목적화합물을 수득 하였다. 반응 후 남은 출발 물질을 회수하여 상기 반응 과정을 반복하였고, 전체 수득률 1.28g (51%)로 목적화합물을 수득 하였다.

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 9.42 (br s, 2H), 9.18 (br s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, 2H J = 8.56 Hz), 7.94 (d, 2H J = 10.16 Hz), 7.76 (s, 2H), 7.36 (d, 1H J = 8.64 Hz), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.21(s, 6H) 1.12-1.17(m,3H) ; MS(ESI) *m/z* : 473 [M+H]⁺

- [실시에 88] (Z)-3-((6-((4-카르바미미도일-2-플루오로페녹시)카르보닐)-3-에틸벤조[d]티아졸-2(3H)-일리딘)아미노)-2,2-디메틸프로판산
- 20



상기 [실시예 87 - 단계 3]에서 얻은 화합물 4-카르바미미도일-2-플루오로페닐 (Z)-3-에틸-2-((3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)이미노)-2,3-디하이드로벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트 1.284g (2.72mmol)에 4mL HCL (4N in H₂O)와 4mL HCl (4N in dioxane)을 첨가한 후 실온에서 4시간 동안, 그 후 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합액을 감압하에 농축하고, prep HPLC로 정제하여 흰색 고체의 목적화합물 0.66g (53%)을 수득 하였다.

¹H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.19 (br s, 1H), 9.43 (br s, 2H), 9.30 (br s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.0 (d, 2H J = 6.8 Hz), 7.93 (d, 2H J = 10.12 Hz), 7.76 (s, 2H), 7.39 (d, 1H J = 8.68 Hz), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.19(s, 6H) 1.18-1.15 (m, 3H) ; MS(ESI) m/z : 459 [M+H]⁺

[실험예] 본 발명에 따른 화합물의 엔테로펩티다아제 억제 활성 확인
본 발명에 따른 화합물의 엔테로펩티다아제 저해 활성을 측정하기 위하여 다음과 같은 시험을 수행하였다.

활성 측정방법(Enteropeptidase inhibition assay)

정제하여 얻은 Recombinant Human Enteropeptidase와 기질인 Acetyl-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys-AFC (BioVision)를 이용하여, 합성된 Enteropeptidase 저해제의 저해활성을 측정하였다. 96 웰 플레이트(Costar)에 완충용액 (20 mM Tris, 50mM NaCl, pH 7.5)에 희석된 7.2 ng/mL Enteropeptidase, 30 μM Acetyl-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys-AFC, 여러 농도의 Enteropeptidase 저해제 (1%

DMSO 농도)를 최종 부피가 100 μ L가 되도록 분주 후 30°C에서 효소반응을 1시간 동안 진행시켰다. 이때 양성 대조군 웰에는 화합물 대신 1% DMSO, 기질, Enteropeptidase를, 음성 대조군 웰에는 1% DMSO, 기질을 분주하였다. 효소반응은 형광분광기에서 여기 (excitation) 파장 380 nm, 방출 (emission) 파장 500 nm를 이용하여 반응시작 후 20분부터 60분사이의 형광의 증가 속도 (milli-units per min)를 측정하였다.

각 농도 별로 획득된 저해제에 의해 감소하는 형광측정값은 양성 대조군(100% 반응도)과 음성 대조군(0% 반응도)에 대한 상대적인 % 값으로 환산하여 IC₅₀ 값의 계산에 사용되었다. IC₅₀는 효소 활성이 50% 저해 되는 저해제의 농도로 PRISM (GraphPad)을 이용하여 계산하였다. Ki 값은 Cheng-Prusoff equation을 이용하여 IC₅₀ 값으로부터 계산되었다.

【표 1】

엔테로펩티다아제 억제 활성

실시예	enteropeptidase(Ki, nM)	실시예	enteropeptidase(Ki, nM)
1	0.68	31	17
2	4.9	32	18
3	17.0	33	8.2
4	0.92	34	8.9
5	510.0	35	9.7
6	220.0	36	9.7
7	0.6	37	1.8
8	28.0	38	2.6
9	28.0	39	2.5
10	11.0	40	9.7
11	21.0	41	1.8
12	9.7	42	1.0
13	4.8	43	1.7
14	5.1	44	1.6
15	5.7	45	1.5
16	19.0	46	40
17	5.4	47	0.52
18	8.9	48	37
19	4.8	49	0.57
20	2.5	50	14

21	3.0	51	9.7
22	0.57	52	82
23		53	12
24	8.9	54	2.5
25	4.7	55	8.2
26	8.2		
27	12.0		
28	6.5		
29	18.0		
30	18.0		

(ND :측정하였으나 값을 얻지 못함, blank : 측정되지 않음)

【표 2】

엔테로펩티다아제 억제 활성

실시예	enteropeptidase(Ki, nM)	실시예	enteropeptidase(Ki, nM)
56	0.59	76	0.57
57	13.0	77	0.57
58	7.4	78	
59	14.0	79	
60	10.0	80	23.0
61	10.0	81	
62	4.3	82	1.9
63	13.0	83	9.7
64	6.4	84	2.2
65	5.7	85	0.55
66	4.8	86	10.0
67	19.0	87	4.0
68	06.0	88	0.16
69	21.0		
70	3.5		
71	1.1		
72	1.3		
73	0.89		
74	8.9		
75	0.7		

5 (ND :측정하였으나 값을 얻지 못함, blank : 측정되지 않음)

상기 표 1 및 2에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른

화합물들은 TMPRSS15 억제 활성을 나타내는 것이 확인 되었다.

이와 같이 본 발명의 화합물은 우수한 엔테로펩티다아제 저해 활성을 나타내는 것이 확인 되었다. 따라서, 엔테로펩티다아제 저해 활성을
5 가지는 본 발명의 화합물은 지방변과 같은 부작용이 적으면서도 단백질, 지질 및 당질의 소화 능력을 저하시키고 비만 또는 당뇨병, 고지혈증과 같은 다양한 대사성 질환의 치료 또는 예방제로서 유효한 것을 확인할 수 있었다.