



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년07월09일
(11) 등록번호 10-0845356
(24) 등록일자 2008년07월03일

(51) Int. Cl.
C07D 491/08 (2006.01) C07D 487/08 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7022181
(22) 출원일자 2006년10월25일
심사청구일자 2006년10월25일
번역문제출일자 2006년10월25일
(65) 공개번호 10-2007-0014154
(43) 공개일자 2007년01월31일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/004422
국제출원일자 2005년04월25일
(87) 국제공개번호 WO 2005/103054
국제공개일자 2005년11월03일
(30) 우선권주장
0409236.7 2004년04월26일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
WO 02/32901 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
행, 리차드
프랑스 에프-68220 헤겐하임 파사쥬 드 라 콜린 19
레베츠, 라즐로
스위스 체하-4106 테르빌 오브 뎀 피히텐레인 7
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 주성민

전체 청구항 수 : 총 4 항

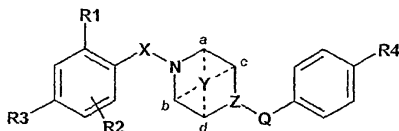
심사관 : 고태욱

(54) C C R I 길항제로서의 화합물

(57) 요약

본원은 CCR-1의 길항제이고, CCR-1이 관련된 질환 및 증상, 예컨대 염증성 질환의 치료에 제약적으로 유용한 것으로 여겨지는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서, 기호는 명세서에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

(72) 발명자

슈라프바흐, 아킵

독일 79539 뢰라흐 휴너베르그베크 8

알클리, 루돌프

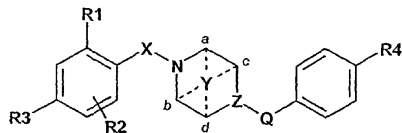
스위스 체하-4056 바젤 세인트 요한스-포르스타트
90

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르.

<화학식 I>



상기 식에서,

R1, R2 및 R3은 수소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알키에닐, C₂₋₇ 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 이들이 부착된 페닐 고리와 함께 나프틸을 형성하는 부타디엔, 또는 이들이 부착된 페닐 고리와 함께 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 또는 이소퀴놀리닐을 형성하는 헤테로부타디엔으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 수소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알키에닐, C₂₋₇ 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 이것이 부착된 페닐 고리와 함께 나프틸을 형성하는 부타디엔, 또는 이것이 부착된 페닐 고리와 함께 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 또는 이소퀴놀리닐을 형성하는 헤테로부타디엔으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X는 -CH=CHCO-이고;

Y는 -(CH₂)_n- (여기서, n은 1 내지 6임), -CH₂OCH₂- 또는 -CH₂NRCH₂-이고, 2개의 고리 탄소 원자 a와 b에 결합되거나 또는 2개의 고리 탄소 원자 c와 d에 결합되고; 여기서, R은 H, C₁₋₇ 알킬, 카르보닐, 아실, 아세틸 또는 술폰으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 N 또는 -CH-이고;

Q는 -CH₂-, -NH- 또는 -O-이고;

여기서, Z가 N인 경우에 Q는 CH이고, Z가 -CH-인 경우에 Q는 -NH- 또는 -O-이고;

R1 내지 R4 상의 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 황, 술피닐 및 술폰닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이고; 여기서 임의로 치환된 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 옥시, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알키에닐, C₂₋₇ 알키닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 치환될 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, R1이 임의로 치환된 아미노, 아마이드, 구아니디노, 술폰닐, 술폰아미드 또는 헤테로시클로알킬기이고, 상기 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알키닐, 헤테로시클로알킬, 아미노, 황, 술피닐 및 술폰닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 임의로 치환된 치환체가 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 옥시, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알키에닐, C₂₋₇ 알키닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물.

청구항 3

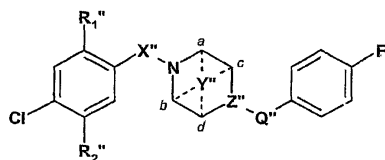
제1항 또는 제2항에 있어서, R2가 메톡시, 트리플루오로메톡시, 아릴, 헤테로아릴 및 C₁₋₇ 알킬로 이루어진 군으

로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 II의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르.

<화학식 II>



상기 식에서,

R_1'' 및 R_2'' 는 수소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알키에닐, C_{2-7} 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 이들이 부착된 페닐 고리와 함께 나프틸을 형성하는 부타디엔, 또는 이들이 부착된 페닐 고리와 함께 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 또는 이소퀴놀리닐을 형성하는 헤테로부타디엔으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

X'' 는 $-CH=CHCO-$ 이고;

Y'' 는 $-(CH_2)_n-$ (여기서, n 은 1 내지 6임), $-CH_2OCH_2-$ 또는 $-CH_2NRCH_2-$ 이고, 2개의 고리 탄소 원자 a 와 b 에 결합되거나 또는 2개의 고리 탄소 원자 c 와 d 에 결합되고; 여기서, R 은 H, C_{1-7} 알킬, 카르보닐, 아실, 아세틸 또는 술폰일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z'' 는 N 또는 $-CH-$ 이고;

Q'' 는 $-CH_2-$, $-NH-$ 또는 $-O-$ 이고;

여기서, Z'' 가 N인 경우에 Q'' 는 CH이고, Z'' 가 $-CH-$ 인 경우에 Q'' 는 $-NH-$ 또는 $-O-$ 이고;

R_1'' 및 R_2'' 상의 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{2-7} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 황, 술피닐 및 술폰일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이고; 여기서 임의로 치환된 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 옥시, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알키에닐, C_{2-7} 알키닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 치환될 수 있다.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

명세서

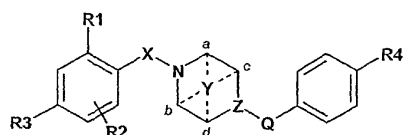
기술분야

<1> 본원은 케모킨 수용체 1 (CCR-1)의 길항제인 비시클릭 피페라진 및 피페리딘, 및 염증성 질환을 비롯한 단핵구 및 T-세포의 이동 및 활성화와 관련한 질환 또는 장애 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<2> 따라서 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 제공한다.

화학식 I



<3>

<4> 상기 식에서,

<5> R1, R2 및 R3은 수소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, 저급 알킬, 저급 알키에닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 비시클릭 고리계를 형성하는 페닐 고리에 부착되어 비사이클의 부분을 형성하는 치환체 (예를 들어 나프틸을 형성하는 부타디엔, 또는 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 또는 이소퀴놀리닐을 형성하는 헤테로부타디엔)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<6> R4는 수소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, 저급 알킬, 저급 알키에닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 비시클릭 고리계를 형성하는 페

닐 고리에 부착되어 비사이클의 부분을 형성하는 치환체 (예를 들어 나프틸을 형성하는 부타디엔, 또는 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 또는 이소퀴놀리닐을 형성하는 헤테로부타디엔)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<7> X는 $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ 이고;

<8> Y는 $-(\text{CH}_2)_n-$ (여기서, n은 1 내지 6임), $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{NRCH}_2-$ 이고, 2개의 고리 탄소 원자 a와 b에 결합되거나 또는 2개의 고리 탄소 원자 c와 d에 결합되고; 여기서, R은 H, 및 임의로 치환된 저급 알킬, 카르보닐, 아실, 아세틸 또는 술폰닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<9> Z는 N 또는 $-\text{CH}-$ 이고;

<10> Q는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ 또는 $-\text{O}-$ 이고;

<11> 여기서, Z가 N인 경우에 Q는 CH이고, Z가 $-\text{CH}-$ 인 경우에 Q는 $-\text{NH}-$ 또는 $-\text{O}-$ 이고;

<12> R1 내지 R4 상의 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 황, 술피닐 및 술폰닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상, 예컨대 1 내지 3개의 치환체이고; 여기서 임의로 치환된 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 옥시, 저급 알킬, 저급 알키에닐, 저급 알키닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.

<13> 본 발명의 화합물에 대해, 바람직하게는, R3은 할로이다. 더 바람직하게는, R3은 Cl이다. 바람직하게는, R4는 할로이다. 더 바람직하게는, R4는 F이다. 바람직하게는, n은 2 또는 3이다.

<14> R1은 바람직하게는, 임의로 치환된 아미노, 아마이드, 구아니디노, 술폰닐, 술폰아미드 또는 헤테로시클로알킬기이고, 상기 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 헤테로시클로알킬, 아미노, 황, 술피닐 및 술폰닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 임의로 치환된 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 옥시, 저급 알킬, 저급 알키에닐, 저급 알키닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.

<15> 예를 들어, R1은 우레아기일 수 있다. 상기 우레아기는 모든 상기 언급된 임의의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다.

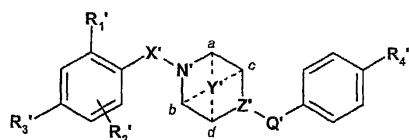
<16> 가장 바람직하게는, R1은 아세트아미드이다.

<17> R2는 하나 이상의 기를 나타낸다. 바람직하게는, R2는 1개의 기이다. 바람직하게는, R2는 R1에 대해 페닐 고리의 4-위치에 존재한다. 달리, R2는 2-위치에 존재한다. R2는 또한 2개의 기를 나타낼 수 있다. 이 경우, 2개의 R2기는 바람직하게는, 2- 및 4-위치에 있다.

<18> 바람직하게는, R2는 메톡시, 트리플루오로메톡시, 아릴, 헤테로아릴 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, R2는 메톡시이다. 달리, 바람직하게는, R2는 트리플루오로메톡시이다.

<19> 본 발명은 추가로 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 제공한다.

화학식 Ia



<20>

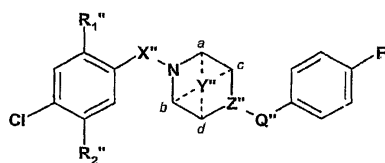
<21> 상기 식에서,

<22> R1', R2' 및 R3'은 수소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, 저급 알킬, 저급 알키에닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 비시클릭 고리계를 형성하는 페닐 고리에 부착되어 비사이클의 부분을 형성하는 치환체 (예를 들어 나프틸을 형성하는 부타디엔, 또는 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 또는 이소퀴놀리닐을 형성하는 헤테로부타디엔)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되

고;

- <23> R_1' 는 수소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, 저급 알킬, 저급 알키에닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 비시클릭 고리계를 형성하는 페닐 고리에 부착되어 비사이클의 부분을 형성하는 치환체 (예를 들어 나프틸을 형성하는 부타디엔, 또는 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 또는 이소퀴놀리닐을 형성하는 헤테로부타디엔)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <24> X' 는 $-OCH_2CO-$ 또는 $-NHCH_2CO-$ 이고;
- <25> Y' 는 $-(CH_2)_n-$ (여기서, n 은 1 내지 6임), $-CH_2OCH_2-$ 또는 $-CH_2NRCH_2-$ 이고, 2개의 고리 탄소 원자 a와 b에 결합되거나 또는 2개의 고리 탄소 원자 c와 d에 결합되고; 여기서, R은 H, 및 임의로 치환된 저급 알킬, 카르보닐, 아실, 아세틸 또는 술폰일로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <26> Z' 는 N이고;
- <27> Q' 는 $-CH_2-$ 이다.
- <28> R_1' 내지 R_4' 상의 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 황, 술피닐 및 술폰일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상, 예컨대 1 내지 3개의 치환체이고; 여기서 임의로 치환된 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 옥시, 저급 알킬, 저급 알키에닐, 저급 알키닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.
- <29> 본 발명의 화합물에 대해, 바람직하게는, R_3' 은 할로이다. 더 바람직하게는, R_3' 은 Cl이다. 바람직하게는, R_4' 는 할로이다. 더 바람직하게는, R_4' 는 F이다. 바람직하게는, n 은 2 또는 3이다.
- <30> R_1' 은 바람직하게는, 임의로 치환된 아미노, 아마이드, 구아니디노, 술폰닐, 술폰아미드 또는 헤테로시클로알킬기이고, 상기 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 헤테로시클로알킬, 아미노, 황, 술피닐 및 술폰일로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 임의로 치환된 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 옥시, 저급 알킬, 저급 알키에닐, 저급 알키닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.
- <31> 예를 들어, R_1' 은 우레아기일 수 있다. 상기 우레아기는 모든 상기 언급된 임의의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- <32> 가장 바람직하게는, R_1' 은 아세트아미드이다.
- <33> R_2' 는 하나 이상의 기를 나타낸다. 바람직하게는, R_2' 는 1개의 기이다. 바람직하게는, R_2' 는 R_1 에 대해 페닐 고리의 4-위치에 존재한다. 달리, R_2' 는 2-위치에 존재한다. R_2' 는 또한 2개의 기를 나타낼 수 있다. 이 경우, 2개의 R_2' 기는 바람직하게는, 2- 및 4-위치에 있다.
- <34> 바람직하게는, R_2' 는 메톡시, 트리플루오로메톡시, 아릴, 헤테로아릴 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, R_2' 는 메톡시이다. 달리, 바람직하게는, R_2' 는 트리플루오로메톡시이다.
- <35> 바람직하게는, Y' 는 $-CH_2OCH_2-$ 또는 $-CH_2NRCH_2-$ 이다.
- <36> 본 발명은 추가로 화학식 II의 화합물을 포함한다.

화학식 II



<37>

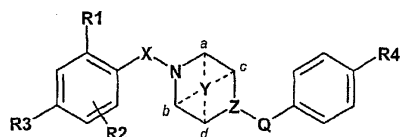
<38>

상기 식에서, R₁'', R₂'', X'', Y'', Z'' 및 Q''는 각각 상기 화학식 I의 상응하는 R₁, R₂, X, Y, Z 및 Q에 대해 상기 정의한 바와 같다.

<39>

추가로, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 제공한다.

화학식 Ib



<40>

<41>

상기 식에서,

<42>

R₁, R₂ 및 R₃은 수소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, 저급 알킬, 저급 알키에닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 비시클릭 고리계를 형성하는 페닐 고리에 부착되어 비사이클의 부분을 형성하는 치환체 (예를 들어 나프틸을 형성하는 부타디엔, 또는 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 또는 이소퀴놀리닐을 형성하는 헤테로부타디엔)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<43>

R₄는 수소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, 저급 알킬, 저급 알키에닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 비시클릭 고리계를 형성하는 페닐 고리에 부착되어 비사이클의 부분을 형성하는 치환체 (예를 들어 나프틸을 형성하는 부타디엔, 또는 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 또는 이소퀴놀리닐을 형성하는 헤테로부타디엔)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<44>

X는 -CH=CHCO-, -OCH₂CO- 또는 -NHCH₂CO-이고;

<45>

Y는 -(CH₂)_n- (여기서, n은 1 내지 6임), -CH₂OCH₂- 또는 -CH₂NRCH₂-이고, 2개의 고리 탄소 원자 a와 b에 결합되거나 또는 2개의 고리 탄소 원자 c와 d에 결합되고; 여기서, R은 H, 및 임의로 치환된 저급 알킬, 카르보닐, 아실, 아세틸 또는 술폰일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<46>

Z는 N 또는 -CH-이고;

<47>

Q는 -CH₂-, -NH- 또는 -O-이고;

<48>

여기서, Z가 N인 경우에 Q는 -CH₂-이고, Z가 -CH-인 경우에 Q는 -NH- 또는 -O-이며;

<49>

단, Y가 -(CH₂)_n-이고 Z가 N인 경우, X는 -CH=CHCO-이고; Q가 NH 또는 O이고 X가 -OCH₂CO- 또는 -NHCH₂CO-이고 Y가 -(CH₂)_n- 또는 -CH₂OCH₂-인 경우, Y는 고리 탄소 원자 c와 d에 결합된다.

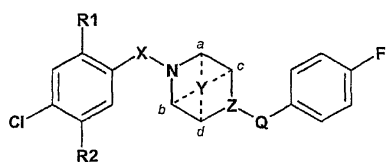
<50>

R₁ 내지 R₄ 상의 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로 또는 임의로 치환된 옥시, 저급 알킬, 저급 알키에닐, 저급 알키닐, 아미노, 황, 술폰 및 술폰일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상, 예컨대 1 내지 3개의 치환체이고; 여기서 임의로 치환된 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 옥시, 저급 알킬, 저급 알키에닐, 저급 알키닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.

<51>

본 발명은 추가로 화학식 IIb의 화합물을 포함한다.

화학식 IIb



<52>

<53>

상기 식에서, R1, R2, X, Y, Z 및 Q는 상기 화학식 Ib에 대해 상기 정의한 바와 같다.

<54>

화합물 Ib 및 IIb에 대해, 바람직하게는, R3은 할로이다. 더 바람직하게는, R3은 Cl이다. 바람직하게는, R4는 할로이다. 더 바람직하게는, R4는 F이다. 바람직하게는, n은 2 또는 3이다.

<55>

본 발명의 제2 국면에 따르면, ¹¹C, ¹⁸F, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁸⁰Br, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹²⁸I, ¹³¹I, ¹³N, ¹⁵O의 군으로부터 선택되는 방사성동위원소를 포함하는 화학식 I, Ia, II, Ib 또는 IIb의 화합물이 제공된다.

<56>

상기 및 본 명세서의 다른 곳에서 하기 용어는 하기 의미를 갖는다:

<57>

용어 "저급"은 유기 라디칼 또는 화합물과 관련하여 7개 이하의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 비분지형일 수 있는 화합물 또는 라디칼을 의미한다.

<58>

저급 알킬기는 분지형 또는 비분지형이고, 1 내지 7개 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 4개 탄소 원자를 함유하며, 시클로알킬을 포함한다. 저급 알킬은 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, n-펜틸, t-부틸, n-헵틸, 시클로프로필을 나타낸다. 저급 알킬은 수소, 시아노, 할로, 니트로, 아미노, 옥시, 알콕시에 의해 임의로 치환된다.

<59>

저급 알케닐기는 분지형 또는 비분지형이고, 2 내지 7개 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 6개 탄소 원자를 함유하며, 하나 이상의 이중 결합을 함유한다. 저급 알키에닐은 수소, 시아노, 할로, 니트로, 아미노에 의해 임의로 치환된다. 저급 알케닐은 예를 들어 에테닐, 프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜트-1,4-디에닐을 나타낸다.

<60>

저급 알키닐기는 분지형 또는 비분지형이고, 2 내지 7개 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 6개 탄소 원자를 함유하며, 하나 이상의 삼중 결합을 함유한다. 저급 알키닐은 수소, 시아노, 할로, 니트로, 아미노에 의해 임의로 치환된다. 저급 알키닐은 예를 들어 에티닐, 프로프-1-이닐, 부트-1-이닐, 펜트-1-이닐, 펜트-3-이닐을 나타낸다.

<61>

아미노는 라디칼 -NH₂ 및 =NH를 나타내며, 예를 들어 저급 알킬, 카르보닐 또는 술포닐에 의해 임의로 치환될 수 있다.

<62>

아미드는 라디칼 -N-CO- 또는 -CON-을 나타낸다.

<63>

아릴은 카르보시클릭 아릴 및 헤테로시클릭 아릴을 나타낸다.

<64>

카르보시클릭 아릴은 6 내지 18개 고리 원자를 함유하는 방향족 시클릭 탄화수소를 나타낸다. 카르보시클릭 아릴은 모노-, 비- 또는 트리시클릭이다. 카르보시클릭 아릴은 예를 들어 페닐, 나프틸, 비페닐을 나타낸다. 카르보시클릭 아릴은 4개 이하의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

<65>

카르보닐은 라디칼 -C(O)-를 나타낸다.

<66>

시아노 또는 니트릴은 라디칼 -CN을 나타낸다.

<67>

시클로알킬은 3 내지 12개 고리 원자, 바람직하게는 3 내지 7개 고리 원자를 함유하는 시클릭 탄화수소를 나타내고, 모노-, 비- 또는 트리시클릭일 수 있으며, 스피로를 포함한다. 시클로알킬은 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 나타낸다. 시클로알킬은 임의로 치환된다.

<68>

할로는 클로로, 플루오로 또는 브로모를 나타내며, 또한 요오도일 수 있다.

<69>

헤테로시클릭 아릴은 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개가 O, N 또는 S로부터 선택되는 헤테로원자인 5 내지 18개 고리 원자를 함유하는 방향족 시클릭 탄화수소를 나타낸다. 헤테로시클릭 아릴은 모노 또는 비시클릭일 수 있다. 헤테로시클릭 아릴은 임의로 치환된다. 헤테로시클릭 아릴은 예를 들어 피리딜, 인돌릴,

퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 푸라닐, 피롤릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐을 나타낸다.

<70> 헤테로시클로알킬은 3 내지 18개 고리 원자, 바람직하게는 3 내지 7개 고리 원자를 함유하는 모노-, 비- 또는 트리시클릭 탄화수소를 나타내고, 0, N 또는 S로부터 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개 헤테로원자를 함유한다. 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다. 헤테로시클로알킬은 예를 들어 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 인돌리닐메틸, 이미다졸리닐메틸 및 2-아자-비시클로[2.2.2]옥타닐을 나타낸다.

<71> 니트로는 라디칼 $-NO_2$ 를 나타낸다.

<72> 옥소는 치환제=O를 나타낸다.

<73> 옥시는 라디칼 $-O-$ 를 나타내고, $-OH$ 를 포함한다.

<74> 황은 라디칼 $-S-$, $-S-$ 및 $>S<$ 를 나타낸다.

<75> 특히, 본 발명은

<76> (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)아세트아미드

<77> (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-N'-시아노구아니딘

<78> (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드

<79> (E)-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-우레아

<80> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-메탄술폰아미드

<81> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-2-메톡시-아세트아미드

<82> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-3-메틸-우레아

<83> 3-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-1,1-디메틸-우레아

<84> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-3-에틸-우레아

<85> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-3-프로필-우레아

<86> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-3-이소프로필-우레아

<87> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-3-시클로프로필-우레아

<88> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-3-(테트라히드로-피란-4-일)-우레아

<89> 3-옥소-피페라진-1-카르복실산
(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아미드

<90> 2-옥소-옥사졸리딘-3-술폰산 (5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-

일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아미드

- <91> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-메탄술폰아미드
- <92> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-3-에틸-우레아
- <93> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-2-메톡시-아세트아미드
- <94> (5-클로로-2-{(E)-3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-우레아
- <95> (E)-N-(5-클로로-2-{3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드
- <96> 3-(5-클로로-2-{(E)-3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-1,1-디메틸-우레아
- <97> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-3-메틸-우레아
- <98> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-3-메틸-우레아
- <99> (5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-3-우레아
- <100> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아세트아미드
- <101> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-3-시클로프로필-우레아
- <102> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-메탄술폰아미드
- <103> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-2-디메틸아미노-아세트아미드
- <104> 3-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-우레아
- <105> 5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠술폰아미드
- <106> N-[5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-페닐]-아세트아미드
- <107> N-(5-클로로-4-에톡시-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드
- <108> N-(5-클로로-4-에톡시-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-메탄술폰아미드
- <109> N-(5-클로로-4-에톡시-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-우레아
- <110> (5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아
- <111> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리

플루오로메톡시-페닐)-3-메틸-우레아

- <112> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드
- <113> 3-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-1,1-디메틸-우레아
- <114> 3-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-1,1-디메틸술포닐-우레아
- <115> 5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-N,N-디메틸-4-트리플루오로메톡시-벤젠술포나미드
- <116> (5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메틸-페닐)-우레아
- <117> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메틸-페닐)-메탄술포나미드
- <118> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메틸-페닐)-1,1-디메틸술포닐-우레아
- <119> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메틸-페닐)-2-메톡시-아세트아미드
- <120> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메틸-페닐)-아세트아미드
- <121> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메틸-페닐)-3-메틸-우레아
- <122> 3-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메틸-페닐)-1,1-디메틸-우레아
- <123> 3-옥소-피페라진-1-카르복실산
(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메틸-페닐)-아미드
- <124> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메틸-페닐)-3-시클로프로필-우레아
- <125> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메틸-페닐)-tert-부틸술포닐-우레아
- <126> 5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4,N,N-트리메틸-벤젠술포나미드
- <127> N-(3'-아미노-2-클로로-5-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-비페닐-4-일)-아세트아미드
- <128> N-(3'-아세틸아미노-2-클로로-5-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-비페닐-4-일)-아세트아미드
- <129> N-(2-클로로-5-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-3'-우레이도-비페닐-4-일)-아세트아미드
- <130> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-피라진-2-일-페닐)-아세트아미드
- <131> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-피리딘-3-일-페닐)-아세트아미드

- <132> (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-페리딘-3-일-페닐)-우레아
- <133> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-페리딘-2-일-페닐)-아세트아미드
- <134> N-(3-클로로-6-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-2,4-디메톡시-페닐)-아세트아미드
- <135> (E)-N-(5-클로로-2-((3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-아세트아미드
- <136> (E)-N-(5-클로로-2-((3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-우레아
- <137> (E)-N-(5-클로로-2-((3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-N'-시아노구아니딘
- <138> (E)-N-(5-클로로-2-((3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드
- <139> 9-[2-(2-아세틸아미노-4-클로로-페녹시)-아세틸]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- <140> N-(5-클로로-2-((2-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-2-옥소-에톡시)-페닐)-아세트아미드
- <141> 7-[2-(2-아세틸아미노-4-클로로-페녹시)-아세틸]-9-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- <142> N-(5-클로로-2-((2-[9-(4-플루오로-벤질)-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]논-3-일]-2-옥소-에톡시)-페닐)-아세트아미드
- <143> (E)-N-(5-클로로-2-((3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드
- <144> (E)-N-(5-클로로-2-((3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드
- <145> (E)-N-(5-클로로-2-((3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-메탄술폰아미드
- <146> (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-우레아 히드로클로라이드
- <147> (E)-N-(5-클로로-2-((3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드
- <148> (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-우레아
- <149> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-메탄술폰아미드
- <150> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-아세트아미드
- <151> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시페닐)-아세트아미드
- <152> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시페닐)-메탄술폰아미드 히드로클로라이드
- <153> (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메톡시

페닐)-우레아 히드로클로라이드

- <154> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메톡시페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드 디히드로클로라이드
- <155> N-(2-((E)-3-[3-아세틸-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-5-클로로-4-메톡시페닐)-아세트아미드
- <156> 9-[(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 메틸아미드
- <157> 9-[(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 디메틸아미드
- <158> 9-[(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 메틸 에스테르
- <159> N-(5-클로로-2-((3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메탄술폰닐-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메톡시페닐)-아세트아미드
- <160> 5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메탄술폰닐-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-N,N-디메틸-4-트리플루오로메톡시벤젠술폰아미드
- <161> N-(2-((E)-3-[3-아세틸-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-5-클로로-4-플루오로페닐)-아세트아미드
- <162> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-아세트아미드 히드로클로라이드
- <163> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-메탄술폰아미드 히드로클로라이드
- <164> (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-우레아 히드로클로라이드
- <165> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드 디히드로클로라이드
- <166> (5-클로로-2-((E)-9-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-우레아
- <167> N-(5-클로로-2-((E)-3-[9-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-메탄술폰아미드
- <168> N-(5-클로로-2-((E)-3-[9-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-일]-3-옥소프로페닐)-아세트아미드
- <169> N-(2-((E)-3-[3-아세틸-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-5-클로로-4-메틸페닐)-아세트아미드
- <170> (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-우레아 히드로클로라이드
- <171> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-메탄술폰아미드
- <172> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-아미드 히드로클로라이드
- <173> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시페닐)-아세트아미드
- <174> N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-

4-메톡시페닐)-메탄술폰아미드

- <175> (5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시페닐)-우레아
- <176> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-N,N-디메틸술폰닐우레아
- <177> N-(5-클로로-2-{2-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-2-옥소에톡시}-페닐)아세트아미드
- <178> N-(5-클로로-2-{2-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-2-옥소에톡시}-페닐)아세트아미드
- <179> (E)-N-(5-클로로-2-{3-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-아세트아미드
- <180> (E)-N-(5-클로로-2-{3-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-아세트아미드
- <181> (E)-N-(5-클로로-2-{3-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-우레아
- <182> (E)-N-(5-클로로-2-{3-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-N'시아노구아니딘
- <183> (E)-(5-클로로-2-{3-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-우레아
- <184> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소프로페닐}-4-메톡시페닐)-아세트아미드
- <185> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-4-메톡시페닐)-아세트아미드
- <186> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-4-메톡시페닐)-메탄술폰아미드
- <187> 5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-우레아
- <188> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-3-메틸-우레아
- <189> 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-3-시클로프로필-우레아
- <190> 5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠술폰아미드
- <191> N-(3-클로로-6-{(E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-2,4-디메톡시-페닐)-아세트아미드
- <192> N-(3-클로로-6-{(E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-2-메톡시-페닐)-아세트아미드
- <193> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-메탄술폰아미드
- <194> (5-클로로-2-{(E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-우레아
- <195> 시클로프로판카르복실산 (5-클로로-2-{(E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-

일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아미드

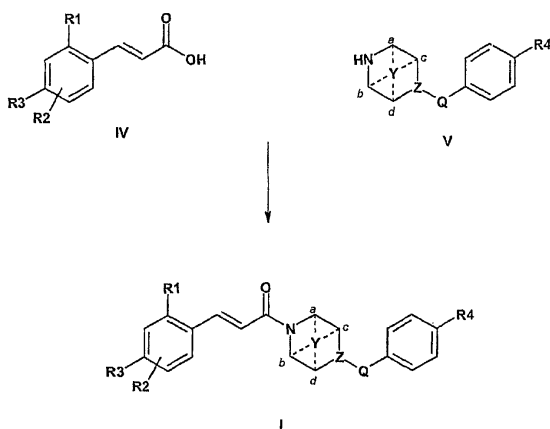
- <196> N-(5-클로로-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드
- <197> (5-클로로-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아
- <198> 1-(5-클로로-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-3-메틸-우레아
- <199> N-(5-클로로-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-이소부티르아미드
- <200> 5-클로로-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-N,N-디메틸-4-트리플루오로메톡시-벤젠술폰아미드
- <201> N-(5-클로로-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-N,N-디메틸술폰닐우레아
- <202> 1-(5-클로로-4-시클로프로필메톡시-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-3-메틸-우레아
- <203> N-(5-클로로-4-시클로프로필메톡시-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드
- <204> N-(5-클로로-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메틸-페닐)-아세트아미드
- <205> N-(5-클로로-2-((E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메틸-페닐)-아세트아미드
- <206> N-(5-클로로-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피라진-2-일-페닐)-아세트아미드
- <207> N-(5-클로로-2-((E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피라진-2-일-페닐)-아세트아미드
- <208> N-(5-클로로-2-((E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피리딘-2-일-페닐)-아세트아미드
- <209> N-(5-클로로-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피리딘-2-일-페닐)-아세트아미드
- <210> N-(5-클로로-2-((E)-3-[(1S,3R,5R)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피라진-2-일-페닐)-아세트아미드
- <211> N-(5-클로로-2-((E)-3-[(1S,3R,5R)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피리딘-2-일-페닐)-아세트아미드
- <212> (5-클로로-2-((E)-3-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-우레아
- <213> N-(5-클로로-2-((E)-3-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아세트아미드
- <214> (5-클로로-2-((E)-3-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아
- <215> N-(5-클로로-2-((E)-3-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드
- <216> 5-클로로-2-((E)-3-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페

닐}-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠술폰아미드

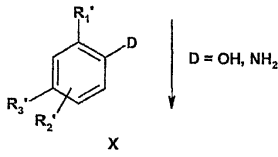
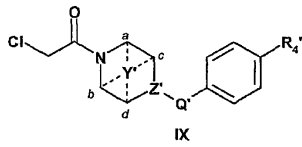
- <217> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,8S)-8-(4-플루오로-페닐아미노)-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아세트아미드
- <218> (5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,9S)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아
- <219> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,9S)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드
- <220> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,9R)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드
- <221> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,9R)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아세트아미드
- <222> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,9S)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아세트아미드
- <223> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,7S)-7-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아세트아미드
- <224> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,7S)-7-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드
- <225> 3-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,7S)-7-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-우레아
- <226> 5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,7S)-7-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠술폰아미드
- <227> N-(5-클로로-4-플루오로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드
- <228> N-(5-클로로-4-플루오로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드
- <229> 6-(5-클로로-4-플루오로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온
- <230> 6-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온
- <231> 6-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온
- <232> 3-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온
- <233> 3-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-5-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온
- <234> 3-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-5-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온
- <235> 으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 포함한다.
- <236> 화학식 I, Ia, II, Ib 및 IIb의 화합물 및 상기 열거된 화합물은 본원 하기에 본 발명의 작용제 (Agent of the Invention)로서 언급된다.
- <237> 본 발명의 산성 작용제의 제약상 허용되는 염은 염기와 함께 형성되는 염, 주로 알칼리 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘뿐만 아니라 암모늄 염, 예컨대 암모늄, 트리메틸-암모늄, 디에틸암

모늄 및 트리스-(히드록시메틸)-메틸암모늄 염과 같은 양이온성 염이다.

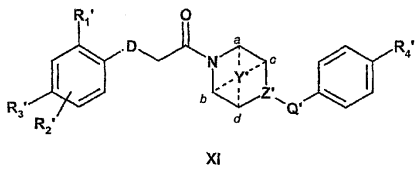
- <238> 유사하게, 무기산, 유기 카르복실산 및 유기 술폰산, 예컨대 염산, 메탄술폰산, 말레산의 것과 같은 산 부가염이 또한 가능하며, 단 염기성 기, 예컨대 피리딘, 피페라지닐, 피페리디닐이 구조의 부분을 구성한다.
- <239> 본 발명의 작용제는 또한 예를 들어 본원 하기 실시예에 기술된 바와 같은 광학 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서 본 발명은 달리 제시하지 않는다면, 개별적 이성질체 형태 및 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물 및 부분입체이성질체 혼합물 둘 다를 포함한다. 편리하게 본 발명은 순수 이성질체 형태로, 예컨대 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상이 단일 이성질체 형태로 이루어지는 화학식 I의 화합물을 포함한다.
- <240> 본 발명의 작용제가 상기와 같은 이성질체 형태로 존재하는 경우, 개별적 이성질체는 통상적 방식으로, 예컨대 광학적으로 활성인 출발 물질을 사용하거나 또는 처음에 수득된 혼합물을 예를 들어 통상적 크로마토그래프 기법을 사용하여 분리함으로써 수득할 수 있다.
- <241> 유리 히드록실기를 포함하는 본 발명의 작용제는 또한 제약상 허용되는 생리학적으로 분해가능한 에스테르의 형태로 존재할 수 있으며, 그 자체는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 상기 제약상 허용되는 에스테르는 바람직하게는 생리학적 조건 하에서의 가용매분해 또는 분해에 의해 유리 히드록실기를 포함하는 본 발명의 상응하는 작용제로 전환될 수 있는 전구약물 에스테르 유도체이다. 적합한 제약상 허용되는 전구약물 에스테르는 카르복실산, 탄산 모노에스테르 또는 카르바산으로부터 유래된 에스테르, 유리하게는 임의로 치환된 저급 알칸산 또는 아릴카르복실산으로부터 유래된 에스테르이다.
- <242> 본 발명의 제3 국면에 따르면, 제약으로서 유용한 본 발명의 작용제가 제공된다.
- <243> 본 발명의 제4 국면에 따르면, 염증 치료에 유용한 본 발명의 작용제가 제공된다.
- <244> 본 발명의 제5 국면에 따르면, 유효량의 본 발명의 작용제를 케모킨 수용체의 저해 또는 염증 감소를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 케모킨 수용체의 저해 또는 염증 감소 방법이 제공된다.
- <245> 본 발명의 제6 국면에 따르면, 본 발명의 작용제를 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 면역억제제 또는 항염증제로서 유용한 제약 조성물이 제공된다.
- <246> 본 발명의 제7 국면에 따르면, 면역억제제 또는 항염증제로서 유용하거나, 또는 자가면역 또는 염증성 질환 또는 증상의 예방, 개선 또는 치료에 유용한 약제 제조에서의 본 발명의 작용제의 용도가 제공된다.
- <247> 본 발명의 제8 국면은 하기 단계를 포함한 본 발명의 작용제의 제조 방법을 제공한다:
- <248> (a) 작용제가 화학식 I 또는 II의 화합물이거나, 또는 X가 $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ 인 화학식 Ib 또는 IIb의 화합물인 경우, 화학식 IV의 화합물을 적합한 아미드 커플링 시약의 존재 하에서 화학식 V의 화합물과 축합시키고, Y가 N인 화학식 Ib 또는 IIb의 화합물인 경우, 탈보호하여 목적하는 화학식 I의 화합물 (또는 화학식 II, Ib 또는 IIb의 상응하는 화합물)을 수득하는 단계:



- <249>
- <250> (b) 작용제가 화학식 Ia 또는 II의 화합물이거나, 또는 X가 $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ 또는 $-\text{NCH}_2\text{CO}-$ 인 화학식 Ib 또는 IIb의 화합물인 경우, 화학식 X의 화합물을 불활성 유기 용매 중 강염기의 존재 하에서 화학식 IX의 화합물과 반응시키는 단계:



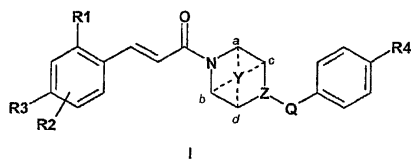
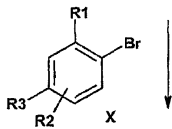
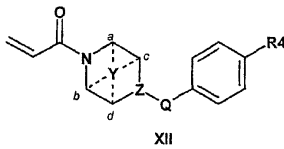
D = OH, NH₂



<251>

<252>

(c) 작용제가 화학식 I 또는 II의 화합물이거나, 또는 X가 -CH=CHCO-인 화학식 Ib 또는 IIb의 화합물인 경우, 화학식 X의 화합물을 팔라듐 촉매와 같은 적합한 시약 및 염기의 존재 하에서 화학식 XII의 화합물과 반응시켜 목적하는 화학식 I의 화합물을 생성하는 단계: 또는



<253>

<254>

(d) 작용제가 R1, R1' 또는 R1"이 화학식 $\begin{array}{c} \text{W} \\ \parallel \\ \text{W}'-\text{NH} \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{W}'-\text{S}-\text{NH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ (여기서, W는 O이거나 또는 임의의 치환체를 보유하는 질소이고, W'는 임의의 치환체를 나타냄)의 기로 나타내어지는 화합물인 경우, 화학식 XII 또는 XIII의 상응하는 화합물을 화학식 XV의 화합물과 반응시켜 목적하는 본 발명의 화합물을 생성하는 단계.

화학식 XII



<255>

화학식 XIII

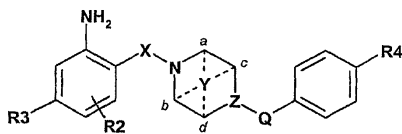


<256>

<257>

(여기서, X*는 이탈기, 예를 들어 클로로를 나타낸다.)

화학식 XV

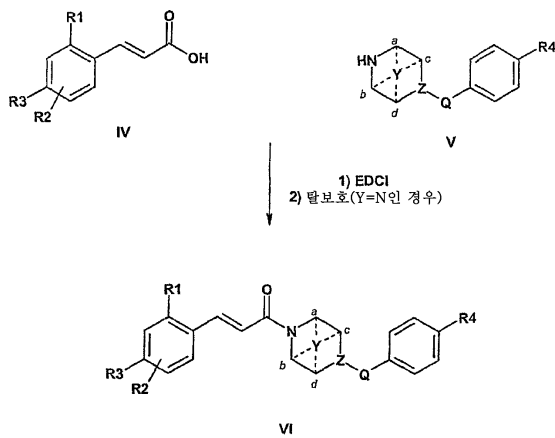


단계 (a)에서, 적합한 아미드 커플링 시약은 EDCI이다.

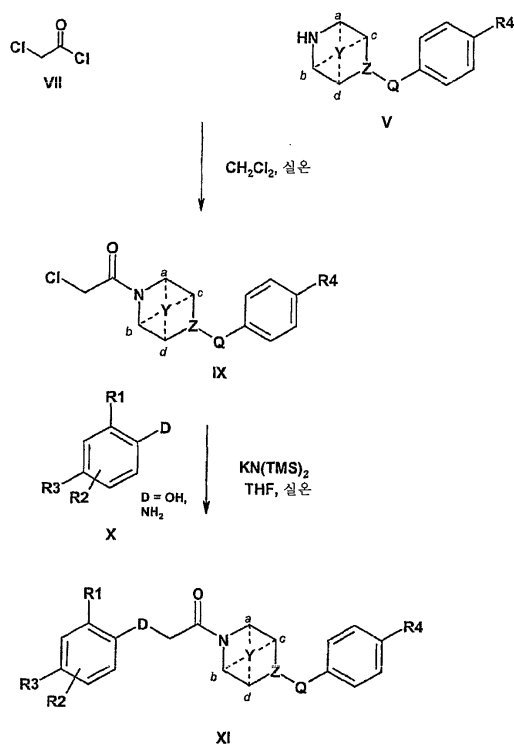
(a), (b) 및 (c), 및 (d) 각각의 경우에서, 방법은 임의의 방해하는 반응기를 일시적으로 보호하고/하거나 이후 생성된 본 발명의 화합물을 분리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

보다 더 상세하게, 본 발명의 작용제는 예를 들어

1) 화학식 IV의 화합물을 적합한 시약, 예컨대 EDCI의 존재 하에서 화학식 V의 화합물과 축합시키고, 이어서 탈보호하여 목적하는 화합물 VI을 수득하고:

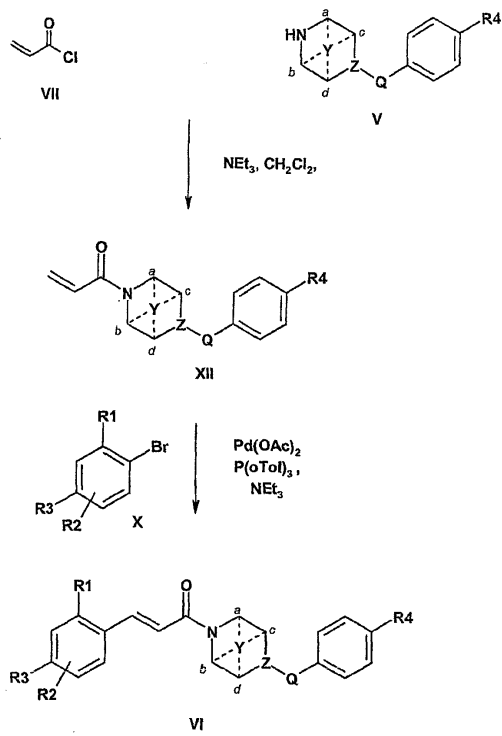


2) 하기 제시된 바와 같이, 화학식 X의 화합물을 $\text{KN}(\text{TMS})_2$ 와 같은 적합한 시약의 존재 하에서, 화학식 VII의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시켜 제조한 화학식 IX의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있고:

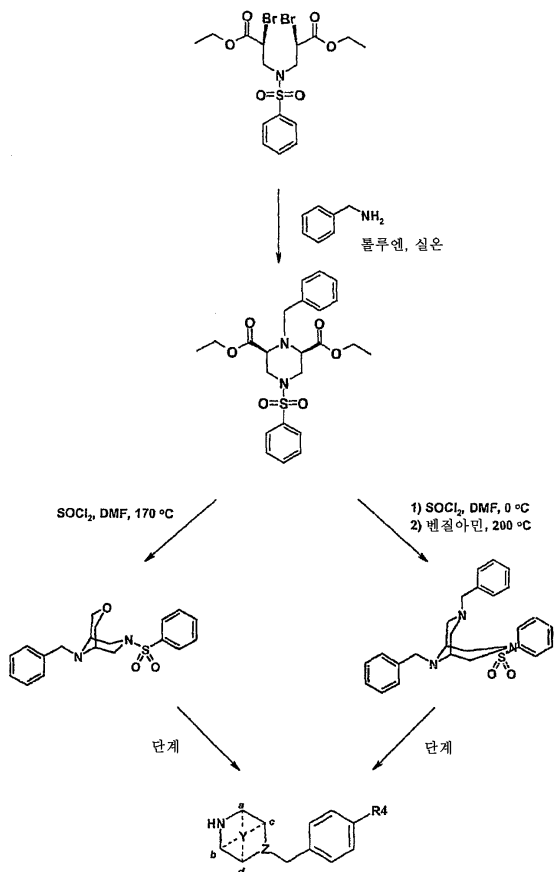


3) 화학식 X의 화합물을 팔라듐 아세테이트, 트리아릴포스핀과 같은 적합한 시약 및 트리에틸아민과 같은 염기

의 존재 하에서, 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에서의 화학식 VII의 화합물과 화학식 V의 화합물의 반응으로 제조한 화학식 XII의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있고:



4) 화학식 V (Y가 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NRCH}_2-$ 임)의 화합물은 하기의 합성으로 제조할 수 있고, Y가 $-(\text{CH}_2)_n-$ 인 화학식 V의 화합물은 공지된 방법으로 합성할 수 있다:



- <270> [실험 부문]
- <271> 약어:
- <272> Ac₂O: 무수 아세트산
- <273> BOC: tert-부틸옥시카르보닐
- <274> DCC: 디시클로헥실-카르보다이미드
- <275> DCM: 디클로로메탄
- <276> DMAP: 디메틸-피리딘-4-일-아민
- <277> DME: 1,2-디메톡시에탄
- <278> DMF: N,N-디메틸포름아미드
- <279> EDCI: (3-디메틸아미노-프로필)-에틸-카르보다이미드 히드록로라이드
- <280> HCl: 염산
- <281> HOBT: 벤조트리아졸-1-올
- <282> NaOH: 수산화나트륨
- <283> NEt₃: 트리에틸아민
- <284> TBME: tert-부틸-메틸에테르
- <285> TFA: 트리플루오로-아세트산
- <286> THF: 테트라히드로푸란
- <287> 실시예:
- <288> 하기 실시예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이지, 청구된 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하는 것은 아니다.
- <289> 실시예 1: (E)-N-(5-클로로-2-(3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)아세트아미드
- <290> a) (E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 메틸 에스테르
-
- <291>
- <292> THF (63 ml) 중 (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (문헌 [Carling, Robert W. et al., J. Med. Chem. (1993), 36(22), 3397-408] 참조) (3.3 g, 15.6 mmol)를 (BOC)₂O (6.8 g, 31.2 mmol)와 합하고 4시간 동안 환류하였다. THF를 증발시키고 추가분의 (BOC)₂O (6.8 g, 31.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18 시간 동안 100℃로 가열하였다. TBME/헥산으로부터 재결정화시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 (4.6 g; 94%)을 제공하였다.
- 1H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.46 (s, 9H); 3.72 (s, 3H); 6.58 (d, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 9.33 (bs, 1H, NH).
- <293> MS (m/z) EI: 311 (M⁺, 20); 238 (10); 255 (20); 180 (70); 152 (65).

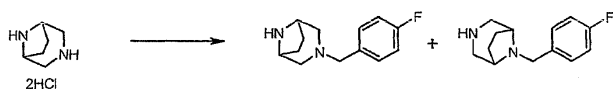
<294> b) (E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산



<295>

<296> (E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (4.6 g, 14.7 mmol)를 MeOH (300 ml) 중에 용해시키고, 2 N NaOH (11 ml, 22 mmol) 및 물 (147 ml)을 첨가하고 1시간 동안 50℃에서 교반하였다. 맑은 반응 혼합물을 대략 150 ml로 농축시키고, pH가 3이 되도록 산성화시키고, TBME로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 무색 결정으로서 표제 산 (3.8 g, 87 %)을 수득하였다.

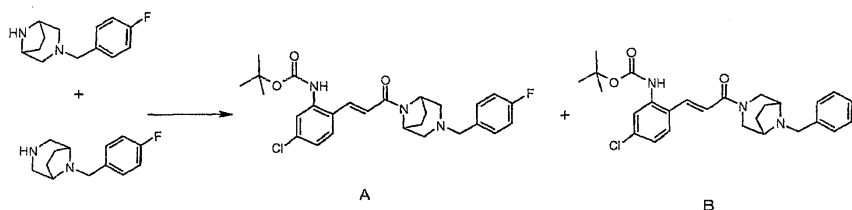
<297> c) 3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 및 8-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]



<298>

<299> 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 디히드로클로라이드 (모스크바에 소재하는 마이크로케미스트리 빌딩 블록스 (MicroChemistry Building Blocks)) (300 mg; 1.6 mmol), 4-플루오로벤질클로라이드 (0.18 ml; 1.6 mmol) 및 NaHCO₃ (685 mg; 8.1 mmol)을 EtOH (6 ml) 중에서 2.5시간 동안 환류하였다. TBME (15 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 여과하고, 건조 상태로 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 90/15/2)로 정제하여 연황색 오일로서 분리할 수 없는 혼합물의 표제 화합물 (160 mg; 46%)을 수득하였고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

<300> d) (E)-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (화합물 A; BL 5334-II) 및 (E)-(5-클로로-2-{3-[8-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소프로페닐}페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (화합물 B)



<301>

<302> 상기 반응으로부터의 3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 및 8-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]의 혼합물 (240 mg; 1.1 mmol), (E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐 아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 (324 mg; 1.1 mmol) 및 EDCI.HCl (210 mg; 1.1 mmol)을 CH₂Cl₂ (6 ml) 중에 용해시키고, 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 15/85)를 통해 정제하여 먼저 용리되는 B (98 mg; 18%; 무색 폼)를 수득하였고, 이어서 무색 결정으로서 A (371 mg; 68%)를 수득하였다.

화합물 A. ¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.47 (s, 9H); 1.67-2.05 (m, 4H); 2.18 (dd, 2H); 2.68 (dd, 2H); 3.46 (s, 2H); 4.55 (d, 1H); 4.68 (bd, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.16 (t, 2H); 7.25 (dd, 1H); 7.35 (dd, 2H); 7.46 (s, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 9.23 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 500.2 (MH⁺, 100).

화합물 B. ¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.81-0.91 (m, 1H); 1.48 (s, 9H); 1.53-1.62 (m, 1H); 1.95 (bs, 2H); 2.83 (d, 1H); 3.18 (bs, 2H); 3.28 (d, 1H); 3.51 (d, 2H); 3.96 (d, 1H); 4.13 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.16 (t, 2H); 7.25 (dd, 1H); 7.41-7.46 (m, 3H); 7.63 (d, 1H); 7.87 (d, 1H); 9.23 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 500.2 (MH⁺, 100).

<303>

e) (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논



(E)-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-3-옥소프로페닐}페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (상기 반응으로부터의 A; 365 mg; 0.7 mmol)를 EtOH/농축된 HCl (4 ml/4 ml) 중에 용해시키고 2분 동안 교반하고, 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 황색 폼으로서 표제 화합물 (292 mg; 100%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.97 (m, 4H); 2.18 (dd, 2H); 2.67 (dd, 2H); 3.48 (s, 2H); 4.55 (d, 1H); 4.63 (bd, 1H); 5.75 (s, 2H, NH₂); 6.54 (dd, 1H); 6.73 (d, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.17 (t, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.68 (d, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 400.2 (MH⁺, 100).

f) (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)아세트아미드



(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (50 mg; 0.12 mmol) 및 NEt₃ (0.17 ml; 1.2 mmol)을 THF (4 ml) 중에 용해시키고, 아세트일 클로라이드 (0.088 ml; 1.2 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 환류하고, 10분 동안 실온에서 유지하고, 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH/농축된 NH₃ 97/3/0.3)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (31 mg; 56%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.79 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.09 (s, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.68 (bt, 2H); 3.47 (s, 2H); 4.55 (d, 1H); 4.70 (s, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.17 (t, 2H); 7.30 (dd, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.59 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 9.93(s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 442.2 (MH⁺, 50).

실시예 2: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-N'-시아노구아니딘



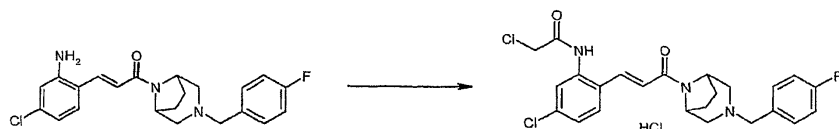
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (100 mg; 0.25 mmol)을 에톡시에탄올/물 (4 ml/2 ml) 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 환류 상태로 가열하고, NaN(CN)₂ (89 mg; 1 mmol)로 처리하고, 이어서 2 N HCl (0.5 ml; 1 mmol)로 처리하였다. 5분 후, 환류하면서 추가분의 NaN(CN)₂ (178 mg; 2 mmol)를 첨가하고, 이어서 2 N HCl (1 ml; 2 mmol)을 첨가하고 5분 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 분취용 HPLC (엑스테라 (XTerra), RP18, 7 μm, 아세토니트릴/물)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (12 mg; 10%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.71-1.98 (m, 4H); 2.18 (dd, 2H); 2.68 (dd, 2H); 3.48 (s, 2H); 4.55 (d, 1H); 4.70 (bs, 1H); 7.09-7.22 (m, 4H); 7.30-7.38 (m, 3H); 7.43 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 9.13 (bs, 1H).
MS (m/z) ES+: 467.1 (MH⁺, 100).

실시예 3: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드

a)

(E)-2-클로로-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)아세트아미드 히드로클로라이드



(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (50 mg; 0.12 mmol)을 THF (1 ml) 중에 용해시키고, 클로로아세틸클로라이드 (0.011 ml; 0.14 mmol)로 처리하고, 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. TBME를 반응 혼합물에 첨가하고, 백색 침전물을 여과하고, 세척하고 건조시켜 목적하는 생성물 (55 mg; 85%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.83-2.24 (m, 4H); 3.10-3.35 (m, 4H); 4.33 (bs, 2H); 4.36 (s, 2H); 4.76 (bs, 1H); 4.94 (bs, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.30 (bt, 2H); 7.40 (bd, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.68-7.78 (m, 3H); 7.94 (d, 1H); 10.30 (bs, 2H).
MS (m/z) ES+: 476.1 (MH⁺, 100).

b) (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드



(E)-2-클로로-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)아세트아미드 히드로클로라이드 (50 mg; 0.1 mmol)를 THF (2 ml) 중에 현탁시키고, 과량의 디메틸아민 (대략 0.5 ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 상에 주입하고 정제하여 (TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/0.5) 무색 폼으로서 표제 화합물 (48 mg; 95%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.98 (m, 4H); 2.18 (dd, 2H); 2.33 (s, 6H); 3.18 (dd, 2H); 3.12 (s, 2H); 3.48 (d, 2H); 4.55 (d, 1H); 4.70 (bs, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.16 (t, 2H); 7.30 (dd, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.61 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 9.83 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 485.2 (MH⁺, 100).

실시예 4: (E)-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-우레아



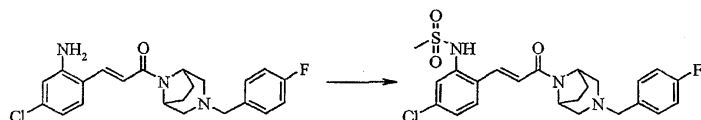
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (50 mg; 0.12 mmol)을 HOAc (1 ml) 중에 용해시켰다. 물 (2 ml)을 첨가하고, 이어서 NaOCN (100 mg; 1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 실온에서 유지한 다음, 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하였다. 백색 침전물

을 여과하고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 6/4 → 8/2)로 추가로 정제하여 무색 결정으로서 표적 화합물 (22 mg; 40%)을 제공하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.58-1.98 (m, 4H); 2.17 (dd, 2H); 2.68 (dd, 2H); 3.46 (s, 2H); 4.56 (d, 1H); 4.69 (bs, 1H); 6.25 (s, 2H, NH₂); 7.04 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.15 (t, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.70 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.43 (s, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁺: 443.2 (MH⁺, 100).

실시예 5: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-메탄술폰아미드



피리딘 (2 ml) 중 (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (100 mg; 0.25 mmol)을 실온에서 1시간 동안 메탄술폰일 클로라이드 (0.06 ml; 0.75 mmol)로 처리하였다. 반응물을 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/4.5/0.5)로 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (20 mg; 16%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70-1.78 (m, 1H); 1.82-1.98 (m, 3H); 2.13 (d, 1H); 2.20 (d, 1H); 2.67 (dt, 2H); 3.04 (s, 3H); 3.45 (s, 2H); 4.53 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.30-7.40 (m, 4H); 7.81 (d, 1H); 7.96 (d, 1H); 9.70 (bs, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 478 (MH⁺).

실시예 6: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-2-메톡시-아세트아미드



아세틸 클로라이드를 메톡시아세틸 클로라이드로 대체하여 표적 화합물을 실시예 1f와 유사하게 제조하였다. 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 3/7)로 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (67 mg; 54%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.80-1.97 (m, 3H); 2.15 (bd, 2H); 2.65 (bd, 2H); 3.40 (s, 3H); 3.45 (s, 2H); 4.03 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.68 (bd, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.12 (bt, 2H); 7.32 (m, 3H); 7.50 (s, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 9.78 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 472.2 (MH⁺).

실시예 7: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-3-메틸-우레아



표적 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 3/7)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (52 mg; 57%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.67-1.78 (m, 1H); 1.82-1.96 (m, 3H); 2.13 (d, 1H); 2.18 (d, 1H); 2.61-2.70 (m, 5H); 3.44 (s, 2H); 4.53 (bd, 1H); 4.65 (bd, 1H); 6.53 (m, 1H); 6.98-7.07 (m, 2H); 7.10-7.16 (m, 2H); 7.31 (m, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.35 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 457 (MH⁺); 400 (35).

실시예 8: 3-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-1,1-디메틸-우레아



(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (80 mg; 0.20 mmol)을 THF (4 ml) 중에 용해시키고, 1 내지 2분 동안 KN(TMS)₂ (톨루엔 중의 0.83 M; 0.72 ml; 0.060 mmol)로 실온에서 처리하였다. 디메틸카르바모일 클로라이드 (0.055 ml; 0.060 mmol)를 첨가하고, 2분 후에 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시키고, 생성된 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 2/8 → 4/6)를 통해 정제하여 회색색 폼으로서 표제 화합물 (53 mg; 57%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.69-1.78 (m, 1H); 1.83-1.95 (m, 3H); 2.10-2.20 (m, 2H); 2.65 (bt, 2H); 2.92 (s, 6H); 3.47 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.66 (bd, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.21 (dd, 1H); 7.32 (m, 3H); 7.55 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.30 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 471 (MH⁺); 426 (15); 400 (50).

실시예 9: 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-3-에틸-우레아

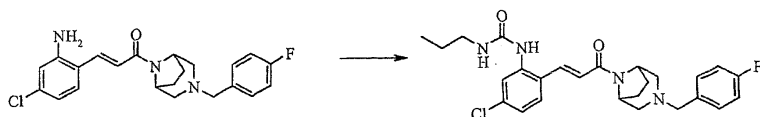


메틸아민을 에틸아민으로 치환하여 표적 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, TBME로부터의 재결정화를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (45 mg; 49%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.08 (t, 3H); 1.68-1.77 (m, 1H); 1.81-1.95 (m, 3H); 2.13 (d, 1H); 2.20 (d, 1H); 2.67 (bt, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.45 (s, 2H); 4.53 (bd, 1H); 4.66 (bd, 1H); 6.67 (bt, 1H); 7.00 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.32 (m, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.27 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 471 (MH⁺); 426 (10); 400 (90).

실시예 10: 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-3-프로필-우레아



메틸아민을 1-프로필아민으로 치환하여 표적 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 15/85)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (84 mg; 87%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.90 (t, 3H); 1.41-1.52 (m, 2H); 1.68-1.78 (m, 1H); 1.80-1.98 (m, 3H); 2.13 (d, 1H); 2.20 (d, 1H); 2.66 (bt, 2H); 3.02-3.09 (m, 2H); 3.46 (s, 2H); 4.55 (bd, 1H); 4.66 (bd, 1H); 6.70 (t, 1H); 7.00 (m, 2H); 7.13 (t, 2H); 7.32 (dd, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.28 (s, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 485 (MH⁺); 426 (15); 400 (90).

실시예 11: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-3-이소프로필-우레아



메틸아민을 이소프로필아민으로 치환하여 표적 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 15/85)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (45 mg; 47%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.12 (d, 6H); 1.68-1.78 (m, 1H); 1.80-1.98 (m, 3H); 2.13 (d, 1H); 2.20 (d, 1H); 2.66 (bt, 2H); 3.45 (s, 2H); 3.70-3.80 (m, 1H); 4.55 (bd, 1H); 4.66 (bd, 1H); 6.64 (d, 1H); 6.98-7.03 (m, 2H); 7.13 (t, 2H); 7.31 (dd, 2H); 7.65 (dd, 1H); 7.71 (d, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.18 (s, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 485 (MH⁺); 400 (60).

실시예 12: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-3-시클로프로필-우레아



메틸아민을 시클로프로필아민으로 치환하여 표적 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, TBME로부터의 재결정화를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (47 mg; 47%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.42 (m, 2H); 0.68 (m, 2H); 1.68-1.78 (m, 1H); 1.80-1.98 (m, 3H); 2.13 (d, 1H); 2.20 (d, 1H); 2.50-2.55 (m, 1H); 2.66 (bt, 2H); 3.45 (s, 2H); 4.55 (bd, 1H); 4.66 (bd, 1H); 6.89 (bd, 1H); 7.00-7.06 (m, 2H); 7.13 (t, 2H); 7.31 (dd, 2H); 7.63 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.18 (s, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 483 (MH⁺); 400 (15).

실시예 13: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-3-(테트라히드로-피란-4-일)-우레아



메틸아민을 테트라히드로피란-4-일아민으로 치환하여 표적 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 3/7)로 정제하고, 이어서 제2 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 → 100/0)로 정제하여 비결정성 백색 분말로서 표제 화합물 (64 mg; 61%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.32-1.45 (m, 2H); 1.70-1.95 (m, 6H); 2.14 (d, 1H); 2.19 (d, 1H); 2.67 (bt, 2H); 3.38 (bt, 2H); 3.45 (s, 2H); 3.60-3.70 (m, 1H); 3.78-3.85 (m, 2H); 4.55 (bd, 1H); 4.65 (bd, 1H); 6.80 (d, 1H); 7.00-7.05 (m, 2H); 7.13 (t, 2H); 7.32 (dd, 2H); 7.54 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.22 (s, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 527 (MH⁺, 45); 400 (100).

실시예 14: 3-옥소-피페라진-1-카르복실산 (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로

[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아미드



<366>

<367>

메틸아민을 피페라진-2-온으로 치환하여 표적 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 1/1 → 1/10)로 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (50 mg; 48%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70-1.78 (m, 1H); 1.80-1.95 (m, 3H); 2.10-2.21 (m, 2H); 2.65 (bd, 1H); 2.68 (bd, 1H); 3.27 (bs, 1H); 3.45 (s, 2H); 3.62 (bt, 2H); 4.00 (s, 2H); 4.50 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.13 (t, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.30-7.50 (m, 3H); 7.56 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.08 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 526 (MH⁺).

<368>

<369>

실시예 15: 2-옥소-옥사졸리딘-3-술폰산 (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로 [3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아미드



<370>

<371>

CH₂Cl₂ (3 ml) 중 클로로술폰일 이소시아네이트 (0.022 ml; 0.25 mmol)를 0℃로 냉각시키고, 0℃에서 1시간 동안 2-클로로에탄올로 처리하였다. (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로 [3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (100 mg; 0.25 mmol)을 CH₂Cl₂ (2 ml) 중에 용해시키고, NEt₃ (0.14 ml; 0.1 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온으로 가온하고 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염수 상에 주입하고 TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 개환된 중간체를 수득하였다. 이를 CH₂Cl₂ (2 ml) 중에 용해시키고, NEt₃ (0.5 ml)과 합하고, 밤새 실온에 두고, 염수 상에 주입하고 TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 결정으로서 목적하는 생성물 (86 mg; 63%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.80-1.98 (m, 3H); 2.13 (d, 1H); 2.20 (d, 1H); 2.58 (bd, 1H); 2.65 (bd, 1H); 3.45 (s, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.12 (t, 2H); 4.50 (bd, 1H); 4.60 (bd, 1H); 6.62 (bd, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.27 (d, 1H); 7.32 (dd, 2H); 7.52 (d, 1H); 7.97 (d, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 549 (MH⁺, 30); 400 (75); 382 (100); 221 (30).

<372>

<373>

실시예 16: N-(5-클로로-2-((E)-3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자비시클로 [3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-메탄술폰아미드

<374>

a) (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[8-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로 [3.2.1]옥트-3-일]-프로페논



<375>

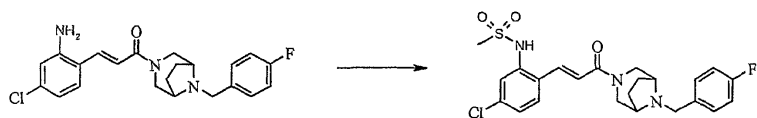
<376>

(E)-3-(5-클로로-2-((E)-3-[8-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로 [3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-카르바미산 tert-부틸 에스테르 (실시예 1d로부터의 화합물 B; 95 mg; 0.19 mmol)를 EtOH/농축된 HCl (2 ml/2 ml) 중에 용해시키고, 2분 동안 실온에서 유지하고, 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 황색 폼으로서 표제 화합물 (77 mg; 97%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.43-1.61 (m, 2H); 1.95 (bs, 2H); 2.83 (d, 1H); 3.16 (bs, 2H); 3.26 (d, 1H); 3.50 (s, 2H); 3.92 (d, 1H); 4.15 (d, 1H); 5.74 (s, 2H, NH₂); 6.54 (dd, 1H); 6.73 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.17 (t, 2H); 7.43 (dd, 2H); 7.52 (d, 1H); 7.63 (d, 1H).
MS (m/z) ES+: 400.2 (MH⁺, 100).

b)

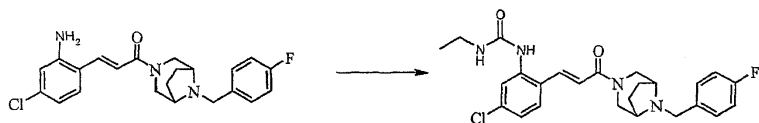
N-(5-클로로-2-((E)-3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-메탄술폰아미드



(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[8-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-프로페논을 실시예 5에 기술된 바와 같이 메탄술폰닐 클로라이드로 처리하고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 98/2/0.6 → 80/20/0.6)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 표제 화합물 (40 mg; 66%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.43-1.70 (m, 4H); 1.90-2.15 (m, 2H); 2.80-2.98 (bs, 1H); 3.03 (s, 3H); 3.20 (bs, 1H); 3.43-3.65 (m, 2H); 4.00 (bs, 1H); 4.18 (bs, 1H); 7.08-7.25 (m, 3H); 7.30-7.55 (m, 4H); 7.78 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 9.73 (bs, 1H).
MS (m/z) ES+: 478 (MH⁺).

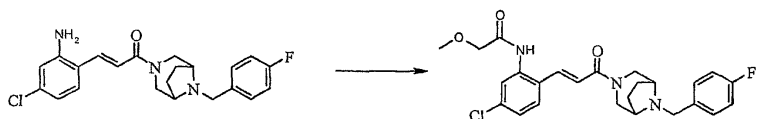
실시예 17: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-3-에틸-우레아



메틸아민을 에틸아민으로 치환하여 표적 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 → 100/0)를 통해 정제하여 백색 폼으로서 표제 화합물 (49 mg; 60%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.07 (t, 3H); 1.46 (m, 1H); 1.55 (m, 1H); 1.93 (bs, 2H); 2.83 (d, 1H); 3.11 (dd, 2H); 3.14 (m, 2H); 3.28 (d, 1H); 3.50 (bd, 2H); 3.93 (bd, 1H); 4.13 (bd, 1H); 6.66 (bt, 1H); 7.02 (dd, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.15 (t, 2H); 7.40 (dd, 2H); 7.62 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.26 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 471 (MH⁺).

실시예 18: N-(5-클로로-2-((E)-3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-2-메톡시-아세트아미드



아세트릴 클로라이드를 메톡시아세트릴 클로라이드로 대체하여 표적 화합물을 실시예 1f와 유사하게 제조하였다. 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 3/7 → 8/2)로 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (23 mg; 38%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.46 (m, 1H); 1.55 (m, 1H); 1.93 (bs, 2H); 2.81 (d, 1H); 3.15 (bs, 2H); 3.25 (m, 1H); 3.40 (s, 3H); 3.50 (bd, 2H); 3.93 (bd, 1H); 4.03 (s, 2H); 4.13 (bd, 1H); 7.10-7.18 (m, 3H); 7.390 (dd, 1H); 7.40 (dd, 2H); 7.50 (d, 2H); 7.88 (d, 1H); 9.75 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 472.1 (MH⁺).

실시예

19:

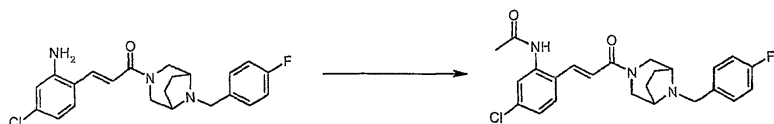
(5-클로로-2-((E)-3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-우레아



THF (3 ml) 중 (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[8-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-프로페논 (70 mg; 0.175 mmol)을 트리포스겐 (52 mg; 0.175 mmol)으로 처리하였다. 5분 후, 과량의 NH₃-기체를 도입하고, 생성된 현탁액을 물 상에 주입하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 백색 고체를 얻었고, 이를 아세톤으로 세척하여 표제 화합물 (57 mg; 74%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.46 (m, 1H); 1.55 (m, 1H); 1.93 (m, 2H); 2.83 (d, 1H); 3.15 (bs, 2H); 3.25 (m, 1H); 3.50 (bd, 2H); 3.93 (d, 1H); 4.13 (d, 1H); 6.20 (bs, 2H); 7.00-7.18 (m, 4H); 7.40 (dd, 2H); 7.63 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 8.95 (d, 1H); 8.35 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 443 (MH⁺).

실시예 20: (E)-N-(5-클로로-2-((E)-3-[8-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)아세트아미드



(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[8-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-프로페논 (37 mg; 0.075 mmol)을 THF (2 ml) 및 NEt₃ (0.1 ml; 0.75 mmol) 중에 용해시켰다. 아세틸 클로라이드 (0.052 ml; 0.75 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 환류하고, 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 4/6)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 표제 화합물 (23 mg; 71%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.46 (bt, 1H); 1.58 (bt, 1H); 1.96 (bs, 2H); 2.10 (s, 3H); 2.85 (d, 1H); 3.18 (bs, 2H); 3.28 (d, 1H); 3.51 (d, 2H); 3.97 (d, 1H); 4.13 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.16(t, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.45 (dd, 2H); 7.58(d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.91(d, 1H); 9.91 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 442.2 (MH⁺, 100).

실시예 21: 3-(5-클로로-2-((E)-3-[8-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐)-1,1-디메틸-우레아



메틸아민을 디메틸아민으로 치환하여 표적 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (엑스테

라, RP18, 7 μ m, MeCN/물 40/60 $\rightarrow$ 100/0)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (51 mg; 62%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6), δ (ppm): 1.46 (m, 1H); 1.55 (m, 1H); 1.93 (bs, 2H); 2.81 (bdd, 1H); 2.93 (s, 6H); 3.15 (bs, 2H); 3.25 (bd, 1H); 3.50 (bd, 2H); 3.93 (bd, 1H); 4.10 (bd, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.21 (dd, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.40 (dd, 2H); 7.51 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 8.38 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 471 (MH+).

실시예 22: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[8-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-3-메틸-우레아



표제 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μ m, MeCN/물 40/60 $\rightarrow$ 100/0)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 표제 화합물 (41 mg; 51%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6), δ (ppm): 1.43 (m, 1H); 1.55 (m, 1H); 1.93 (bs, 2H); 2.63 (d, 3H); 2.80 (d, 1H); 3.15 (bs, 2H); 3.25 (bd, 1H); 3.50 (bs, 2H); 3.93 (bd, 1H); 4.13 (bd, 1H); 6.53 (m, 1H); 7.03 (dd, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.40 (dd, 2H); 7.61 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 8.32 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 457.1 (MH+).

실시예 23: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐)-4-메톡시페닐)-3-메틸우레아

a) 2-브로모-5-클로로-4-메톡시페닐아민



메틸렌 클로라이드 (500 ml) 중 NBS (17 g; 95.5 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (30 ml) 중에 용해된 3-클로로-p-아니시딘 (15 g; 95.5 mmol)에 천천히 첨가하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 1/2 용적으로 증발시키고, 헥산 (2000 ml)으로 처리하였다. 생성된 침전물을 여과제거하고, 여과액을 건조 상태로 증발시키고, TBME (30 ml) 중에 넣고 헥산 (1000 ml)과 합하였다. 밤새 정치시킨 후, 표제 생성물을 결정화시키고, 여과제거하였다 (9.75 g; 43%). 생성물의 추가의 양 (5.4 g; 24%)은 모 액체로부터 크로마토그래피 (SiO_2 ; TBME/헥산 1:9) 후에 획득하였다. 표제 생성물의 총 수율: 15.15 g; 67%.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6), δ (ppm): 3.72 (s, 3H); 5.04 (s, 2H, NH₂); 6.87 (s, 1H); 7.13 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 237 (50; M+); 235 (45); 222 (100); 220 (80); 194 (45); 192 (40); 78 (45); 52 (50).

b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴산 에틸 에스테르



2-브로모-5-클로로-4-메톡시페닐아민 (9.25 g; 39.25 mmol)을 DMF (100 ml) 중에 용해시키고, 에틸-(E)-3-트리부틸스탄닐)-프로페노에이트 (문헌 [B. Fraser-Reid et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1994, 1689] 참조) (16.8 g; 43 mmol)와 합하였다. 가온한 DMF (50 ml) 중에 용해된 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.55 g; 0.75 mmol)를

첨가하고, 반응 혼합물을 아르콘 하에서 20분 동안 140℃에서 가열하였다. TBME (50 ml) 및 톨루엔 (25 ml)을 첨가하고 이어서 헥산 (100 ml)을 첨가하였다. 침전물을 여과제거하고, 여과액을 실리카 겔 컬럼 상에 펌핑하고, 크로마토그래피 (TBME/헥산 3:7)를 통해 정제하여 황색 결정으로서 표제 화합물 (8.4 g; 80%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.25 (t, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.16 (q, 2H); 5.42 (s, 2H, NH₂); 6.49 (d, 1H); 6.80 (s, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.78 (d, 1H).
MS (m/z) ES+: 255 (M⁺; 55); 210 (100); 194 (45); 166 (55); 138 (40); 104 (55).

c) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴산



(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴산 에틸 에스테르 (14.87 g; 58.3 mmol)를 EtOH (450 ml) 중에 용해시키고, 2 N NaOH (58 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 환류하였다. 2 N HCl (58 ml)을 첨가하고, 혼합물을 대략 100 ml의 용적으로 증발시키고, 물 상에 주입하고 TBME로 추출하였다. 10% 수성 아세트산을 수성 상에 첨가하고, TBME로 추가로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/헥산/HOAc 70:30:1)를 통해 정제하여 황색 결정으로서 표제 화합물 (12.3 g; 92%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 3.78 (s, 3H); 5.36 (bs, 2H); 6.40 (d, 1H); 6.80 (s, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 12.15 (bs, 1H).
MS (m/z) ES-: 226 (100; MH⁻).

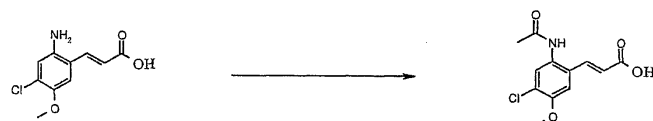
d) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논



(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴산 (3 g; 13.2 mmol) 및 3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (2.9 g; 13.2 mmol) (WO 2002032901)을 DMF (40 ml) 중에 용해시키고, HOBt (0.2 g; 1.3 mmol) 및 EDCI (3 g; 15.8 mmol)과 합하고 밤새 실온에 두었다. 반응 혼합물을 물 (600 ml)/10% HOAc (8 ml) 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH/농축된 NH₃ 98:2:0.3)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 표제 화합물 (4.9 g; 85%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.65-1.75 (m, 1H); 1.83-1.95 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.65 (dd, 2H); 3.45 (s, 2H); 3.75 (s, 3H); 4.50 (bd, 1H); 4.70 (bd, 1H); 5.25 (bs, 2H, NH₂); 6.77 (s, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.20 (s, 1H); 7.30 (dd, 2H); 7.65 (d, 1H).
MS (m/z) ES+: 430 (MH⁺, 100).

e) (E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴산

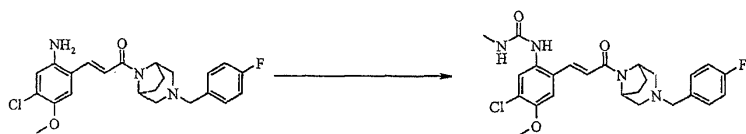


(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴산 (5 g; 22.0 mmol)을 피리딘 (60 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 격렬하게 교반하면서 아세트 클로라이드 (1.7 ml; 24.2 mmol)로 처리하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 빙수/HOAc (1000 ml/60 ml) 상에 주입하였다. 침전된 표제 생성물을 여과제거하고, 여과액을 EtOAc로 3회 추출하

였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 표제 생성물의 제1 배치와 합하였다. 먼저 아세톤/EtOH (1000 ml/300 ml) 중에 용해시키고 이어서 대략 20 ml의 용적으로 증발시켜 재결정화를 수행하였다. 생성된 결정을 아세톤으로 세척하여 연황색 결정으로서 표제 산 (4.95 g; 84%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6), δ (ppm): 2.08 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 6.65 (d, 1H); 7.45 (s, 2H); 7.62 (d, 1H); 9.74 (s, 1H); 12.5 (bs, 1H).
MS (m/z) ES⁻: 268 (100, MH⁻).

f) 1-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐)-4-메톡시페닐)-3-메틸우레아



(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (4.9 g; 11.4 mmol)을 THF (250 ml) 중에 용해시켰다. 트리포스겐 (3.73 g; 12.6 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 7분 후, 반응 혼합물을 대략 20℃의 냉 수조 중에 정치시키고, 이어서 과량의 메틸아민 (대략 20 ml)을 첨가하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 물 (1000 ml) 상에 주입하고, 침전된 표제 생성물로부터 여과하였다. 표제 생성물의 추가의 양은 수성 상을 EtOAc로 3회 추출하여 획득하였다. 합한 유기 상을 증발시켰다. 합한 배치를 EtOAc로부터 재결정화시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 (4.7 g; 86%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6), δ (ppm): 1.70-1.80 (m, 1H); 1.82-1.98 (m, 3H); 2.17 (dd, 2H); 2.62 (d, 3H); 2.68 (dd, 2H); 3.46 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.53 (bd, 1H); 4.70 (bd, 1H); 6.27 (q, 1H, NH); 7.05 (d, 1H); 7.13 (dd, 2H); 7.32 (dd, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.13 (s, 1H, NH).
MS (m/z) ES⁺: 487 (100, MH⁺).

실시예 24: (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐)-4-메톡시페닐)-3-우레아



HOAc/H₂O (90 ml/90 ml) 중에 용해된 (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (6.5 g; 15.15 mmol)을 실온에서 35분 동안 NaOCN (2.95 g; 45.4 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 포화 Na_2CO_3 용액 상에 주입하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; 아세톤/헥산 4:6 → 7:3)를 통해 정제하여 생성물을 수득하였고, 이를 아세톤으로부터의 재결정화로 추가로 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (5.0 g; 69%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6), δ (ppm): 1.75 (m, 1H); 1.84-2.03 (m, 3H); 2.18 (dd, 2H); 2.68 (dd, 2H); 3.47 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.54 (bd, 1H); 4.72 (bd, 1H); 6.03 (s, 2H, NH₂); 7.08 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.32 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.19 (s, 1H, NH).
MS (m/z) ES⁺: 473 (20, MH⁺); 430 (100).

실시예 25: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐)-4-메톡시페닐)-아세트아미드



<437>

아세틸클로라이드 (0.83 ml; 1.16 mmol)를 THF (10 ml) 중 (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (0.5 g; 1.16 mmol)의 용액 및 NEt₃ (1.62 ml; 1.16 mmol)에 격렬하게 교반하면서 첨가하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 4:6 → 6:4)를 통해 정제하여 약간 착색된 폼으로서 표제 화합물 (297 mg; 54%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.75 (m, 1H); 1.83-2.00 (m, 3H); 2.05 (s, 3H); 2.17 (dd, 2H); 2.70 (dd, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.53 (bd, 1H); 4.71 (bd, 1H); 7.08-7.17 (m, 3H); 7.32 (dd, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.60 (d, 1H); 9.70 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 472 (100, MH⁺).

<438>

<439>

실시예 26: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-3-시클로프로필-우레아



<440>

<441>

메틸아민을 시클로프로필아민으로 치환하여 표적 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하였다. 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 3/7)를 통해 정제하고, 아세톤/TBME로부터 재결정화시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 (39 mg; 42%)을 수득하였다.

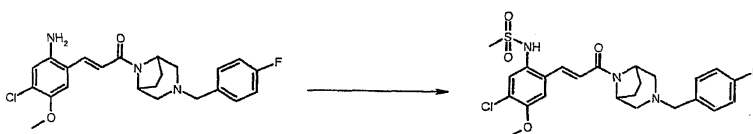
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.41 (m, 2H); 0.63 (m, 2H); 1.70-1.80 (m, 1H); 1.83-2.00 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.53 (m, 1H); 2.63 (d, 1H); 2.71 (d, 1H); 3.45 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.53 (bd, 1H); 4.70 (bd, 1H); 6.64 (bs, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.30 (dd, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.00 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 513 (MH⁺).

<442>

<443>

실시예 27: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-메탄술폰아미드



<444>

<445>

표적 화합물을 실시예 5와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/1 → 90/10/1.5)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (426 mg; 51%)을 수득하였다.

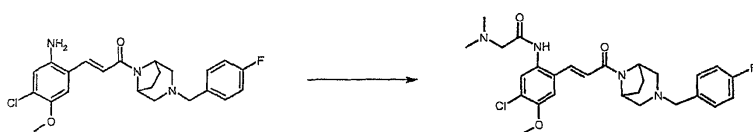
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.75 (m, 1H); 1.83-2.00 (m, 3H); 2.17 (dd, 2H); 2.63 (d, 1H); 2.70 (d, 1H); 2.95 (s, 3H); 3.48 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.53 (bd, 1H); 4.71 (bd, 1H); 7.08-7.17 (m, 3H); 7.32 (dd, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 9.42 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 508.2 (MH⁺).

<446>

<447>

실시예 28: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-2-디메틸아미노-아세트아미드



<448>

<449>

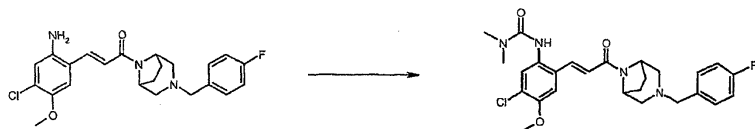
표적 화합물을 실시예 3과 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 4/6)를 통해 정제하여 황색

폼으로서 표제 화합물 (30 mg; 83%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm) 1.75 (m, 1H); 1.83-1.95 (m, 3H); 2.17 (bt, 2H); 2.31 (s, 6H); 2.63 (d, 1H); 2.70 (d, 1H); 3.05 (s, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.53 (bd, 1H); 4.71 (bd, 1H); 7.08-7.17 (m, 3H); 7.32 (dd, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 9.62 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 515.1 (MH⁺); 258.1 (100).

실시예 29: 3-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-우레아



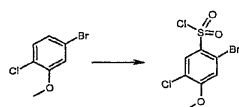
메틸아민을 디메틸아민으로 치환하여 표적 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 3/7 → 4/6)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (25 mg; 27%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70-1.80 (m, 1H); 1.83-2.00 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.63 (d, 1H); 2.71 (d, 1H); 2.90 (s, 6H); 3.30 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.53 (bd, 1H); 4.68 (bd, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.30 (dd, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.13 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 501 (MH⁺); 456 (35); 430 (100).

실시예 30: 5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠설폰아미드

a) 2-브로모-5-클로로-4-메톡시-벤젠설폰닐 클로라이드

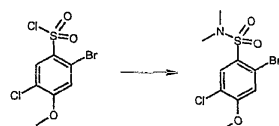


4-브로모-1-클로로-2-메톡시-벤젠 (2 g; 9 mmol)을 0°C에서 교반하면서 클로로술폰산 (4.8 ml)에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 빙수 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 생성된 고체를 헥산으로 세척하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (2.08 g; 72%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.78 (s, 6H); 3.97 (s, 3H); 7.60 (s, 1H); 7.90 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 330 (MH⁺, 100).

b) 2-브로모-5-클로로-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠설폰아미드

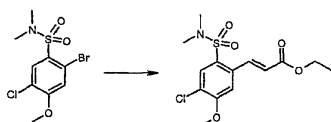


2-브로모-5-클로로-4-메톡시-벤젠설폰닐 클로라이드 (1 g; 3.12 mmol)를 TBME (100 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 디메틸아민 (2.5 ml)과 합하였다. 5분 동안 교반한 후, 침전물을 여과제거하고, 고체를 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/헥산 4/6)로 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (951 mg; 93%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.78 (s, 6H); 3.97 (s, 3H); 7.60 (s, 1H); 7.90 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 330 (MH⁺, 100).

<464> c) (E)-3-(4-클로로-2-디메틸술폰파모일-5-메톡시-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르



<465>

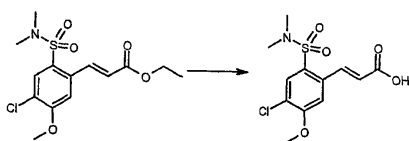
<466> 에틸-(E)-3-트리부틸스테인-프로페노에이트, 및 스틸레 (Stille) 커플링 촉매로서의 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 를 사용하여 표적 화합물을 실시예 41b와 유사하게 제조하였다. 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 아세톤/헥산 1/9)를 통해 정제하여 황색 결정으로서 표제 화합물 (408 mg; 77%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6), δ (ppm): 1.26 (t, 3H); 2.67 (s, 6H); 4.03 (s, 3H); 4.20 (q, 2H); 6.83 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 8.35 (d, 1H).

<467>

MS (m/z) ES^+ : 348 (MH^+ , 40); 302 (100).

<468> d) (E)-3-(4-클로로-2-디메틸술폰파모일-5-메톡시-페닐)-아크릴산



<469>

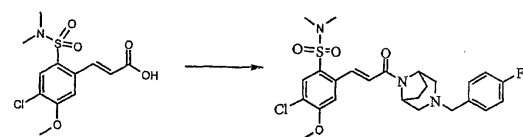
<470> EtOH (15 ml) 중에 용해된 (E)-3-(4-클로로-2-디메틸술폰파모일-5-메톡시-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르 (0.4 g; 1.14 mmol)를 15분 동안 환류하면서 2 N NaOH로 처리하였다. 혼합물을 물 상에 주입하고, 2 N HCl (2 ml)로 산성화시키고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 (372 mg; 100%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6), δ (ppm): 2.67 (s, 6H); 4.03 (s, 3H); 6.70 (d, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 8.38 (d, 1H); 12.8 (s, 1H).

<471>

MS (m/z) ES^+ : 320 (MH^+ , 95); 302 (100).

<472> e) 5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠술폰아미드



<473>

<474> 자일렌 (4 ml) 중 (E)-3-(4-클로로-2-디메틸술폰파모일-5-메톡시-페닐)-아크릴산 (80 mg; 0.25 mmol) 및 DMF 한 방울을 티오닐 클로라이드 (0.5 ml)와 합하고, 10분 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 고체로서 회백색 산 클로라이드를 얻었고, 이를 CH_2Cl_2 (2 ml) 중에 용해시키고, 교반하면서 CH_2Cl_2 (1 ml) 중 3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (61 mg; 27.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 농축된 NH_3 (0.5 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아세톤 (2 ml)으로 희석하고, SiO_2 컬럼 상에 주입하고 크로마토그래프 (아세톤/헥산 2/8)하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (105 mg; 80%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6), δ (ppm): 1.70-1.80 (m, 1H); 1.83-2.00 (m, 3H); 2.1 (d, 1H); 2.20 (d, 1H); 2.63 (d, 1H); 2.65 (s, 6H); 2.71 (d, 1H); 3.45 (s, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.53 (bd, 1H); 4.65 (bd, 1H); 7.13 (bt, 3H); 7.30 (dd, 2H); 7.55 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.20 (d, 1H).

<475>

MS (m/z) ES^+ : 522 (MH^+).

<476> 실시예 31: N-[5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-페닐]-아세트아미드

<477> a) 4-아미노-5-브로모-2-클로로-벤조산 메틸 에스테르



<478>

<479> 4-아미노-2-클로로-벤조산 메틸 에스테르 (7.8 g, 42.0 mmol)를 THF 300 ml 중에 용해시켰다. N-브로모숙신이미드 8.97 g (50.4 mmol)을 실온에서 여러 번 나누어 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 에틸 아세테이트 200 ml를 첨가하고, 유기 층을 먼저 10% 티오황산나트륨 용액으로 세척하고, 이어서 10% 탄산나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/c-헥산 1/9)로 정제하여 황색 고체 (3.70 g, 33%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 3.75 (s, 3H); 3.15-3.25 (m, 1H); 6.35 (s, 1NH); 6.83 (s, 1H); 7.88 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁻: 264 ([M-H]⁻, 100).

<480>

<481> b) 2-(4-아미노-5-브로모-2-클로로-페닐)-프로판-2-올



<482>

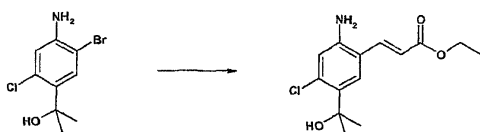
<483> 단계 a)의 표제 화합물 (0.79 g, 3.0 mmol)을 THF 30 ml 중에 용해시키고, 에틸 에테르 중의 대략 3 M 메틸마그네슘 브로마이드 5 ml (15.0 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 실온에서 5시간 동안 계속 교반한 다음, 포화 염화암모늄 용액 100 ml를 조심스럽게 첨가하였다. 유기 층을 물로 2회 및 포화 염화나트륨 용액으로 1회 세척하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/c-헥산 1/4)로 정제하여 황색 오일 (0.61 g, 77%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.50 (s, 6H); 5.10 (s, 1OH); 5.35 (bs, 1NH); 6.77 (s, 1H); 7.56 (s, 1H)

MS (m/z) EI: 265 (M⁺, 50), 250 ([M-CH₃]⁺, 100)

<484>

<485> c) (E)-3-[2-아미노-4-클로로-5-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-페닐]-아크릴산 에틸 에스테르



<486>

<487> 단계 b)의 표제 화합물 (0.58 g, 2.20 mmol) 및 (E)-3-트리부틸시안나닐-아크릴산 에틸 에스테르 0.95 g (2.42 mmol)을 DMF 12 ml 중에 용해시키고, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 35 mg을 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 140℃에서 교반하였다. 증발시킨 후, 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/c-헥산 1/4)로 정제하여 연한 색의 고체 (0.52 g, 83.3%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.25 (t, 3H); 1.50 (s, 6H), 4.15 (qa, 2H), 5.05 (s, 1OH); 5.73 (bs, 1NH); 6.27 (d, 1H), 6.70 (s, 1H); 7.72 (s, 1H), 7.80 (d, 1H)

MS (m/z) EI: 284 (MH⁺, 40), 266 ([MH-H₂O]⁺, 100)

<488>

<489> d) (E)-3-[2-아세트아미노-4-클로로-5-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-페닐]-아크릴산 에틸 에스테르



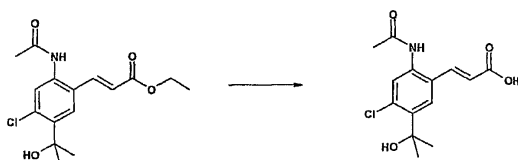
<490>

<491> 단계 c)의 표제 화합물 (0.51 g, 1.80 mmol)을 THF 30 ml 중에 용해시키고, NEt₃ 1.25 ml (9.00 mmol) 및 아세틸 클로라이드 0.63 ml (9.00 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 20% 탄산나트륨 용액 100 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/c-헥산 1/2)로 정제하여 연한 색의 고체 (250 mg, 42.6%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.25 (t, 3H); 1.57 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 4.20 (qa, 2H), 5.35 (s, 1OH); 6.45 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.85 (bs, 1NH)
MS (m/z) EI: 343 ([M+NH₄]⁺, 100)

<492>

<493> e) (E)-3-[2-아세틸아미노-4-클로로-5-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-페닐]-아크릴산

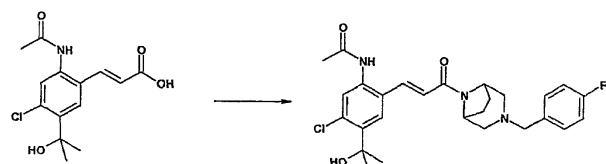


<494>

<495> 단계 d)의 표제 화합물 (1.0 g, 3.20 mmol)을 MeOH 25 ml 중에 용해시키고, 2 N NaOH 2.4 ml를 첨가하고, 상기 혼합물을 4시간 동안 50℃로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 증발시켰다. 잔류물을 1,4-디옥산 중의 4 N HCl 용액 중에 용해시키고 증발시켰다. 잔여 고체를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<496>

f) N-[5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-페닐]-아세트아미드



<497>

<498> 단계 e)의 표제 화합물 (148.9 mg, 0.50 mmol), EDCI (115 mg, 0.60 mmol), HOBT (8 mg, 0.05 mmol) 및 3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄 110 mg (0.50 mmol)을 DMF 15 ml 중에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 300 ml 중에 주입하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축된 NH₃ 99/1/0.1)로 정제하여 연한 색의 고체 (50 mg, 20%)로서 분리하였다.

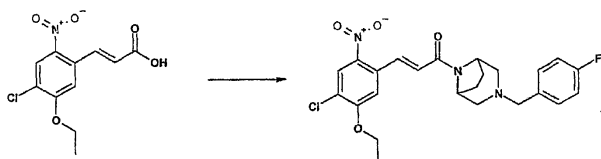
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.57 (s, 6H), 1.65-1.95 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.50-4.60 (m, 2H), 5.30 (s, 1OH); 6.90 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.80 (bs, 1NH)
MS (m/z) EI: 500 (MH⁺, 100)

<499>

<500> 실시예 32: N-(5-클로로-4-에톡시-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

<501>

a) (E)-3-(4-클로로-5-에톡시-2-니트로-페닐)-아크릴산



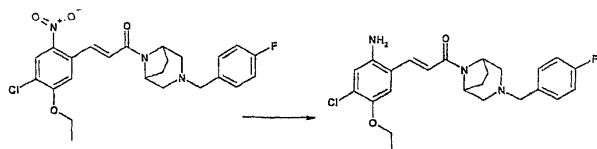
<502>

<503> (E)-3-(4-클로로-5-에톡시-2-니트로-페닐)-아크릴산 (1.10 g, 4.05 mmol)을 티오닐클로라이드 6.2 ml에 첨가하고, 150℃에서 10분 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 증발시켰다. 잔여 잔류물을 톨루올 중에 2회 용해시키고 증발시켰다. 잔여 잔류물 579 mg (2.00 mmol)을 톨루올 10 ml 중에 용해시키고, THF 5 ml 중에 용해된 3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄 440 mg (2.00 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 실

온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 20% 탄산나트륨 용액 100 ml로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/0.5)로 정제하여 연한 색의 고체 (540 mg, 57%)로서 분리하였다.

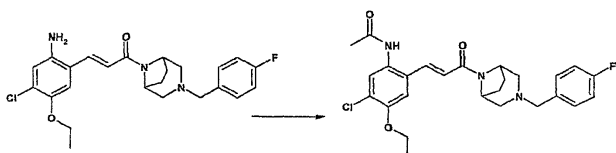
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.40 (t, 3H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.15-2.20 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.35 (qa, 2H), 4.50-4.55 (m, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.20 (s, 1H)
MS (m/z) EI: 474.2 (MH⁺, 100)

b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-에톡시-페닐)-1-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논



단계 a)의 표제 화합물 (0.52 g, 1.10 mmol)을 THF 15 ml 및 물 3.0 ml 중에 용해시키고, 무수 염화제1주석 1.7 g (7.70 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 15분 동안 80℃에서 교반한 다음, 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액 100 ml로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/0.5)로 정제하여 연한 색의 고체 (0.33 g, 67%)로서 분리하였다.

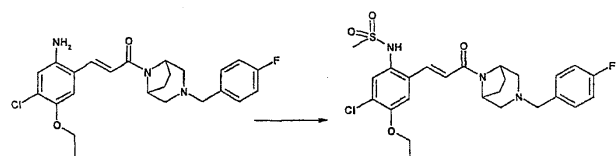
c) N-(5-클로로-4-에톡시-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드



단계 b)의 표제 화합물 (110 mg, 0.25 mmol)을 THF 20 ml 중에 용해시키고, NEt₃ 0.35 ml (2.50 mmol) 및 아세트릴 클로라이드 0.18 ml (2.50 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액 10 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축된 NH₃ 98/2/0.2)로 정제하여 연한 색의 고체 (60 mg, 50%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.35 (t, 3H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.15 (qa, 2H), 4.48-4.55 (m, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 9.70 (bs, NH)
MS (m/z) EI: 486 (MH⁺, 100)

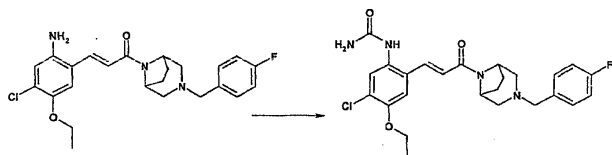
실시예 33: N-(5-클로로-4-에톡시-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-메탄술폰아미드



실시예 2의 단계 b)의 표제 화합물 (110 mg, 0.25 mmol)을 THF 20 ml 중에 용해시킨 다음, NEt₃ 0.042 ml (0.3 mmol) 및 메탄술폰릴 클로라이드 0.02 ml (0.25 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. -78℃에서 4시간 동안 계속 교반한 다음, 혼합물을 실온으로 가온하고 증발시켰다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축된 NH₃ 98/2/0.2)로 정제하여 연한 색의 고체 (70 mg, 54%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.35 (t, 3H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 4.20 (qa, 2H), 4.50-4.55 (m, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 9.40 (bs, NH)
MS (m/z) EI: 522 (MH⁺, 100)

실시예 34: N-(5-클로로-4-에톡시-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-우레아

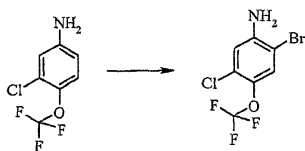


실시예 2의 단계 b)의 표제 화합물 (110 mg, 0.25 mmol)을 1 N HCl 0.5 ml 및 물 10 ml 중에 용해시키고, 나트륨 이소시아네이트 32.2 mg (0.50 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 60℃에서 교반한 다음, 혼합물을 2 N NaOH 용액 10 ml로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축된 NH₃ 98/2/0.2)로 정제하여 연한 색의 고체 (30 mg, 25%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.35 (t, 3H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.50-4.55 (m, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 6.00 (bs, 2NH), 7.05 (d, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.15 (bs, NH)
MS (m/z) EI: 487 (MH⁺, 100)

실시예 35: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아

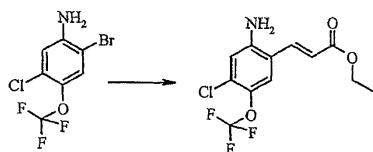
a) 2-브로모-5-클로로-4-트리플루오로메톡시-페닐아민



CH₂Cl₂ (500 ml) 중 N-브로모숙신이미드 (7.9 g; 44.5 mmol)를 교반하면서 5분 이내에 CH₂Cl₂ (100 ml) 중 3-클로로-4-트리플루오로메톡시-페닐아민 (9.4 g; 44.5 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 대략 150 ml의 용적으로 농축시키고, 헥산 (1000 ml)을 침전된 결정에 첨가하였다. 결정을 여과제거하고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/헥산 1/9 → 2/8)를 통해 정제하여 황색 결정으로서 표적 화합물 (8.4 g; 42%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 5.81 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 7.55 (s, 2H).
MS (m/z) ES: 290 (MH⁺).

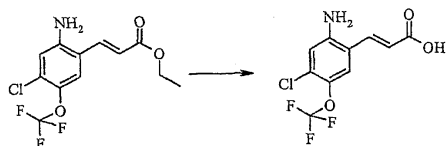
b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르



표적 화합물을 실시예 23b와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/헥산 3/7 → 4/6)를 통해 정제하여 황색 결정으로서 표적 화합물 (1.65 g; 77%)을 얻었다.

MS (m/z) ES⁺: 310 (MH⁺).

<529> c) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산



<530>

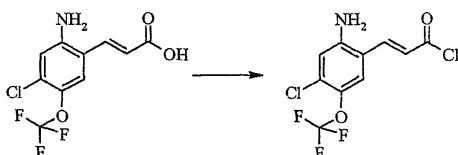
<531> (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르 (1.65 g; 5.33 mmol)를 EtOH (40 ml) 중에 용해시키고, 2 N NaOH (5.3 ml)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, TBME로 세척하고, 수성 상을 2 N HCl로 산성화시키고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 결정으로서 표제 화합물 (1.49 g; 99%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 6.08 (bs, 2H); 6.39 (d, 1H); 6.86 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.69 (d, 1H); 12.3 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 280 (MH⁺).

<532>

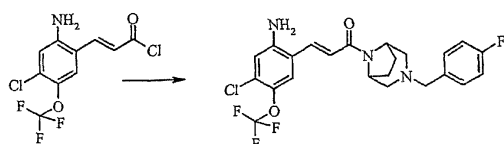
<533> d) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴로일 클로라이드



<534>

<535> (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산 (0.4 g; 1.4 mmol)을 톨루엔 (30 ml) 중에 용해시키고, 냉각시키면서 에테르 (2.8 ml) 중의 1 N HCl과 합하여 미세 침전물을 생성하였다. 에테르를 증발시키고, 티오닐 클로라이드 (6 ml)를 HCl-염에 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 환류하였다. 톨루엔을 증발시켜 결정성 표제 생성물을 수득하였다.

<536> e) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-1-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비스클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논



<537>

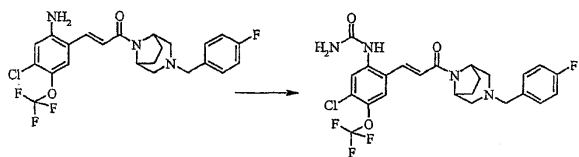
<538> THF (4 ml) 중 3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비스클로[3.2.1]옥탄 (0.313 g; 1.42 mmol)을 톨루엔 (4 ml) 중에 용해된 (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴로일 클로라이드 히드로클로라이드 (0.427 g; 1.42 mmol)와 실온에서 합하였다. 10분 후, 미세 침전물을 여과제거하고, 톨루엔으로 세척하고, TBME 중에 넣고, 포화 Na₂CO₃ 용액으로 세척하였다. TBME 상을 부분적으로 증발시키고, SiO₂ 컬럼 (TBME/MeOH/농축된 NH₃ 98/2/0.2) 상에 주입하여 황색 폼으로서 표제 화합물 (268 mg; 39%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70-1.80 (m, 1H); 1.83-1.95 (m, 3H); 2.10 (d, 1H); 2.18 (d, 1H); 2.60 (d, 1H); 2.65 (d, 1H); 3.45 (s, 2H); 4.50 (bd, 1H); 4.65 (bd, 1H); 5.95 (s, 2H); 6.85 (s, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.32 (m, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.70 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 484 (MH⁺).

<539>

<540> f) (5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비스클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아



<541>

<542>

표제 화합물을 실시예 4와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 4/6 → 1/1)를 통해 정제하고 이어서 TBME/헥산으로부터 재결정화시켜 무색 결정으로서 표적 화합물 (37 mg; 43%)을 얻었다.

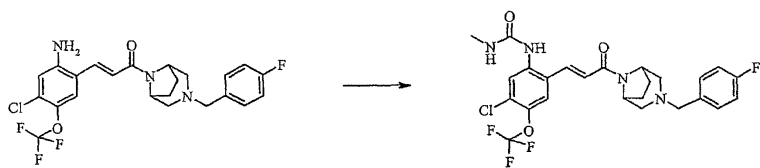
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70-1.80 (m, 1H); 1.83-1.95 (m, 3H); 2.16 (dd, 2H); 2.65 (d, 1H); 2.70 (d, 1H); 3.47 (s, 2H); 4.53 (bd, 1H); 4.70 (bd, 1H); 6.31 (s, 2H); 7.10-7.18 (m, 3H); 7.29-7.35 (m, 2H); 7.63 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.55 (s, 1H).

<543>

MS (m/z) ES⁺: 527 (MH⁺, 70); 484 (100).

<544>

실시예 36: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-3-메틸-우레아



<545>

<546>

표적 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 → 100/0)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (40 mg; 40%)을 수득하였다.

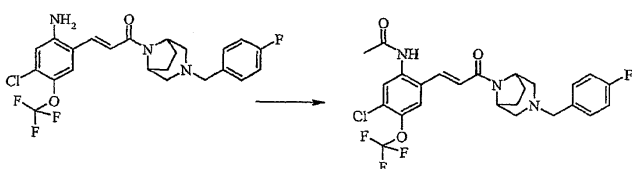
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70-1.80 (m, 1H); 1.83-1.95 (m, 3H); 2.16 (dd, 2H); 2.61-2.71 (m, 5H); 3.47 (s, 2H); 4.53 (bd, 1H); 4.70 (bd, 1H); 6.60 (s, 1H); 7.10-7.17 (m, 3H); 7.29-7.35 (m, 2H); 7.62 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.52 (s, 1H).

<547>

MS (m/z) ES⁺: 541 (MH⁺, 100); 484 (20).

<548>

실시예 37: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드



<549>

<550>

표적 화합물을 실시예 25와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 → 100/0)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (36 mg; 36%)을 수득하였다.

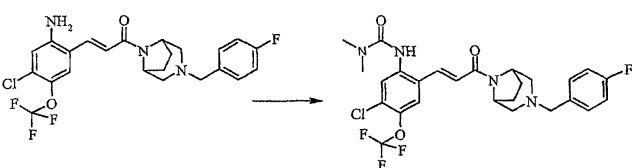
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.65-1.80 (m, 1H); 1.83-1.95 (m, 3H); 2.10 (s, 3H); 2.16 (bt, 2H); 2.65 (d, 1H); 2.71 (d, 1H); 3.47 (s, 2H); 4.53 (bd, 1H); 4.70 (bd, 1H); 7.11 (t, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.32 (dd, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.03 (s, 1H).

<551>

MS (m/z) ES⁺: 526 (MH⁺).

<552>

실시예 38: 3-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-1,1-디메틸-우레아



<553>

<554>

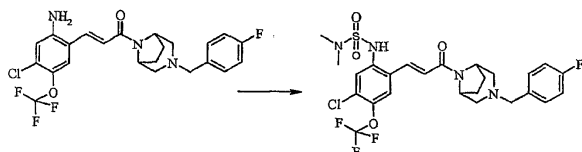
표적 화합물을 실시예 29와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 →

100/0)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (30 mg; 29%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70-1.80 (m, 1H); 1.83-1.95 (m, 3H); 2.15 (bt, 2H); 2.61-2.71 (m, 2H); 2.95 (s, 6H); 3.47 (s, 2H); 4.51 (bd, 1H); 4.70 (bd, 1H); 7.10-7.17 (m, 3H); 7.29-7.35 (m, 2H); 7.52 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.41 (s, 1H)..
MS (m/z) ES+: 555 (MH⁺, 100); 484 (45).

<555>

실시예 39: 3-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-1,1-디메틸술포닐-우레아



<557>

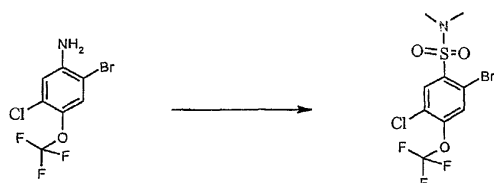
(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-1-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (100 mg; 0.20 mmol)을 피리딘 (4 ml) 중에 용해시키고, N,N-디메틸술포아미드 클로라이드 (177 mg; 1.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 물 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 생성물을 얻었고, 이를 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 → 100/0)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 표제 화합물 (20 mg; 15%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70-1.80 (m, 1H); 1.83-1.95 (m, 3H); 2.15 (bt, 2H); 2.61-2.69 (m, 2H); 2.71 (bs, 6H); 3.47 (s, 2H); 4.51 (bd, 1H); 4.70 (bd, 1H); 7.10-7.17 (m, 3H); 7.29-7.35 (m, 2H); 7.55 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 8.12 (bs, 1H); 10.00 (s, 1H)..
MS (m/z) ES+: 591 (MH⁺, 100).

<559>

실시예 40: 5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-N,N-디메틸-4-트리플루오로메톡시-벤젠술포아미드

a) 2-브로모-5-클로로-N,N-디메틸-4-트리플루오로메톡시-벤젠술포아미드



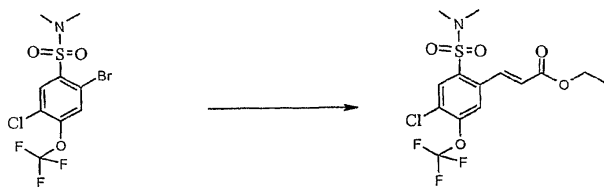
<562>

2-브로모-5-클로로-4-트리플루오로메톡시-페닐아민 (실시예 35a) (100 mg; 0.344 mmol)을 HOAc (0.5 ml) 중에 용해시키고, 농축된 HCl (1 ml)에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 0 내지 5℃로 냉각시키고, 물 (0.2 ml) 중 NaNO₂ (24 mg; 0.38 mmol)를 첨가하여 황색의 디아조늄 염 용액을 생성하였다. 별도의 환저 플라스크에서, SO₂-기체를 HOAc (4 ml) 중에 도입하고, 0℃ 내지 -20℃로 냉각시켰다. CuCl (10 mg)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 상기에서 제조된 디아조늄 염 용액을 첨가하였다. 기체 발생이 멈춘 후, 반응 혼합물을 물 상에 주입하고 TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 술포닐 클로라이드 중간체를 얻었고, 이를 THF (4 ml) 중에 용해시키고 과량의 기체성 디메틸아민으로 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, SiO₂ 컬럼 (TBME/헥산 3/7) 상에 주입하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (40 mg; 33%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.87 (s, 6H); 8.14 (s, 1H); 8.15 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 384 (MH⁺).

<564>

<565> b) (E)-3-(4-클로로-2-디메틸술파모일-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르



<566>

<567> 표제 화합물을 실시예 30c에 기술된 방법에 따라 획득하고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/헥산 2/8)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (40 mg; 96%)을 얻었다.

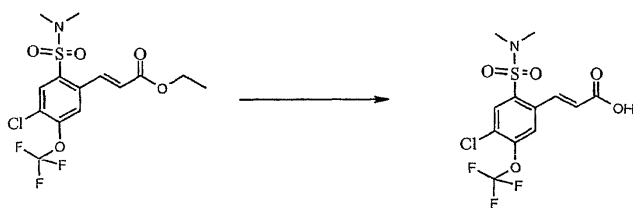
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.25 (t, 3H); 2.76 (s, 6H); 4.21 (q, 1H); 6.80 (d, 1H);

8.08 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.37 (d, 1H).

MS (m/z) ES+: 402 (MH⁺, 40); 356 (100).

<568>

<569> c) (E)-3-(4-클로로-2-디메틸술파모일-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산



<570>

<571> 표제 화합물을 실시예 30d에 기술된 방법에 따라 무색 결정 (32 mg; 88%)으로서 획득하였다.

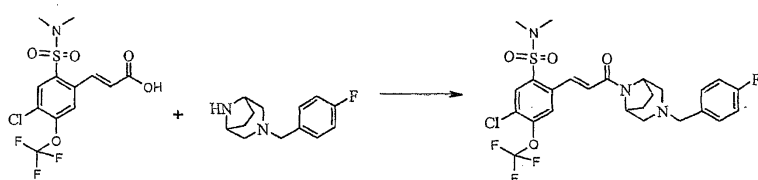
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.76 (s, 6H); 6.66 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.15 (s, 1H);

8.21 (d, 1H); 12.8 (s, 1H).

MS (m/z) ES-: 372 (MH⁻).

<572>

<573> d) 5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-N,N-디메틸-4-트리플루오로메톡시-벤젠술폰아미드



<574>

<575> 표제 화합물을 실시예 30e에 기술된 방법에 따라 획득하고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/헥산 2/8)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (31 mg; 67%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70-1.80 (m, 1H); 1.83-1.95 (m, 3H); 2.12 (d, 1H);

2.19 (d, 1H); 2.63 (d, 1H); 2.70 (d, 1H); 2.76 (s, 6H); 3.47 (s, 2H); 4.51 (bd, 1H); 4.68 (bd,

1H); 7.13 (t, 2H); 7.21 (d, 1H); 7.29-7.35 (m, 2H); 8.05 (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.28 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 576 (MH⁺, 100).

<576>

<577> 실시예 41: (5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-4-메틸페닐)-우레아

<578> a) 2-브로모-5-클로로-4-메틸페닐아민



<579>

<580> 3-클로로-4-메틸페닐아민 (20.0 g; 0.141 mmol)을 CH₂Cl₂ (200 ml) 중에 용해시키고, CH₂Cl₂ (800 ml) 중 NBS

(25.1 g; 0.141 mmol)의 용액과 5분 내에 합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 대략 200 ml의 용적으로 증발시키고, 헥산 (1000 ml)으로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과제거하고, 여과액을 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산/TBME 10:1)를 통해 정제하여 황색 결정으로서 표제 화합물 (12.3 g; 40%)을 제공하였다. 표제 화합물의 제2 배치는 혼합된 분획의 재-크로마토그래피로 획득하였다 (7.5 g; 24%).

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.13 (s, 3H); 5.32 (s, 2H, NH₂); 6.81 (s, 1H); 7.31 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 221 (100, M⁺); 219 (80); 184 (35); 140 (100); 104 (50); 77 (65); 52 (58); 51 (60).

b) (2-아미노-4-클로로-5-메틸페닐)-아크릴산 에틸 에스테르

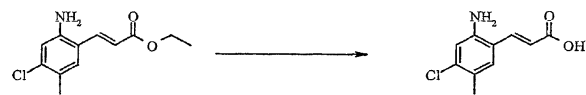


2-브로모-5-클로로-4-메틸페닐아민 (3.0 g; 13.6 mmol) 및 에틸-(E)-3-트리부틸스탄닐-프로페노에이트 (6.35 g; 16.3 mmol)를 DMF (60 ml) 중에 용해시켰다. DMF (15 ml) 중 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.19 g; 0.27 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤 하에서 60분 동안 140℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산/TBME 2:1)를 통해 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였고, 이를 헥산으로부터 재결정화시켜 황색 결정으로서 표제 화합물 (2.21 g; 68%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.25 (t, 3H); 2.15 (s, 3H); 4.15 (q, 2H); 5.65 (s, 2H, NH₂); 6.38 (d, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.77 (d, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 239 (40, M⁺); 194 (100); 166 (60); 130 (70); 103 (20); 77 (30).

c) (2-아미노-4-클로로-5-메틸페닐)-아크릴산



(2-아미노-4-클로로-5-메틸페닐)-아크릴산 에틸 에스테르 (2.21 g; 9.22 mmol)를 EtOH (100 ml) 및 2 N NaOH (6.9 ml; 13.83 mmol) 중에 현탁시키고, 45분 동안 50℃에서 유지하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, TBME로 2회 추출하였다. 수성 상을 2 N HCl (20 ml)로 산성화시키고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 결정으로서 표제 화합물 (1.90 g; 97%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.17 (s, 3H); 5.60 (s, 2H, NH₂); 6.28 (d, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.71 (d, 1H); 12.17 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 210 (100, MH⁺).

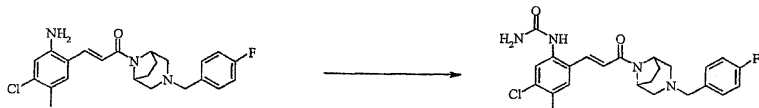
d) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메틸페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페노



DMF (20 ml) 중 (2-아미노-4-클로로-5-메틸페닐)-아크릴산 (0.98 g; 4.63 mmol), 3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (1.02 g; 4.63 mmol), EDCI (1.06 g; 5.56 mmol) 및 HOBt (0.07 g; 0.46 mmol)를 밤새 실온에서 유지하였다. 반응 혼합물을 20% 수성 HOAc 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (헥산/아세톤 4:1)를 통해 정제하여 황색 결정으로서 표제 화합물 (1.7 g; 90%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.65-1.75 (m, 1H); 1.80-1.95 (m, 3H); 2.10-2.20 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.60-2.70 (m, 2H); 3.45 (s, 2H); 4.50 (bd, 1H); 4.65 (bd, 1H); 5.46 (s, 2H, NH₂); 6.72 (s, 1H); 6.86 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.31 (m, 2H); 7.47 (s, 1H); 7.58 (d, 1H).
MS (m/z) ES+: 414 (100, M+).

e) (5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-4-메틸페닐)-우레아



THF (65 ml) 중 (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메틸페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (1.73 g; 4.18 mmol)을 10분 동안 교반하면서 실온에서 트리포스겐 (1.24 g; 4.18 mmol)으로 처리하였다. 20분 동안 계속 교반하면서 과량의 NH₃-기체를 도입하고, 반응 혼합물을 물 상에 주입하고 TBME로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산/아세톤 7:3 → 1:1)를 통해 정제하여 상당량의 목적하지 않은 비스-우레아 유도체를 함유하는 표제 화합물을 수득하였다. 순수 표제 화합물 (436 mg; 22%)은 HPLC-크로마토그래피 (길슨 (Gilson); 엑스테라; MeCN/물 40/60 → 100/0) 후에 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.38 (s, 3H); 2.62-2.72 (m, 2H); 3.46 (s, 2H); 4.55 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 6.13 (s, 2H, NH₂); 7.03 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.32 (d, 2H); 7.64 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.29 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 457 (100, MH+).

실시예 42: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-4-메틸페닐)-메탄술폰아미드



표제 화합물을 실시예 5와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH/농축된 NH₃ 98/2/0.1)를 통해 정제하고, TBME로부터 재결정화시킨 후에 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (54 mg; 57%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.62-2.72 (m, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.46 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.30-7.40 (m, 3H); 7.80 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 9.58 (bs, 1H).
MS (m/z) ES+: 492 (MH+, 100).

실시예 43: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소프로페닐}-4-메틸페닐)-1,1-디메틸술폰우레아

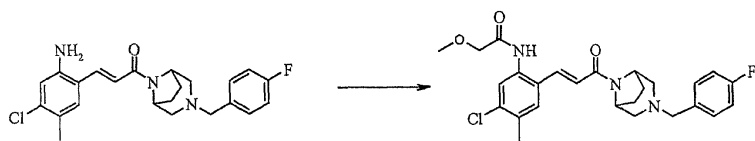


표제 화합물을 실시예 39와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/아세톤 20/1)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (94 mg; 48%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.30 (s, 3H); 2.62-2.70 (m, 8H); 3.46 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.30-7.40 (m, 4H); 7.85 (d, 1H); 9.58 (bs, 1H).
MS (m/z) ES+: 521 (MH+, 100).

<606>

실시예 44: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메틸-페닐)-2-메톡시-아세트아미드



<607>

<608>

표제 화합물을 실시예 6과 유사하게 제조하고, TBME로부터의 재결정화를 통해 정제하여 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (29 mg; 31%)을 수득하였다.

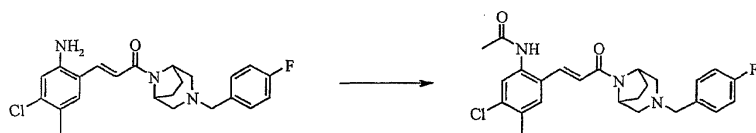
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.62 (d, 1H); 2.68 (d, 1H); 3.40 (s, 3H); 3.46 (s, 2H); 4.03 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.30 (m, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.89 (s, 1H); 9.70 (bs, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 486 (MH⁺, 100).

<609>

<610>

실시예 45: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메틸-페닐)-아세트아미드



<611>

<612>

표제 화합물을 실시예 1f와 유사하게 제조하여 무색 결정 (70 mg; 80%)으로서 획득하였다.

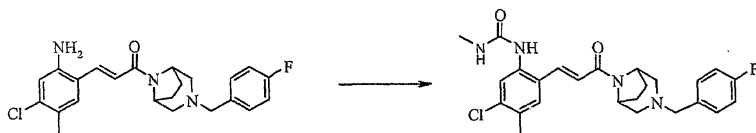
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.06 (s, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.32 (s, 3H); 2.62 (d, 1H); 2.70 (d, 1H); 3.46 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.30 (dd, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.86 (s, 1H); 9.80 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 456 (MH⁺).

<613>

<614>

실시예 46: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메틸-페닐)-3-메틸-우레아



<615>

<616>

표제 화합물을 실시예 23f와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 2/8 → 25/75)를 통해 정제하고, TBME로부터 결정화시켜 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (47 mg; 50%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.60-2.72 (m, 5H); 3.46 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 6.42 (bq, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.30 (dd, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 8.35 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 471 (MH⁺, 45); 440 (15); 414 (100).

<617>

<618>

실시예 47: 3-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메틸-페닐)-1,1-디메틸-우레아



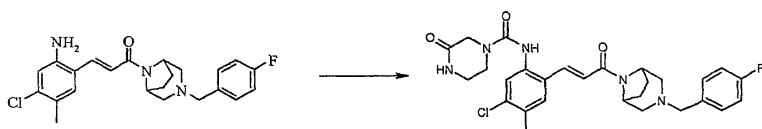
<619>

<620> 표제 화합물을 실시예 29와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 2/8 → 25/75)를 통해 정제하고, TBME로부터 결정화시켜 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (48 mg; 51%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.32 (s, 3H); 2.60-2.72 (m, 2H); 2.92 (s, 6H); 3.46 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.28 (s, 1H); 7.32 (dd, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.83 (s, 1H); 8.20 (s, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 485 (MH⁺, 30); 440 (30); 414 (100).

<621>

<622> 실시예 48: 3-옥소-피페라진-1-카르복실산 (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메틸-페닐)-아미드



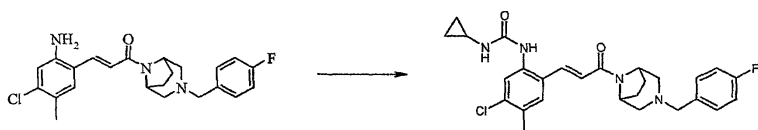
<623>

<624> 표제 화합물을 실시예 14와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 1/1 → 1/0)를 통해 정제하고, EtOAc로부터 결정화시켜 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (52 mg; 50%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.32 (s, 3H); 2.60-2.72 (m, 2H); 3.25 (bs, 2H); 3.42 (bs, 2H); 3.60 (s, 2H); 4.00 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.30 (m, 3H); 7.53 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.50 (s, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 540 (MH⁺, 15); 414 (100).

<625>

<626> 실시예 49: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메틸-페닐)-3-시클로프로필-우레아



<627>

<628> 표제 화합물을 실시예 12와 유사하게 제조하고, 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 → 100/0)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 표제 화합물 (32 mg; 34%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.42 (bs, 2H); 0.65 (bd, 2H); 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.28 (s, 3H); 2.60-2.72 (m, 2H); 3.43 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 6.80 (bs, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.30 (m, 3H); 7.60 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.13 (s, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 497 (MH⁺, 100); 440 (20); 414 (75); 396 (15).

<629>

<630> 실시예 50: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메틸-페닐)-tert-부틸술포닐-우레아



<631>

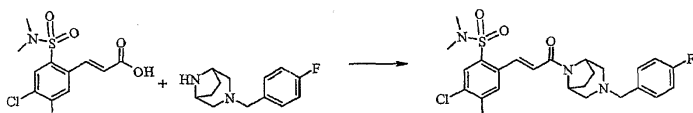
<632> THF (0.2 ml) 중 tert-부틸술포닐 클로라이드 (41 mg; 0.24 mmol) (문헌 [J. Org. Chem. (1976), 41, 4028-9] 참조)를 THF (0.3 ml) 중 (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메틸페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (100 mg; 0.24 mmol) 및 NEt₃ (0.034 ml; 0.24 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 생성물을 얻었고, 이를 크로마토그래피 (SiO₂,

아세톤/헥산 2/8)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 목적하는 생성물 (49 mg; 37%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.20 (s, 9H); 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.30 (s, 3H); 2.60-2.72 (m, 2H); 3.45 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.13 (bt, 2H); 7.23 (s, 1H); 7.32 (dd, 2H); 7.52 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 9.35 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 549 (MH⁺, 70); 493 (10); 414 (100); 396 (40).

실시예 51: 5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4,N,N-트리메틸-벤젠술폰아미드



(E)-3-(4-클로로-2-디메틸술폰아미도-5-메틸-페닐)-아크릴산 (2-브로모-5-클로로-4-메틸페닐아민으로부터 실시예 40c와 유사하게 제조함)을 실시예 23d에 기술된 방법론을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 1/3)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (144 mg; 86%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.15 (dd, 2H); 2.45 (s, 3H); 2.62-2.70 (m, 8H); 3.48 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.07-7.15 (m, 3H); 7.30 (dd, 2H); 7.78 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.20 (d, 1H).

MS (m/z) ES+: 506 (MH⁺, 100).

실시예 52: N-(3'-아미노-2-클로로-5-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-비페닐-4-일)-아세트아미드

a) (E)-3-(5-브로모-4-클로로-2-니트로-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르



5-브로모-4-클로로-2-니트로벤즈알데히드 (WO 9804556A1) 7.40 g (27.98 mmol) 및 (메톡시카르보닐메틸렌)트리페닐포스포란 10.30 g (30.77 mmol)을 톨루올 150 ml 중에서 혼합하고, 30분 동안 120℃에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 물 200 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/c-헥산 1/19 → 1/9)로 정제하여 연한 색의 고체 (5.0 g, 55%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 3.75 (s, 3H), 6.75 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)

MS (m/z) EI: 321 (M⁺, 10), 275 ([M-NO₂]⁺, 100)

b) (E)-3-(5-브로모-4-클로로-2-니트로-페닐)-아크릴산



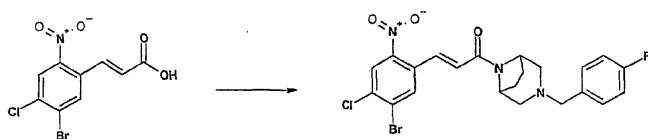
단계 a)의 표제 화합물 (8.20 g, 25.58 mmol)을 MeOH 220 ml 중에 용해시키고, 2 N NaOH 20.0 ml를 첨가하고, 상기 혼합물을 3시간 동안 50℃로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 2 N HCl을 첨가하여 pH가 대략 1이 되도록 하였다. 표제 화합물은 연한 색의 고체 (4.0 g, 51%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 6.65 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 12.80 (s, 1OH)

MS (m/z) EI: 306 ([M-H]⁻, 100)

<647>

c) (E)-3-(5-브로모-4-클로로-2-니트로-페닐)-1-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논



<648>

<649>

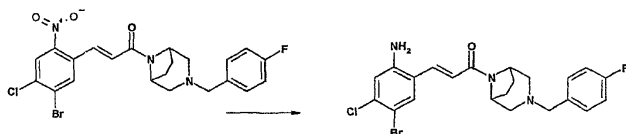
단계 b)의 표제 화합물 (1.00 g, 3.26 mmol), EDCI (688 mg, 3.58 mmol), HOBT (484 mg, 3.58 mmol) 및 3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄 790 mg (3.58 mmol)을 THF 150 ml 중에 용해시키고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 400 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축된 NH₃ 98/2/0.2)로 정제하여 연한 색의 고체 (670 mg, 40%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.70-1.78 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)
MS (m/z) EI: 510 ([M]⁺, 100)

<650>

<651>

d) (E)-3-(2-아미노-5-브로모-4-클로로-페닐)-1-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논



<652>

<653>

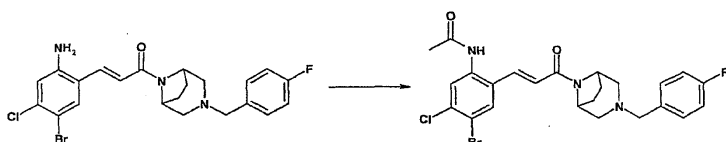
단계 c)의 표제 화합물 (0.67 g, 1.31 mmol)을 THF 25 ml 및 물 5.0 ml 중에 용해시키고, 무수 염화제1주석 1.25 g (6.58 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 80℃에서 교반한 다음, 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액 100 ml로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축된 NH₃ 98/2/0.2)로 정제하여 연한 색의 고체 (0.41 g, 67%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.65-1.75 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 5.85 (bs, 2NH), 6.85 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.85 (s, 1H)
MS (m/z) EI: 480 ([M]⁺, 100)

<654>

<655>

e) N-(4-브로모-5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드



<656>

<657>

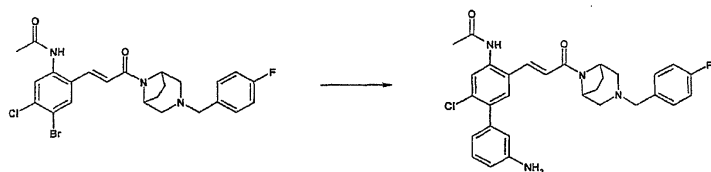
단계 d)의 표제 화합물 (410 mg, 0.86 mmol)을 THF 20 ml 중에 용해시키고, NEt₃ 0.60 ml (4.28 mmol) 및 아세틸 클로라이드 0.30 ml (4.28 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액 100 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축된 NH₃ 98/2/0.2)로 정제하여 연한 색의 고체 (300 mg, 67%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.65-1.75 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.95 (bs, 1NH)
MS (m/z) EI: 522 ([M]⁺, 100)

<658>

<659>

f) N-(3'-아미노-2-클로로-5-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-비페닐-4-일)-아세트아미드



<660>

<661>

단계 e)의 표제 화합물 300.0 mg (0.58 mmol)을 DMF 15 ml 중에 용해시켰다. 실온에서 5분 동안 아르곤 하에서 교반한 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 30.0 mg (0.026 mmol)을 첨가하였다. 아르곤 하에서 5분 동안 실온에서 계속 교반한 다음, 3-아미노페닐보론산 히드록로라이드 250.0 mg (1.44 mmol)을 첨가하고 이어서 1 N 중탄산나트륨 용액 7.5 ml를 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 90℃에서 교반한 다음, 물 300 ml 중에 주입하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축된 NH₃ 98/2/0.2)로 정제하여 연한 색의 고체 (205 mg, 66%)로서 분리하였다.

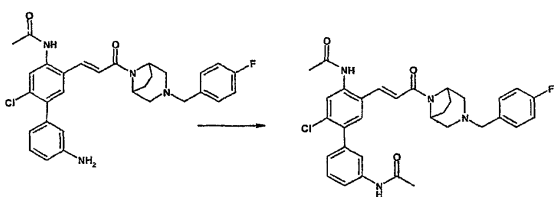
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.65-1.75 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 5.15 (bs, 2NH), 6.45-6.55 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 9.90 (bs, 1NH)

MS (m/z) EI: 533 ([MH]⁺, 100)

<662>

<663>

실시예 53: N-(3'-아세트아미노-2-클로로-5-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-비페닐-4-일)-아세트아미드



<664>

<665>

실시예 5의 표제 화합물 (80 mg, 0.15 mmol)을 THF 3 ml 중에 용해시키고, NEt₃ 0.10 ml (0.75 mmol) 및 아세틸 클로라이드 0.05 ml (0.75 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액 10 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/0.5)로 정제하여 연한 색의 고체 (64 mg, 74%)로서 분리하였다.

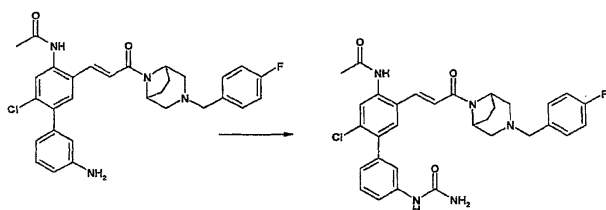
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.65-1.75 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05-2.20 (m, 5H), 2.60-2.65 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.36-7.40 (t, 1H), 7.55-7.65 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 9.90 (bs, 1NH), 10.00 (bs, 1NH)

MS (m/z) EI: 575 ([MH]⁺, 100)

<666>

<667>

실시예 54: N-(2-클로로-5-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-3'-우레이도-비페닐-4-일)-아세트아미드



<668>

<669>

실시예 5의 표제 화합물 (80 mg, 0.15 mmol)을 아세트산 0.5 ml 및 물 0.5 ml 중에 용해시키고, 나트륨 이소시아네이트 19.5 mg (0.30 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음, 혼합물을 포화

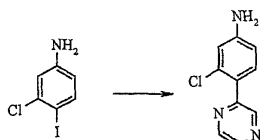
탄산나트륨 용액 10 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물은 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/0.5)로 정제하여 연한 색의 고체 (36 mg, 41%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.65-1.75 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 3H), 2.05-2.20 (m, 5H), 2.60-2.65 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 5.85 (bs, 2NH), 6.95 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.10 (bs, 1NH), 9.95 (bs, 1NH)

MS (m/z) EI: 576 ([MH]⁺, 100)

실시예 55: N-(5-클로로-2-((E)-3-(3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-옥소-프로페닐)-4-피라진-2-일-페닐)-아세트아미드

a) 3-클로로-4-피라진-2-일-페닐아민

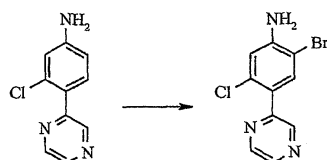


3-클로로-4-요오도 아닐린 (0.349 g; 1.375 mmol), 2-(트리-n-부틸스탄닐)피라진 (1.015 g; 2.75 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.193 g; 0.16 mmol)를 자일렌 (5 ml) 중에 용해시키고 2.5시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 TBME 중에 넣고, 2 N HCl로 3회 추출하였다. 합한 HC-상을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 1/3)를 통해 정제하여 황색 결정으로서 목적하는 생성물 (162 mg; 57%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 5.78 (s, 2H); 6.62 (dd, 1H); 6.70 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.63 (m, 1H); 9.48 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 206 (MH⁺).

b) 2-브로모-5-클로로-4-피라진-2-일-페닐아민

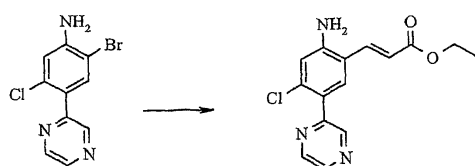


CH₂Cl₂ (6 ml) 중 3-클로로-4-피라진-2-일-페닐아민 (160 mg; 0.778 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (139 mg; 0.778 mmol)를 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 SiO₂ 컬럼 (헥산/TBME 3/1) 상에 주입하여 회백색 결정으로서 표제 생성물 (161 mg; 73%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 5.96 (bs, 2H); 6.94 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.54 (d, 1H); 8.66 (m, 1H); 8.86 (m, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 286 (MH⁺).

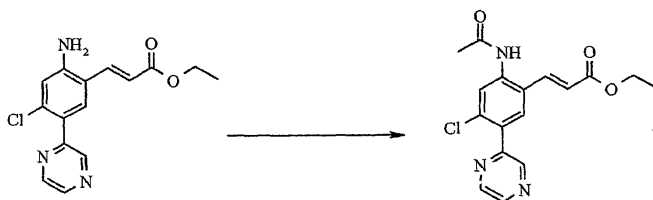
c) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-피라진-2-일-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르



반응을 실시예 23b와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산/TBME 1/1)를 통해 정제하여 황색 결정으로서 목적하는 생성물 (171 mg; 56%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.24 (t, 3H); 4.17 (q, 2H); 6.23 (bs, 2H); 6.45 (d, 1H); 6.88 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 8.54 (d, 1H); 8.67 (m, 1H); 8.85 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 304 (MH⁺, 100); 258 (55).

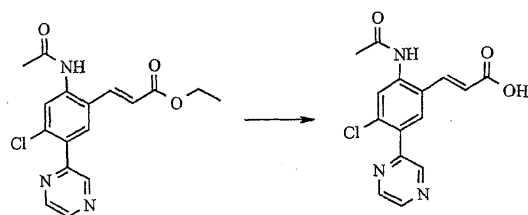
d) (E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-피라진-2-일-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르



반응을 실시예 1f와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산/TBME 1/1)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (145 mg; 77%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.25 (t, 3H); 2.13 (s, 3H); 4.17 (q, 2H); 6.66 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.82 (s, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.68 (d, 1H); 8.75 (m, 1H); 8.94 (s, 1H); 10.07 (bs, 1H).
MS (m/z) ES+: 346 (MH⁺).

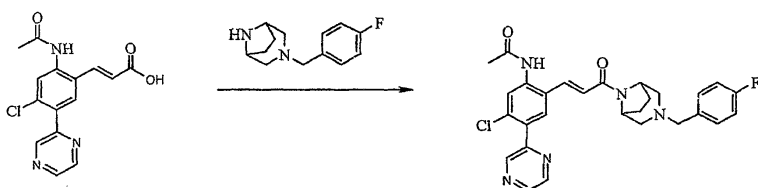
e) (E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-피라진-2-일-페닐)-아크릴산



반응을 실시예 23c와 유사하게 수행하고, 산성화시킨 후에 황색 결정으로서 표제 생성물 (151 mg; 100%)을 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.13 (s, 3H); 6.55 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 8.94 (s, 1H); 10.03 (bs, 1H).
MS (m/z) ES-: 316 (MH⁻, 100); 272 (100); 230 (40).

f) N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피라진-2-일-페닐)-아세트아미드

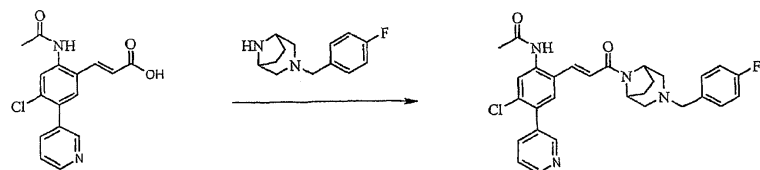


반응을 실시예 23d와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/아세톤 10/1)를 통해 정제하여 황색 결정으로서 목적하는 생성물 (70 mg; 65%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.15-2.20 (m, 5H); 2.65 (bd, 2H); 3.45 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.10-7.17 (m, 3H); 7.30 (dd, 2H); 7.70 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.68 (d, 1H); 8.78 (d, 1H); 8.93 (d, 1H); 10.03 (bs, 1H).
MS (m/z) ES+: 520 (MH⁺).

실시예 56: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페

닐}-4-피리딘-3-일-페닐)-아세트아미드



<697>

<698>

(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-피리딘-3-일-페닐)-아크릴산 (3-클로로-4-요오도아닐린 및 3-(트리-n-부틸스탄닐)피리딘으로부터 실시예 55e와 유사하게 획득함)을 실시예 23d와 유사하게 처리하고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/TBME 1/2)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 표제 생성물 (77 mg; 70%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.05-2.20 (m, 5H); 2.65 (bt, 2H); 3.45 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.10-7.17 (m, 3H); 7.30 (dd, 2H); 7.50 (dd, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.92 (ss, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.60 (d, 1H); 8.67 (d, 1H); 10.00 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 519 (MH⁺).

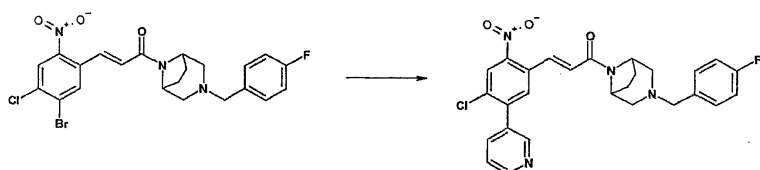
<699>

<700>

실시예 57:
(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피리딘-3-일-페닐)-우레아

<701>

a) (E)-3-(4-클로로-2-니트로-5-피리딘-3-일-페닐)-1-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논



<702>

<703>

3-(트리-n-부틸스탄닐)피리딘을 사용하여 반응을 실시예 55a와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산/아세톤 3/1)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (794 mg; 40%)을 수득하였다.

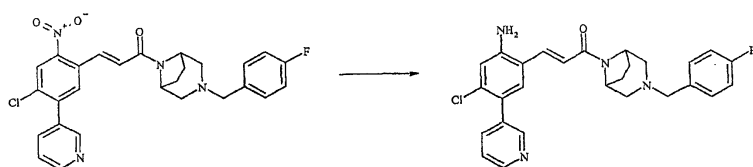
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70-1.94 (m, 4H); 2.12 (d, 1H); 2.18 (d, 1H); 2.65 (bt, 2H); 3.45 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.68 (bd, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.28-7.33 (m, 3H); 7.56 (m, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.98 (td, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.66 (bd, 1H); 8.71 (bs, 1H).

MS (m/z) ES+: 539 (MH⁺).

<704>

<705>

b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-피리딘-3-일-페닐)-1-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논



<706>

<707>

반응을 실시예 32b와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산/아세톤 1/1)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (346 mg; 47%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.67-1.77 (m, 1H); 1.80-1.92 (m, 3H); 2.10-2.20 (m, 2H); 2.59-2.67 (bt, 2H); 3.45 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.64 (bd, 1H); 5.91 (bs, 2H); 6.88 (s, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.30 (dd, 2H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.80 (td, 1H); 8.50 (dd, 1H); 8.58 (d, 1H).

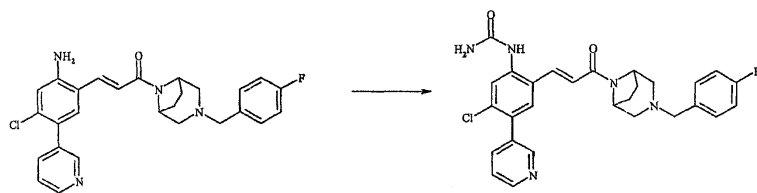
MS (m/z) ES+: 477 (MH⁺).

<708>

<709>

c) (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피리

딘-3-일-페닐)-우레아

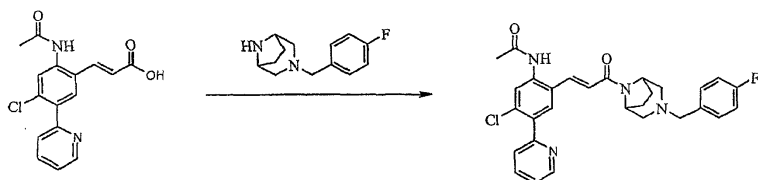


반응을 실시예 4와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산/아세톤 1/2)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 목적하는 생성물 (48 mg; 44%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.10 (d, 1H); 2.18 (d, 1H); 2.63 (bd, 2H); 3.45 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 6.30 (s, 2H); 7.09-7.15 (m, 3H); 7.30 (dd, 2H); 7.48 (dd, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.88 (ss, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.58 (dd, 1H); 8.65 (d, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 518 (MH⁺, 50); 503 (100).

실시예 58: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피리딘-2-일-페닐)-아세트아미드



(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-피리딘-2-일-페닐)-아크릴산 (3-클로로-4-요오도아닐린 및 2-(트리-n-부틸스탄닐)피리딘으로부터 실시예 55e와 유사하게 획득함)을 실시예 23d와 유사하게 처리하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/아세톤 2/1)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 목적하는 생성물 (16 mg; 42%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.11 (s, 3H); 2.15 (d, 2H); 2.63 (bd, 2H); 3.45 (s, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.67 (bd, 1H); 7.10-7.15 (m, 3H); 7.30 (dd, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.62 (t, 2H); 7.70 (s, 1H); 7.90 (dt, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.68 (d, 1H); 9.97 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 517 (MH⁺).

실시예 59: N-(3-클로로-6-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-2,4-디메톡시-페닐)-아세트아미드

a) 6-브로모-3-클로로-2,4-디메톡시-페닐아민

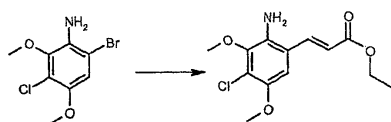


3-클로로-2,4-디메톡시-페닐아민 (문헌 [Synthesis 1984, 7, 581] 참조) (1.49 g; 7.9 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (1.41 g; 7.9 mmol)를 30분 동안 CH₂Cl₂ 중에서 교반하고, 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산/EtOAc 100/0 → 80/20)를 통해 정제하여 갈색 결정으로서 목적하는 생성물 (657 mg; 31%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 3.72 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 4.79 (bs, 2H); 7.00 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 268 (MH⁺).

<722> b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르



<723>

<724> 반응을 실시예 23b와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산/EtOAc 100/0 → 80/20)를 통해 정제하여 갈색 결정으로서 목적하는 생성물 (433 mg; 76%)을 수득하였다.

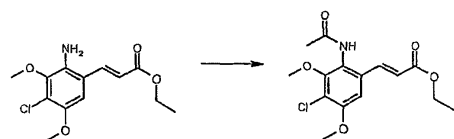
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.26 (t, 3H); 3.68 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.17 (q, 2H);

5.24 (s, 2H); 6.51 (d, 1H); 7.01 (s, 1H); 7.84 (d, 1H).

MS (m/z) ES+: 286 (MH⁺, 80); 240 (100); 225 (50).

<725>

<726> c) (E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르



<727>

<728> 반응을 실시예 1f와 유사하게 수행하고, TBME로부터 재결정화시켜 황색 결정으로서 목적하는 생성물 (382 mg; 67%)을 수득하였다.

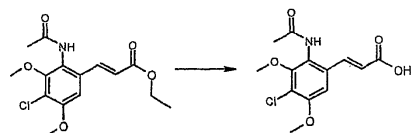
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.26 (t, 3H); 2.08 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.92 (s, 3H);

4.18 (q, 2H); 6.79 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.53 (d, 1H); 9.52 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 328.1 (MH⁺, 80); 240.2 (100).

<729>

<730> d) (E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-아크릴산



<731>

<732> 반응을 실시예 23c와 유사하게 수행하고, 반응 혼합물의 산성화 후에 황색 결정으로서 표제 생성물 (297 mg; 86%)을 수득하였다.

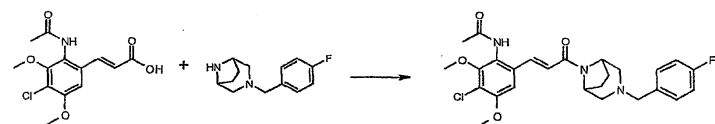
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.08 (s, 3H); 3.69 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 6.66 (d, 1H);

7.30 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 9.48 (s, 1H); 12.5 (bs, 1H).

MS (m/z) ES+: 300.1 (MH⁺, 100); 240.2 (70).

<733>

<734> e) N-(3-클로로-6-((E)-3-(3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-옥소-프로페닐)-2,4-디메톡시-페닐)-아세트아미드



<735>

<736> 반응을 실시예 23d와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100/0 → 96/4)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 목적하는 생성물 (83 mg; 83%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.68-1.78 (m, 1H); 1.82-1.97 (m, 3H); 2.08 (s, 3H);

2.15 (dd, 2H); 2.63 (bd, 1H); 2.71 (bd, 1H); 3.45 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 4.04 (s, 3H); 4.52 (bd,

1H); 4.67 (bd, 1H); 7.08-7.16 (m, 3H); 7.30-7.35 (m, 3H); 7.45 (d, 1H); 9.43 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 502.4 (MH⁺).

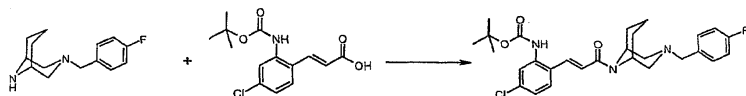
<737>

<738> 실시예 60: (E)-N-(5-클로로-2-((3-(3-(4-플루오로-벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일)-3-옥소프로페닐)-

페닐)-아세트아미드

<739>

a) (E)-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-카르바미산 tert-부틸 에스테르



<740>

<741>

3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논 (문헌 [Blumberg, L.C. et al., WO 0232901] 참조) (394 mg; 1.5 mmol) 및 (E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 (450 mg; 1.5 mmol)을 CH₂Cl₂ (15 ml) 중에 용해시키고, 12시간 동안 EDCI.HCl (288 mg; 1.5 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 SiO₂ 컬럼 상에 주입하고, 크로마토그래프 (TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/4.5/0.5 → 90/9/1)하여 무색 폼으로서 목적하는 생성물 (450 mg; 58%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.48 (s, 9H); 1.50-1.60 (m, 2H); 1.67-1.80 (m, 4H); 2.19 (d, 1H); 2.29 (d, 1H); 2.82-2.95 (m, 2H); 3.40 (d, 2H); 4.47 (bs, 1H); 4.60 (bs, 1H); 7.11-7.27(m, 4H); 7.33-7.39(m, 2H); 7.47 (s, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.89(d, 1H); 9.22 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 514.2 (MH⁺, 100).

<742>

<743>

b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논



<744>

<745>

(E)-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-카르바미산 tert-부틸 에스테르 (450 mg; 0.875 mmol)를 EtOH/농축된 HCl (3.5 ml/3.5 ml) 중에 용해시키고, 1시간 동안 실온에서 유지하고, SiO₂ 컬럼 상에 주입하고, 크로마토그래프 (TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/4.5/0.1)하여 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (350 mg; 95%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.50-1.58 (m, 1H); 1.66-1.82 (m, 4H); 2.18(dd, 1H); 2.28(dd, 1H); 2.76-2.93(m, 3H); 3.40 (d, 2H); 4.42 (bs, 1H); 4.60(bs, 1H); 5.73 (s, 2H); 6.53(d, 1H); 6.73 (d, 1H); 6.96(d, 1H); 7.19(t, 2H); 7.36(dd, 2H); 7.53(d, 1H); 7.68(d, 1H).
MS (m/z) ES+: 414.2 (MH⁺, 100).

<746>

<747>

c) (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-아세트아미드



<748>

<749>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (62 mg; 0.15 mmol)을 실시예 1f에서와 같이 처리하고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH/농축된 NH₃ 98/1.8/0.2)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 표제 화합물 (50 mg; 73%)을 수득하였다.

¹H-NMR (500MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.53 (m, 1H); 1.60-1.80(m, 4H); 2.08 (s, 3H); 2.15(d, 1H); 2.25(d, 1H); 2.80-2.93(m, 3H); 3.42(d, 2H); 4.48(s, 1H); 4.58(s, 1H); 7.17(m, 3H); 7.25(d, 1H); 7.32(d, 2H); 7.55(s, 1H); 7.65(d, 1H); 7.92(d, 1H); 9.93(s, 1H).
MS (m/z) ES+: 478.1 (MH⁺, 100).

<750>

<751>

실시예 61: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-우레아



<752>

<753>

3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (62 mg; 0.15 mmol)을 실시예 4에서와 같이 처리하고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH/농축된 NH₃ 98/1.8/0.2)로 정제하여 무색 폼으로서 표적 화합물 (50 mg; 72%)을 제공하였다.

¹H-NMR (500MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.51 (m, 1H); 1.60-1.81(m, 4H); 2.15(dd, 1H); 2.25(d, 1H); 2.75-2.92(m, 3H); 3.40(d, 2H); 4.47(s, 1H); 4.58(s, 1H); 6.30(s, 2H, NH₂); 7.05 (d, 1H); 7.18(m, 3H); 7.32(m, 2H); 7.69(d, 1H); 7.78(d, 1H); 7.98(s, 1H); 8.41(s, 1H, NH).
MS (m/z) ES⁺: 457.1 (MH⁺, 100).

<754>

<755>

실시예 62: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-N'-시아노구아니딘



<756>

<757>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (62 mg; 0.15 mmol)을 실시예 2에서와 같이 처리하고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH/농축된 NH₃ 98/1.8/0.2)로 정제하여 무색 결정으로서 표적 화합물 (35 mg; 36%)을 수득하였다.

¹H-NMR (500MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.51(m, 1H); 1.61-1.81(m, 4H); 2.15(d, 1H); 2.25(d, 1H); 2.75-2.94(m, 3H); 3.40(d, 2H); 4.48(s, 1H); 4.59(s, 1H); 7.20(t, 2H); 7.23(d, 1H); 7.30(d, 3H); 7.40(s, 1H); 7.50(d, 1H); 7.92(d, 1H); 9.02 (s, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 481.2 (MH⁺, 100).

<758>

<759>

실시예 63: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드

<760>

a) (E)-2-클로로-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-아세트아미드



<761>

<762>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (83 mg; 0.2 mmol)을 THF (4 ml) 및 NEt₃ (0.034 ml; 0.48 mmol) 중에 용해시키고, 1시간 동안 실온에서 클로로아세틸클로라이드 (0.019 ml; 0.24 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/헥산 6/4)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 표적 화합물 (80 mg; 81%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.51-1.59(m, 1H); 1.67-1.85(m, 4H); 2.18(bd, 1H); 2.28(bd, 1H); 2.78-2.95(m, 3H); 3.40(dd, 2H); 4.35(s, 2H); 4.46(bs, 1H); 4.58(bs, 1H); 7.18(t, 2H); 7.24(d, 1H); 7.42-7.49(m, 3H); 7.60(d, 1H); 7.65(d, 1H); 7.96(d, 1H); 10.23(s, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 490.1 (MH⁺, 100).

<763>

<764>

b) (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드



<765>

<766>

(E)-2-클로로-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥스포프로페닐}-페닐)-아세트아미드 (80 mg; 0.16 mmol)를 실시예 3에서와 같이 THF 중에서 디메틸아민으로 처리하였다. 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 97/2.7/0.3)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 표제 화합물 (60 mg; 75%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.51-1.61(m, 1H); 1.67-1.86(m, 4H); 2.19(bd, 1H); 2.28(bd, 1H); 2.35(s, 6H); 2.80-2.96(m, 3H); 3.33(s, 2H); 3.41(dd, 2H); 4.48(bs, 1H); 4.61(bs, 1H); 7.15-7.23(m, 3H); 7.30(d, 1H); 7.37(dd, 2H); 7.60(d, 1H); 7.65(s, 1H); 7.93(d, 1H); 9.82(s, 1H).

<767>

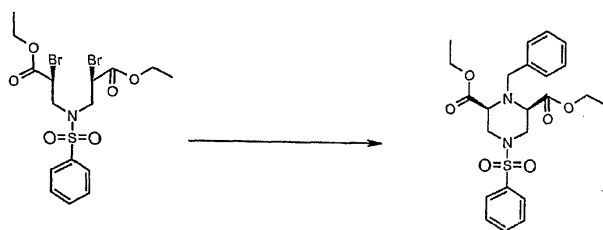
MS (m/z) ES⁺: 499.1 (MH⁺, 100).

<768>

실시예 64: 9-[2-(2-아세틸아미노-4-클로로-페녹시)-아세틸]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<769>

a) (메소)-4-벤젠술포닐-1-벤질피페라진-2,6-디카르복실산 디에틸 에스테르



<770>

<771>

(메소)-3-[벤젠술포닐-(2-브로모-2-에톡시카르보닐에틸)-아미노]-2-브로모프로피온산 에틸 에스테르 (문헌 [Terauchi Hiromi et al., Chem. Pharm. Bull. (1975), 23(12), 3162-9] 참조) (8 g; 15.5 mmol) 및 벤질아민 (5.1 ml; 46.6 mmol)을 톨루엔 (30 ml) 중에서 1.5시간 동안 90℃에서 가열하였다. 침전된 벤질아민.HBr을 여과하고, 여과액을 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (TBME/헥산 3/7)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (4.35 g; 61%)을 수득하였다.

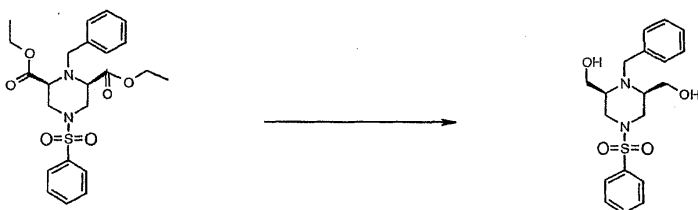
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.17(t, 6H); 2.86(dd, 2H); 3.35(dd, 2H); 3.48(dd, 2H); 3.97(s, 2H); 4.00(q, 4H); 7.20-7.30(m, 5H); 7.63-7.80(m, 5H).

MS (m/z) ES⁺: 461.2 (MH⁺, 30).

<772>

<773>

b) (메소)-(4-벤젠술포닐-1-벤질-6-히드록시메틸-피페라진-2-일)-메탄올



<774>

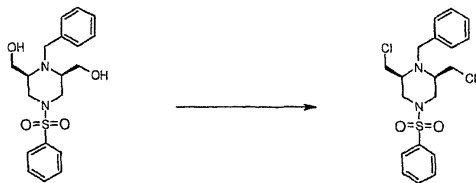
<775>

THF 중의 1 M LiAlH₄ 용액 (28 ml; 28 mmol)을 THF (110 ml) 중 (메소)-4-벤젠술포닐-1-벤질피페라진-2,6-디카르복실산 디에틸 에스테르 (4.34 g; 9.4 mmol)에 냉각 및 교반하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 환류하고, 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 무색 고체를 수득하였고, 이를 TBME로 세척하여 백색 결정으로서 표제 화합물 (2.88 g; 81%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.48-2.58(m, 2H); 2.62-2.69(m, 2H); 3.05-3.2(m, 2H); 3.24-3.30(dd, 2H); 3.43-3.50(m, 2H); 3.80(s, 2H); 4.65(t, 2H); 7.20-7.35(m, 5H); 7.65-7.80(m, 5H).

MS (m/z) ES⁻: 375.3 (M-H, 100).

c) (메소)-(4-벤젠술포닐-1-벤질-2,6-비스-클로로메틸피페라진

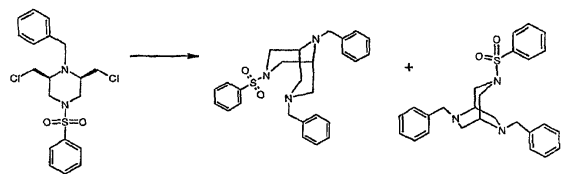


티오닐클로라이드 (10 ml; 137 mmol)를 DMF (200 ml) 중 (메소)-(4-벤젠술포닐-1-벤질-6-히드록시메틸-피페라진-2-일)-메탄올 (10 g; 26 mmol)의 빙냉 용액에 교반하면서 빠르게 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 포화 Na₂CO₃ 용액 (1000 ml) 상에 주입하였다. 침전된 고체를 여과제거하고, 물로 세척하고, TBME로부터 재결정화시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 (8.5 g; 77%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.50-2.60(m, 2H); 2.93-3.00(m, 2H); 3.51-3.58(m, 4H); 3.77(d, 2H); 3.93(s, 2H); 7.22-7.33(m, 5H); 7.68(t, 2H); 7.74-7.83(m, 3H).

MS (m/z) EI-MS: 412(M⁺, 50); 377(20); 271(55); 235(30); 91(100); 77(20).

d) 3-벤젠술포닐-7,9-디벤질-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난 및 3-벤젠술포닐-6,8-디벤질-3,6,8-트리아자비시클로[3.2.2]노난



(메소)-(4-벤젠술포닐-1-벤질-2,6-비스-클로로메틸피페라진 (610 mg; 1.5 mmol) 및 벤질아민 (12 ml)을 15분 동안 오일조 (200℃) 안에서 환류하였다. 반응 혼합물을 물 상에 주입하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/헥산 2/8)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 먼저 용리되는 3-벤젠술포닐-7,9-디벤질-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난 (488 mg; 74%)을 수득하였고, 이어서 무색 결정으로서 3-벤젠술포닐-6,8-디벤질-3,6,8-트리아자비시클로[3.2.2]노난 (48 mg; 7.4%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.53(d, 2H); 2.69(d, 2H); 2.81(d, 2H); 2.83(s, 2H); 3.41(d, 2H); 3.44(s, 2H); 3.67(s, 2H); 7.16-7.32(m, 8H); 7.38(m, 2H); 7.65-7.78(m, 5H).

MS (m/z) ES⁺: 448.2 (MH⁺, 100).

3-벤젠술포닐-6,8-디벤질-3,6,8-트리아자비시클로[3.2.2]노난:

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.71 (d, 2H); 2.98 (dd, 2H); 3.08 (m, 2H); 3.21 (dd, 2H); 3.43 (dd, 2H); 3.72 (dd, 4H); 7.17-7.30 (m, 10H); 7.53 (t, 2H); 7.71 (m, 1H); 7.28 (d, 2H).

MS (m/z) ES⁺: 448.2 (MH⁺).

e) 3,9-디벤질-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난

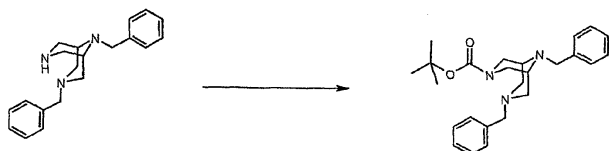


3-벤젠술포닐-7,9-디벤질-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난 (488 mg; 1.1 mmol)을 자일렌 (10 ml) 중에 용해시키고, 레드 (Red)-Al (톨루엔 중의 대략 3.5 M; 1.25 ml; 4.4 mmol)을 첨가하고 1시간 동안 환류하였다. 반

응 혼합물을 농축된 NaOH 상에 주입하고, THF로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 K_2CO_3 으로 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , EtOAc/MeOH/농축된 NH_3 80/20/4)를 통해 정제하여, 서서히 그대로 결정화되는 황색 오일로서 표제 화합물 (276 mg; 82%)을 수득하였다.

<790> MS (m/z) ES+: 308.2 (MH⁺, 100).

<791> f) 7,9-디벤질-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<792>

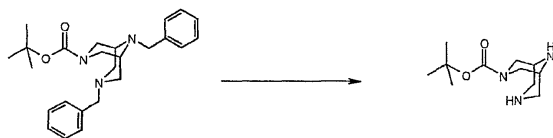
<793> 3,9-디벤질-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난 (276 mg; 0.9 mmol)을 TBME (4 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 10분 동안 $(BOC)_2O$ (216 mg; 1 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 헥산으로 희석하고, 크로마토그래피 (SiO_2 , TBME/헥산 2/8)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (285 mg; 78%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.45(s, 9H); 2.43(bt, 2H); 2.65-2.76(m, 3H); 3.23(bd, 1H); 3.35(s, 2H); 3.35-3.43(m, 2H); 3.70(d, 1H); 3.78(d, 1H); 3.88(s, 2H); 7.20-7.40(m, 10H).

MS (m/z) ES+: 408.3(MH⁺, 100).

<794>

<795> g) 3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르

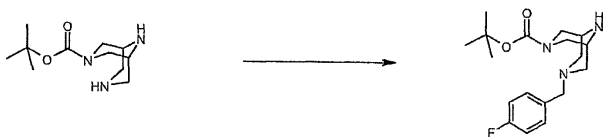


<796>

<797> EtOH (150 ml) 중 7,9-디벤질-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (285 mg; 0.7 mmol)를 1 atm 및 실온에서 4시간 동안 Pd/C (10%; 1 g) 상에서 수소화시켰다. 여과하고, 증발시키고, 크로마토그래프 (SiO_2 ; TBME/MeOH/농축된 NH_3 80/20/4 → 60/40/10)하여 무색 수지로서 표제 화합물 (109 mg; 69%)을 수득하였다.

<798> MS (m/z) ES+: 228 (MH⁺, 100).

<799> h) 7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<800>

<801> 3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (39 mg; 0.17 mmol), 4-플루오로벤질클로라이드 (0.02 ml; 0.17 mmol) 및 $NaHCO_3$ (72 mg; 0.85 mmol)을 합하고, 2시간 동안 EtOH 중에서 환류하였다. 증발시키고, 크로마토그래프 (SiO_2 ; TBME/MeOH/농축된 NH_3 90/10/2)하여 황색 결정으로서 표제 화합물 (32 mg; 55%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.43(s, 9H); 2.18(d, 1H); 2.23(d, 1H); 2.78(d, 1H); 2.87(d, 1H); 2.98(d, 1H); 3.11(d, 1H); 3.25(d, 1H); 3.30(s, 2H); 3.22(d, 1H); 3.83(d, 1H); 3.90(d, 1H); 7.06(t, 2H); 7.33(dd, 2H).

MS (m/z) ES+: 336.3 (MH⁺, 100).

<802>

<803> i) 9-(2-클로로아세틸)-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<804>

<805>

클로로아세틸클로라이드 (0.008 ml; 0.1 mmol)를 THF (1 ml) 중에 용해된 7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (30 mg; 0.09 mmol)에 첨가하였다. 실온에서 5분 후, 반응 혼합물을 2 N Na₂CO₃ 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 수지로서 표제 화합물 (38 mg; 100%)을 수득하였고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<806>

MS (m/z) ES+: 412.2 (MH⁺, 100).

<807>

j) 9-[2-(2-아세틸아미노-4-클로로-페녹시)-아세틸]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<808>

<809>

9-(2-클로로아세틸)-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (35 mg; 0.08 mmol)를 실시예 102f에 기술된 바와 같이 N-(5-클로로-2-히드록시페닐)-아세트아미드와 반응시켜 무색 폼으로서 표제 화합물 (32 mg; 65%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.46(s, 9H); 2.10(s, 3H); 2.20(m, 1H); 2.33(bd, 1H); 2.90(bt, 2H); 3.03-3.17(m, 2H); 3.28(bd, 2H); 3.43(bd, 1H); 3.93-4.10(m, 3H); 4.95(s, 2H); 6.98(d, 1H); 7.05-7.15(m, 3H); 7.33(m, 2H); 8.10(s, 1H); 9.52(bd, 1H).

<810>

MS (m/z) ES+: 561.2(MH⁺, 30).

<811>

실시예 65: N-(5-클로로-2-{2-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-9-일]-2-옥소-에톡시}-페닐)-아세트아미드



<812>

<813>

EtOH (1 ml) 중 9-[2-(2-아세틸아미노-4-클로로-페녹시)-아세틸]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (23 mg; 0.04 mmol)를 실온에서 5분 동안 농축된 HCl (1 ml)로 처리하고, 농축된 Na₂CO₃ 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 결정으로서 표제 화합물 (13 mg; 73%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.10 (s, 3H); 2.25(bd, 1H); 2.30(bd, 1H); 2.67-3.00(m, 6H); 3.35(d, 2H); 3.78(s, 1H); 4.20(s, 1H); 4.91(s, 2H); 7.00(d, 1H); 7.08(dd, 1H); 7.17(t, 2H); 7.35(dd, 2H); 8.12(bs, 1H); 9.59(s, 1H).

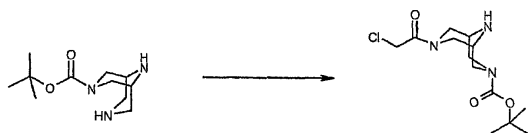
<814>

MS (m/z) ES+: 461.2(MH⁺, 100).

<815>

실시예 66: 7-[2-(2-아세틸아미노-4-클로로-페녹시)-아세틸]-9-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르

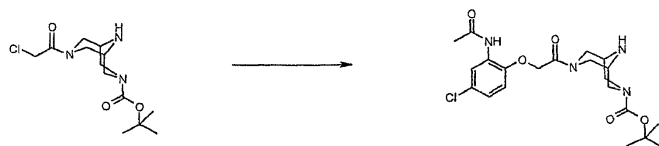
<816> a) 7-(2-클로로아세틸)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<817>

<818> CH₂Cl₂ (2 ml) 중 3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (20 mg; 0.09 mmol)를 실온에서 5분 동안 클로로아세틸클로라이드 (0.007 ml; 0.09 mmol)로 처리하고, 증발시키고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<819> b) 7-[2-(2-아세틸아미노-4-클로로-페녹시)-아세틸]-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<820>

<821> 7-(2-클로로아세틸)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (27 mg; 0.09 mmol)를 실시예 102f에 기술된 바와 같이 N-(5-클로로-2-히드록시페닐)-아세트아미드와 반응시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH 9/1에 이어서 TBME/MeOH/농축된 NH₃ 80/20/4)를 통해 정제하여 거의 무색 폼으로서 표제 화합물 (23 mg; 58%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.30(s, 9H); 2.10(s, 3H); 2.87-3.13(m, 5H); 3.33(d, 1H); 3.71(d, 1H); 3.88(d, 1H); 4.10(d, 1H); 4.28(d, 1H); 4.76(d, 1H); 4.84(d, 1H); 7.09(s, 2H); 8.13(bs, 1H); 9.90(bs, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 453.2(MH⁺, 100).

<822>

<823> c) 7-[2-(2-아세틸아미노-4-클로로-페녹시)-아세틸]-9-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<824>

<825> 7-[2-(2-아세틸아미노-4-클로로-페녹시)-아세틸]-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (20 mg; 0.04 mmol), 4-플루오로벤질클로라이드 (0.022 ml; 0.16 mmol) 및 K₂CO₃ (200 mg; 1.44 mmol)을 합하고, 14시간 동안 EtOH (2 ml) 중에서 환류하였다. 반응 혼합물을 물 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 3/7)를 통해 정제하여 무색 고체로서 표제 화합물 (14 mg; 56%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.30(s, 9H); 2.12(s, 3H); 2.73(bs, 2H); 3.08-3.22(m, 3H); 3.50-3.65(m, 2H); 3.78(d, 1H); 3.92(s, 2H); 4.03(d, 1H); 4.17(d, 1H); 4.76(d, 1H); 4.86(d, 1H); 7.06(s, 2H); 7.15(t, 2H); 7.40(dd, 2H); 8.12(bd, 1H); 9.88(bd, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 561.1(MH⁺, 30).

<826>

<827> 실시예 67: N-(5-클로로-2-{2-[9-(4-플루오로-벤질)-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]노난-3-일]-2-옥소-에톡시}-페닐)-아세트아미드



<828>

<829>

7-[2-(2-아세틸아미노-4-클로로-페녹시)-아세틸]-9-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (10 mg; 0.001 mmol)를 EtOH (0.5 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 2분 동안 농축된 HCl (1 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 농축된 Na₂CO₃ 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 수지로서 표제 화합물 (5 mg; 65%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.13(s, 3H); 2.58(bd, 2H); 2.76(bd, 1H); 2.88-3.00(m, 2H); 3.08(m, 1H); 3.5(d, 2H); 3.65(bd, 1H); 3.90(s, 2H); 4.03(s, 1H); 4.82(d, 1H); 5.03(d, 1H); 7.08(s, 2H); 7.15(t, 2H); 7.41(dd, 2H); 8.22(s, 1H); 9.88(s, 1H).

MS (m/z) ES+: 461.2(MH⁺, 100).

<830>

<831>

실시예 68: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-9-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드

<832>

a) (E)-3-[4-클로로-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)-페닐]-아크릴산



<833>

<834>

CH₂Cl₂ (6 ml) 중 (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 (200 mg; 0.67 mmol) (문헌 [R.W. Carling et al., J. Med. Chem. (1997), 40(5), 754-765] 참조), 및 NEt₃ (0.19 ml; 1.3 mmol)을 교반하고, 0℃로 냉각시키고, TFAA (0.096 ml; 0.67 mmol)와 합하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 10분 동안 교반하고, 2 N HCl 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 연황색 결정으로서 표제 화합물 (205 mg; 100%)을 수득하였다.

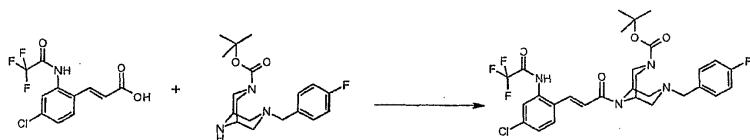
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 6.58(d, 1H); 7.46-7.50(m, 2H); 7.54(s, 1H); 7.93(d, 1H); 11.40(s, 1H); 12.5(s, 1H).

MS (m/z) ES-: 292.0 (M-H⁻, 100).

<835>

<836>

b) (E)-9-[3-[4-클로로-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)-페닐]-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<837>

<838>

CH₂Cl₂ (4 ml) 중 7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 64h, 230 mg; 0.7 mmol), (E)-3-[4-클로로-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)-페닐]-아크릴산 (205 mg; 0.7 mmol) 및 EDCI.HCl (134 mg; 0.7 mmol)을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 실리카 겔 컬럼 상에 주입하고 크로마토그래프 (아세톤/헥산 15/85)하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (294 mg; 69%)을 수득하였다.

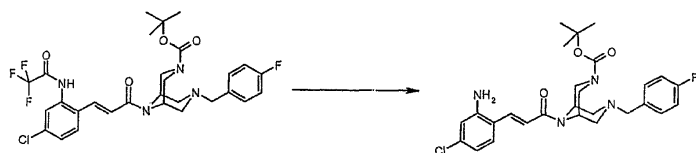
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.47(s, 9H); 2.08(bd, 0.5H); 2.18(bt, 1H); 2.29(bd, 0.5H); 2.88-3.22(m, 4H); 3.27(d, 1H); 3.45(dd, 1H); 3.98(m, 2H); 4.48(m, 2H); 7.08(t, 2H); 7.23-7.37(m, 3H); 7.45-7.53(m, 3H); 8.03(dd, 1H); 11.4(s, 1H).

MS (m/z) ES+: 611.0(MH⁺, 100).

<839>

<840>

c) (E)-9-[3-(2-아미노-4-클로로페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<841>

<842>

EtOH (14 ml) 중 (E)-9-{3-[4-클로로-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)-페닐]-아크릴로일}-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (240 mg; 0.39 mmol), 및 2 N NaOH (5 ml)를 1.5시간 동안 환류하고, 염수 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 연황색 결정으로서 표제 화합물 (199 mg; 99%)을 수득하였다.

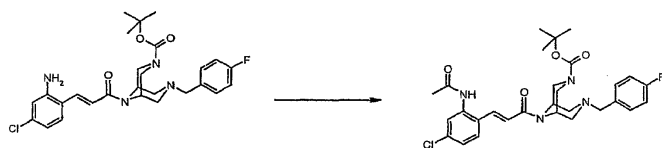
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.45(s, 9H); 2.08(bd, 0.5H); 2.17(bt, 1H); 2.28(bd, 0.5H); 2.92(d, 1H); 2.96(d, 1H); 3.05(bt, 1H); 3.17(bd, 1H); 3.26(d, 1H); 3.42(d, 1H); 4.04(dd, 2H); 4.46(bs, 1H); 4.58(bs, 1H); 5.76(s, 2H, NH₂); 6.52(bd, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.96(dd, 1H); 7.08(t, 2H); 7.33(d, 2H); 7.51(dd, 1H); 7.68(1H).

MS (m/z) ES⁺: 515.1(MH⁺, 100).

<843>

<844>

d) (E)-9-[3-(2-아세틸아미노-4-클로로페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<845>

<846>

THF (4 ml) 중 (E)-9-[3-(2-아미노-4-클로로페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (43 mg; 0.08 mmol), 및 NEt₃ (0.12 ml; 0.83 mmol)을 30분 동안 환류하면서 아세틸클로라이드 (0.059 ml; 0.83 mmol)로 처리하고, 2 N Na₂CO₃ 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 2/8 → 3/7)로 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (29 mg; 62%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.45(s, 9H); 2.09(bs, 3.5H); 2.18(bt, 1H); 2.28(bd, 0.5H); 2.90-3.21(m, 4H); 3.38(d, 1H); 3.43(d, 1H); 4.06(dd, 2H); 4.50(bd, 1H); 4.58(bs, 1H); 7.08(t, 2H); 7.17(dd, 1H); 7.28(m, 1H); 7.33(dd, 2H); 7.56(bs, 1H); 7.68(bd, 1H); 7.90(m, 1H); 9.90(s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 557.1(MH⁺, 100).

<847>

<848>

e) (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-9-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드



<849>

<850>

CH₂Cl₂/TFA (1 ml/1 ml) 중 (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-9-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드 (26 mg; 0.046 mmol)를 실온에서 5분 동안 유지한 다음, 건조 상태로 증발시키고, EtOH 중에 넣고, 2 N Na₂CO₃/2 N NaOH를 첨가하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시키고, 잔여 수지를 EtOH 몇 방울 중에 용해시키고, TBME로 희석하고, 일부 침전된 불순물로부터 여과하였다. 증발시켜 무색 폼으로서 표제 화합물 (20 mg; 90%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.10(s, 3H); 2.28(m, 2H); 2.37(m, 2H); 2.75-3.06(m, 4H); 3.37(d, 2H); 4.28(s, 1H); 4.48(s, 1H); 7.08-7.18(m, 4H); 7.33-7.40(m, 2H); 7.55(s, 1H); 7.65(d, 1H); 7.90(m, 1H); 9.90(s, 1H).

MS (m/z) ES+: 457.1(MH⁺, 100).

<851>

실시예 69: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드

<852>

a) (E)-9-{3-[4-클로로-2-(2-디메틸아미노아세틸아미노)-페닐]-아크릴로일}-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<853>



<854>

THF (1 ml) 중에 용해된 (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-아세트아미드 (80 mg; 0.16 mmol)를 실온에서 15분 동안 클로로아세틸클로라이드 (0.015 ml; 0.19 mmol)로 처리하였다. 디메틸아민 (대략 0.2 ml)을 도입하고, 반응 혼합물을 20분 동안 실온에서 유지하고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 4/6 → 8/2)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 표제 화합물 (59 mg; 64%)을 수득하였다.

<855>

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.45(s, 9H); 2.08(bd, 0.5H); 2.18(bt, 1H); 2.25(bd, 0.5H); 2.32(s, 6H); 2.88-3.00(m, 2H); 3.00-3.22(m, 2H); 3.12(s, 2H); 3.28(d, 1H); 3.43(d, 1H); 3.98-4.13(m, 2H); 4.52(bd, 1H); 4.57(bs, 1H); 7.09(t, 2H); 7.20(dd, 1H); 7.30(m, 1H); 7.35(dd, 2H); 7.60(dd, 2H); 7.98(m, 1H); 9.82(s, 1H).

MS (m/z) ES+: 600.1(MH⁺, 100).

<856>

b) (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드

<857>



<858>

CH₂Cl₂/TFA (1 ml/1 ml) 중 (E)-9-{3-[4-클로로-2-(2-디메틸아미노아세틸아미노)-페닐]-아크릴로일}-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (55 mg; 0.09 mmol)를 5분 동안 실온에서 유지하고, 2 N Na₂CO₃/2 N NaOH 상에 주입하고, TBME/EtOH (대략 10:1)로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켰다. 생성된 고체를 TBME/헥산으로 세척하여 연황색 고체로서 표적 화합물 (30 mg; 57%)을 얻었다.

<859>

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.28(d, 2H); 2.33(s, 6H); 2.36(d, 2H); 2.73-2.90(m, 2H); 2.97-3.05(m, 2H); 3.11(s, 2H); 3.35(dd, 2H); 4.28(s, 1H); 4.37(s, 1H); 7.12-7.20(m, 3H); 7.28(dd, 1H); 7.36(dd, 2H); 7.60(m, 2H); 7.89(d, 1H); 9.81(s, 1H).

MS (m/z) ES+: 500.2(MH⁺, 100).

<860>

실시예 70: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)메탄술폰아미드

<861>

a) (E)-9-[3-(4-클로로-2-메탄술폰닐아미노)-페닐]-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<862>



<863>

<864>

THF (2 ml) 중 (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-아세트아미드 (37 mg; 0.07 mmol), 및 NEt_3 (0.06 ml; 0.43 mmol)을 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0.017 ml; 0.21 mmol)로 처리하였다. 실온에서 10분 후, 추가분의 NEt_3 (0.06 ml; 0.43 mmol) 및 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0.017 ml; 0.21 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 반응물을 EtOH/2 N NaOH 상에 주입하고, 5분 동안 유지하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , TBME/MeOH/농축된 NH_3 90/10/1에 이어서 EtOAc/MeOH 8/2)로 정제하여 황색 폼으로서 표제 화합물 (15 mg; 35%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6), δ (ppm): 1.48(s, 9H); 2.05-2.33(m, 2H); 2.90-3.20(m, 4H); 3.02(s, 3H); 3.30(d, 1H); 3.42(d, 1H); 4.05(dd, 2H); 4.50(bd, 1H); 4.58(bs, 1H); 7.08(t, 2H); 7.18(dd, 1H); 7.32-7.40(m, 4H); 7.83(d, 1H); 7.93(dd, 1H)

MS (m/z) ES^+ : 593.1(MH^+ , 100).

<865>

<866>

b) (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)메탄술폰아미드



<867>

<868>

(E)-9-[3-(4-클로로-2-메탄술폰아미노-페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로-벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (15 mg; 0.02 mmol)를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1 ml/1 ml) 중에 용해시키고, 10분 동안 실온에서 유지하고, 2 N Na_2CO_3 /2 N NaOH를 첨가하고, 반응 혼합물을 TBME/EtOH (대략 10/1)로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시키고, 생성된 고체를 TBME로 연마처리하여 황색 결정으로서 표제 화합물 (7 mg; 58%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6), δ (ppm): 2.24-2.42(m, 4H); 2.71(s, 3H); 2.82-3.20(m, 4H); 3.40(dd, 2H); 4.37(s, 1H); 4.51(s, 1H); 7.08(d, 1H); 7.12-7.20(m, 2H); 7.23-7.32(m, 2H); 7.40(dd, 2H); 7.55(d, 1H); 7.93(d, 1H).

MS (m/z) ES^+ : 494.2(MH^+ , 100).

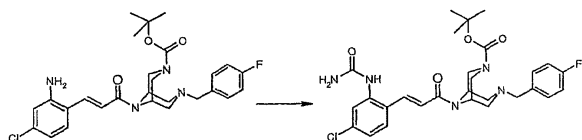
<869>

<870>

실시예 71: (5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-우레아 히드로클로라이드

<871>

a) 9-[(E)-3-(4-클로로-2-우레이도페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



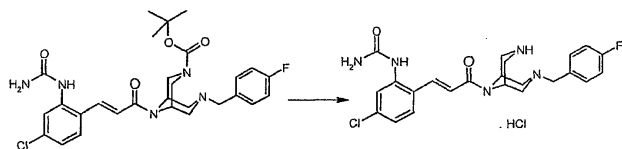
<872>

<873>

반응을 실시예 4와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 아세톤/헥산 4/6 $\rightarrow$ 7/3)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 목적하는 생성물 (88 mg; 82%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.46 (s, 9H); 2.08 (bd, 0.5H); 2.18 (bt, 1H); 2.28 (bd, 0.5H); 2.90-3.11 (m, 3H); 3.30 (dd, 2H); 3.45 (t, 1H); 3.97-4.14 (m, 2H); 4.48 (bd, 1H); 4.59 (bs, 1H); 6.23 (s, 2H); 7.02-7.15 (m, 4H); 7.33 (dd, 2H); 7.68 (s, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.93 (d, 1H); 8.38 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 558.1 (MH⁺).

b) (5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-우레아 히드로클로라이드 (AST391)

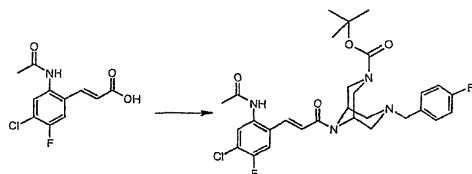


9-[(E)-3-(4-클로로-2-우레이도페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (80 mg; 0.143 mmol)를 EtOH/농축된 HCl (1 ml/1 ml) 중에 용해시키고, 2분 후에 조심스럽게 증발시키고, 가온한 EtOH로부터 재결정화시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 (50 mg; 71%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.25 (d, 1H); 2.32 (d, 1H); 3.00-3.15 (m, 2H); 3.24 (bs, 1H); 3.41-3.54 (m, 5H); 4.75 (bd, 2H); 6.26 (bs, 2H); 7.05-7.21 (m, 4H); 7.46 (m, 2H); 7.70-7.78 (m, 2H); 7.93 (s, 1H); 8.30 (bs, 1H); 8.48 (s, 1H); 9.48 (bs, 1H).
MS (m/z) ES+: 458.0 (MH⁺).

실시예 72: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드

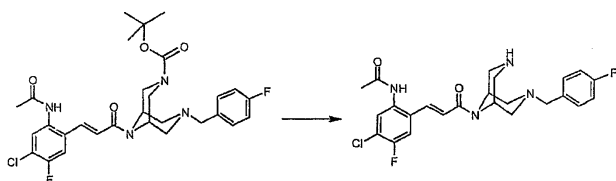
a) (E)-9-[3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-플루오로페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-플루오로페닐)-아크릴산 (실시예 153에 기술된 바와 같이 제조함)을 실시예 68b와 유사하게 처리하고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 3/7)를 통해 정제하고, TBME로부터 재결정화시킨 후에 목적하는 생성물 (305 mg; 89%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.46 (s, 9H); 2.03 (s, 3H); 2.18 (bt, 2H); 2.30 (bd, 1H); 2.90-3.00 (m, 2H); 3.30 (s, 2H); 3.40-3.50 (dd, 1H); 4.00-4.12 (m, 2H); 4.48-4.58 (m, 2H); 7.08 (t, 2H); 7.25 (dd, 1H); 7.33 (dd, 2H); 7.58 (m, 2H); 8.00 (m, 1H); 9.88 (s, 1H).
MS (m/z) ES-: 573.2 (MH⁻).

b) (E)-N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드 히드로클로라이드



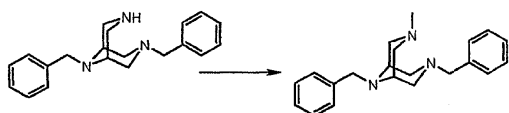
표제 화합물을 실시예 71b에 기술된 절차를 따라 획득하여 무색 결정으로서 목적하는 화합물 (162 mg; 61%)을

제공하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.08 (s, 3H); 2.25 (d, 1H); 2.32 (d, 1H); 3.00-3.28 (m, 2H); 3.51 (bd, 2H); 4.62 (bs, 4H); 4.75 (s, 2H); 7.16 (t, 2H); 7.25 (d, 1H); 7.45 (bt, 2H); 7.58-7.65 (m, 2H); 7.97 (d, 1H); 8.32 (bs, 1H); 9.53 (bs, 1H); 9.93 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 473.2 (MH⁺).

실시예 73: (5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-우레아

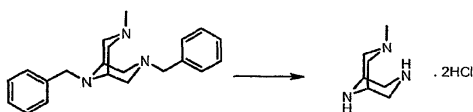
a) 3,9-디벤질-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논



3,9-디벤질-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]논 (0.5 g; 1.63 mmol)을 MeOH (20 ml) 중에 용해시키고, 포름알데히드 (수정 35%; 0.56 ml; 6.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 50℃에서 유지하였다. NaBH₄ (186 mg; 4.8 mmol)를 첨가하고, 15분 동안 계속 교반하였다. 반응물을 2 N HCl로 급냉시키고, 포화 K₂CO₃ 용액을 첨가하고, 혼합물을 TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 오일로서 표제 생성물 (550 mg; 100%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.18 (s, 3H); 2.42-2.65 (m, 8H); 2.72 (bs, 2H); 3.43 (s, 2H); 3.88 (s, 2H); 7.20 (bt, 2H); 7.26-7.36 (m, 8H).
MS (m/z) ES+: 322 (MH⁺).

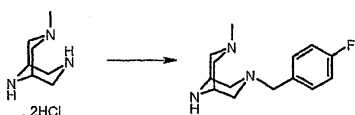
b) 3-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논 디히드로클로라이드



3,9-디벤질-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논 (520 mg; 1.62 mmol)을 HOAc (150 ml) 중에 용해시키고, 1시간 동안 Pd/C (1 g) 상에서 수소화시켰다. 에테르 (20 ml) 중 HCl (3.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 무색 고체로서 표제 생성물 (345 mg; 98%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.20 (s, 3H); 2.70 (bd, 2H); 3.08 (bd, 2H); 3.52 (bd, 2H); 3.58 (bd, 2H); 3.80 (bs, 2H); 8.45 (bs, 1H); 9.90 (bs, 1H); 10.11 (bs, 1H); 10.48 (bs, 1H).
MS (m/z) ES+: 142 (MH⁺).

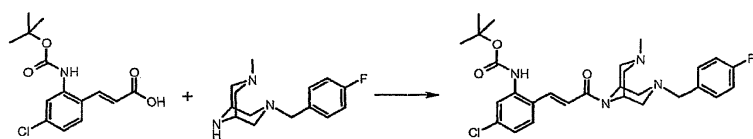
c) 3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논



3-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논 디히드로클로라이드 (340 mg; 1.6 mmol)를 EtOH (18 ml) 중에 용해시키고, 4-플루오로벤질 클로라이드 (0.19 ml; 1.6 mmol) 및 NaHCO₃ (670 mg; 7.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2.5시간 동안 환류하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 TBME 중에 넣고, 여과하고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 90/10/1 → 80/20/2)를 통해 정제하여 황색 오일로서 목적하는 생성물 (240 mg; 61%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.17 (s, 3H); 2.25-2.35 (m, 4H); 2.58-2.65 (bd, 4H); 2.91 (bs, 2H); 3.39 (s, 2H); 4.35 (bs, 1H); 7.10 (t, 2H); 7.35 (dd, 2H).
MS (m/z) ES+: 250.1 (MH⁺).

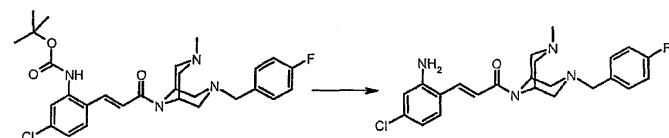
d) (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-카르바미산 tert-부틸 에스테르



반응을 실시예 68b와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 90/10/1)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (480 mg; 90%)을 수득하였다.

MS (m/z) ES+: 530 (MH⁺).

e) (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논

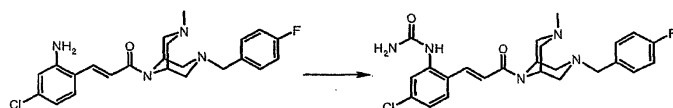


(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-카르바미산 tert-부틸 에스테르 (480 mg; 0.76 mmol)를 EtOH (4 ml) 및 농축된 HCl (6 ml) 중에 용해시키고, 1 내지 2분 동안 실온에서 유지하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 TBME로 세척하였다. 포화 Na₂CO₃ 용액을 첨가하여 pH가 대략 10이 되도록 수성 상을 조정함 다음, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 폼으로서 표제 생성물 (330 mg; 100%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.15 (s, 3H); 2.20 (dd, 1H); 2.25 (dd, 2H); 2.35 (dd, 1H); 2.75-2.85 (m, 4H); 3.44 (q, 2H); 4.47 (bs, 1H); 4.60 (bs, 1H); 5.73 (bs, 2H); 6.50 (dd, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.11 (t, 2H); 7.36 (dd, 2H); 7.52 (d, 1H); 7.65 (d, 1H).

MS (m/z) ES+: 429 (MH⁺).

f) (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-우레아



반응을 실시예 4와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 → 100/0)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 표제 화합물 (42 mg; 55%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.18 (s, 3H); 2.24 (dd, 1H); 2.30 (dd, 2H); 2.48 (dd, 1H); 2.75-2.85 (m, 4H); 3.44 (q, 2H); 4.50 (bs, 1H); 4.63 (bs, 1H); 6.25 (bs, 2H); 7.05 (dd, 1H); 7.10-7.17 (m, 3H); 7.36 (dd, 2H); 7.69 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.40 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 472 (MH⁺).

실시예 74: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-페닐)-메탄술폰아미드

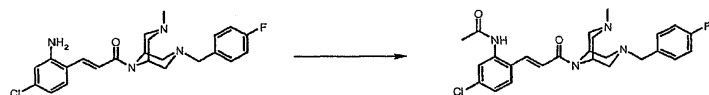


반응을 실시예 70a와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 → 100/0)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 표제 화합물을 수득하였고, 이를 크로마토그래피 (SiO₂,

EtOAc/MeOH/농축된 NH₃ 90/10/0.5 → 80/20/1)를 통해 추가로 정제하여 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (25 mg; 35%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; CDCl₃), δ (ppm): 2.45-2.60 (m, 4H); 2.70-2.90 (m, 3H); 3.00-3.400 (m, 4H); 3.08 (s, 3H); 3.65 (bd, 2H); 4.48 (bs, 1H); 4.83 (bs, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.00 (t, 2H); 7.16 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.37 (bt, 2H); 7.47 (d, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.83 (d, 1H).
MS (m/z) ES+: 507.1 (MH⁺).

실시예 75: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)페닐)-아세트아미드

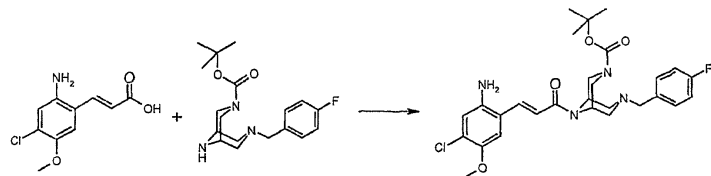


반응을 실시예 1f와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 → 100/0)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 표제 화합물 (21 mg; 28%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.100 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 2.22 (d, 1H); 2.28 (m, 2H); 2.37 (dd, 1H); 2.76-2.85 (m, 4H); 3.45 (q, 2H); 4.52 (bs, 1H); 4.60 (bs, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.37 (dd, 2H); 7.54 (bs, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 9.90 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 471.1 (MH⁺).

실시예 76: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메톡시페닐)-아세트아미드

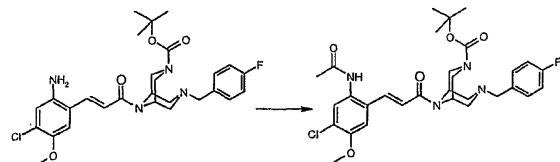
a) (E)-9-[3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



산 (실시예 23c) 및 아민 (실시예 64h)을 실시예 23d와 유사하게 커플링시키고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 5/6)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (40 mg; 52%)을 수득하였다.

MS (m/z) ES+: 545.1 (MH⁺).

b) (E)-9-[3-(2-아세트아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



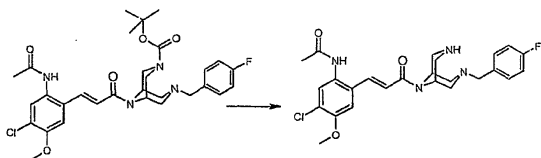
반응을 실시예 1f와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 4/6 → 1/1)를 통해 정제하여 황색 결정으로서 목적하는 생성물 (54 mg; 50%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.46 (s, 9H); 2.05 (s, 3H); 2.10 (bd, 0.5H); 2.20 (bd, 1H); 2.32 (bd, 0.5H); 2.90-3.13 (m, 4H); 3.42 (d, 1H); 3.47 (d, 1H); 3.91 (s, 3H); 4.08 (d, 1H); 4.13 (d, 1H); 4.52 (bd, 1H); 4.59 (bs, 1H); 7.10 (t, 2H); 7.21 (dd, 1H); 7.36 (bt, 2H); 7.46 (m, 2H); 7.62 (d, 1H); 9.75 (d, 1H).
MS (m/z) ES+: 587.1 (MH⁺).

<929>

<930>

c) N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시페닐)-아세트아미드 히드로클로라이드



<931>

<932>

표제 화합물을 실시예 71b에 기술된 절차를 따라 획득하여 무색 결정으로서 목적하는 화합물 (162 mg; 61%)을 제공하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.03 (s, 3H); 2.26 (d, 1H); 2.35 (d, 1H); 3.00-3.12 (m, 3H); 3.24 (bs, 1H); 3.50 (bs, 4H); 3.93 (s, 3H); 4.78 (s, 2H); 7.17-7.25 (m, 3H); 7.45-7.50 (m, 4H); 7.65 (d, 1H); 8.32 (bs, 1H); 9.46 (bs, 1H); 9.80 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 487 (MH⁺).

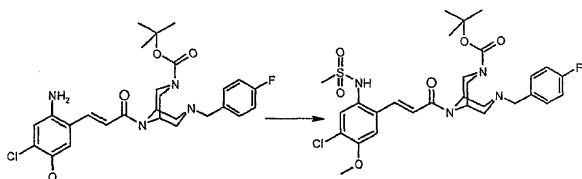
<933>

<934>

실시예 77: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시페닐)-메탄술폰아미드 히드로클로라이드

<935>

a) 9-[(E)-3-(4-클로로-2-메탄술폰아미노-5-메톡시페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-카복실산 tert-부틸 에스테르



<936>

<937>

반응을 실시예 70a와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/2 → 95/5/0)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (84 mg; 62%)을 수득하였다

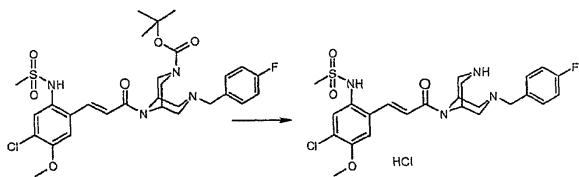
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.48 (s, 9H); 2.10 (bd, 0.5H); 2.20 (bt, 1H); 2.32 (bd, 0.5H); 2.90-3.00 (m, 3H); 3.07 (s, 3H); 3.20 (bd, 1H); 3.52 (bd, 1H); 3.49 (bd, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.05 (d, 1H); 4.12 (d, 1H); 4.50 (bs, 1H); 4.57 (bs, 1H); 7.08 (t, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.30-7.38 (m, 3H); 7.50 (bs, 1H); 7.82 (d, 1H); 9.42 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 623.1 (MH⁺).

<938>

<939>

b) N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시페닐)-메탄술폰아미드 히드로클로라이드



<940>

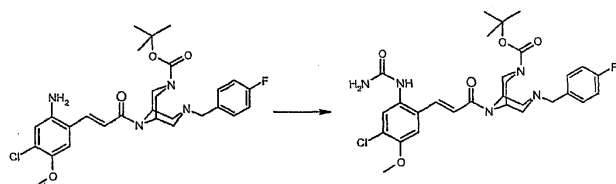
<941>

표제 화합물을 실시예 71b에 기술된 절차를 따라 획득하여 무색 결정으로서 목적하는 화합물 (51 mg; 81%)을 제공하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.28 (bd, 1H); 2.46 (bd, 1H); 2.96 (s, 3H); 3.03-3.30 (m, 4H); 3.48 (bs, 5H); 3.97 (s, 3H); 4.75 (s, 2H); 7.13-7.23 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.46 (m, 2H); 7.53 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.35 (bd, 1H); 9.43 (bs, 1H).
MS (m/z) ES+: 523 (MH⁺).

실시예 78: (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메톡시페닐)-우레아 히드로클로라이드

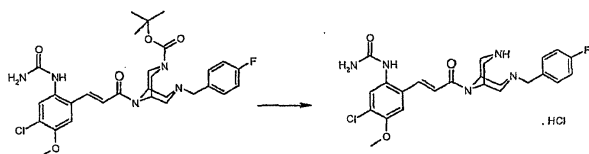
a) 9-((E)-3-(4-클로로-5-메톡시-2-우레이도페닐)-아크릴로일)-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



반응을 실시예 4와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 1/1 → 7/3)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (98 mg; 66%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.46 (s, 9H); 2.09 (bd, 0.5H); 2.20 (bs, 1H); 2.30 (bd, 0.5H); 2.90-3.11 (m, 3H); 3.18-3.35 (m, 2H); 3.47 (dd, 1H); 3.90 (s, 3H); 4.05 (d, 1H); 4.13 (d, 1H); 4.50 (bs, 1H); 4.60 (bs, 1H); 6.03 (s, 2H); 7.08 (t, 2H); 7.15 (dd, 1H); 7.31-7.39 (m, 3H); 7.67-7.72 (m, 2H); 8.20 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 588.2 (MH⁺, 70); 488.2 (100).

b) (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메톡시페닐)-우레아 히드로클로라이드

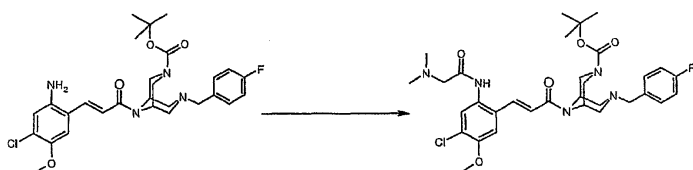


표제 화합물을 실시예 71b에 기술된 절차를 따라 획득하여 황색 결정으로서 목적하는 화합물 (62 mg; 76%)을 제공하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.28 (d, 1H); 2.35 (d, 1H); 3.03-3.12 (m, 3H); 3.23 (m, 1H); 3.45-3.53 (m, 4H); 3.89 (s, 3H); 4.75 (bd, 2H); 6.02 (bs, 2H); 7.18 (bt, 3H); 7.39 (s, 1H); 7.46 (bt, 2H); 7.69 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.35 (bs, 1H); 9.45 (bs, 1H).
MS (m/z) ES+: 488.0 (MH⁺).

실시예 79: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메톡시페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드 디히드로클로라이드

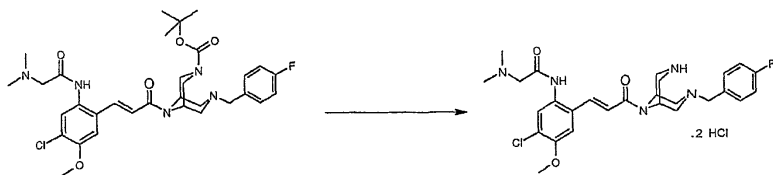
a) 9-((E)-3-[4-클로로-2-(2-디메틸아미노아세트아미노)-5-메톡시-페닐]-아크릴로일)-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



반응을 실시예 69a와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 1/1)를 통해 정제하여 무색 폼으로서 목적하는 생성물 (67 mg; 42%)을 수득하였다.

<956> MS (m/z) ES+: 631.0 (MH+).

<957> b) N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-4-메톡시페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드 디히드로클로라이드



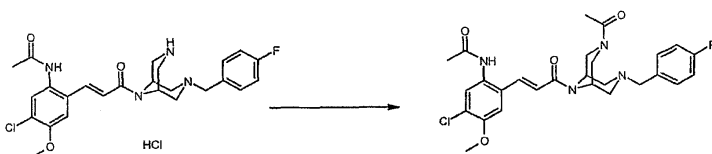
<958>

<959> 표제 화합물을 실시예 69b에 기술된 절차를 따라 획득하여 거의 무색 결정으로서 목적하는 화합물 (51 mg; 86%)을 제공하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.22 (d, 1H); 2.33 (d, 1H); 2.88 (s, 6H); 3.00-3.11 (m, 3H); 3.22 (bs, 1H); 3.42-3.54 (m, 4H); 3.95 (s, 3H); 4.18 (d, 2H); 4.73 (bs, 1H); 4.80 (bs, 1H); 7.18 (t, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.47 (bt, 2H); 7.51 (s, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.61 (d, 1H); 8.30 (bs, 1H); 9.80 (bs, 1H); 9.93 (bs, 1H); 10.57 (s, 1H).

<960> MS (m/z) ES+: 530.1 (MH+).

<961> 실시예 80: N-(2-{(E)-3-[3-아세틸-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-5-클로로-4-메톡시페닐)-아세트아미드



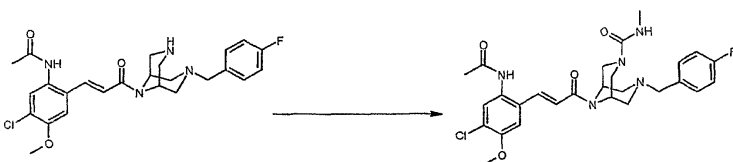
<962>

<963> TBME/THF/2 N NaOH (2 ml/4 ml/2 ml) 중에 용해된 N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시페닐)-아세트아미드 히드록로라이드 (100 mg; 1.92 mmol)를 교반하면서 실온에서 5분 동안 아세틸 클로라이드 (0.020 ml; 0.28 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 1/1 → 8/2)를 통해 정제하고, 아세톤으로부터 결정화시켜 무색 품으로서 목적하는 생성물 (37 mg; 37%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.96 (d, 3H); 2.05 (s, 3H); 2.72-3.05 (m, 3H); 3.15-3.40 (m, 3H); 3.90 (m, 4H); 4.48-4.60 (m, 3H); 7.10 (t, 2H); 7.18-7.27 (m, 3H); 7.43 (d, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 9.70 (s, 1H).

<964> MS (m/z) ES+: 529.03 (MH+).

<965> 실시예 81: 9-[(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 메틸아미드

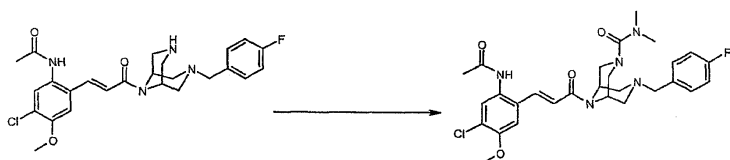


<966>

<967> N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시페닐)-아세트아미드 (실시예 76의 유리 염기)를 실시예 23f와 유사하게 처리하고, 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/0.5 → 90/10/1)를 통해 정제하고, 아세톤/TBME로부터 결정화시켜 목적하는 생성물 (23 mg; 68%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.03 (s, 3H); 2.16 (bd, 1H); 2.27 (bd, 1H); 2.67 (d, 3H); 2.88-3.00 (m, 3H); 3.06 (bd, 1H); 3.30 (q, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.10 (bt, 2H); 4.47 (bs, 1H); 4.53 (bs, 1H); 6.25 (q, 1H); 7.07 (t, 2H); 7.21 (d, 1); 7.27 (dd, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 9.68 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 544 (MH⁺).

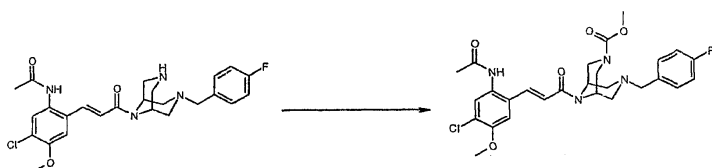
실시예 82: 9-[(E)-3-(2-아세트아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 디메틸아미드



N-(5-클로로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시페닐)-아세트아미드 (실시예 76c의 유리 염기)를 실시예 8과 유사하게 처리하고, 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/0.5)를 통해 정제하고, TBME로부터 결정화시켜 목적하는 생성물 (17 mg; 49%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.03 (s, 3H); 2.14 (bd, 1H); 2.27 (bd, 1H); 2.70 (s, 6H); 2.91 (d, 1H); 2.97 (bd, 1H); 3.07 (s, 2H); 3.10-3.32 (m, 3H); 3.85 (t, 1H); 3.93 (s, 3H); 4.50 (bs, 1H); 4.55 (bs, 1H); 7.08 (t, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.28 (dd, 2H); 7.43 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 9.71 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 558 (MH⁺).

실시예 83: 9-[(E)-3-(2-아세트아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 메틸 에스테르



메틸 클로로포르메이트를 사용하여 반응을 실시예 80과 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/2 → 95/5/0)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (24 mg; 72%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.03 (s, 3H); 2.11 (bd, 0.5H); 2.22 (bt, 1H); 2.32 (bd, 0.5H); 2.90 (bt, 1H); 2.95-3.45 (m, 5H); 3.69 (s, 3H); 3.92 (d, 3H); 4.03 (d, 1H); 4.20 (d, 1H); 4.45-4.61 (m, 2H); 7.09-7.27 (m, 5H); 7.42-7.48 (m, 2H); 7.63 (d, 1H); 9.70 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 545 (MH⁺).

실시예 84: N-(5-클로로-2-{3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메탄술포닐-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시페닐)-아세트아미드

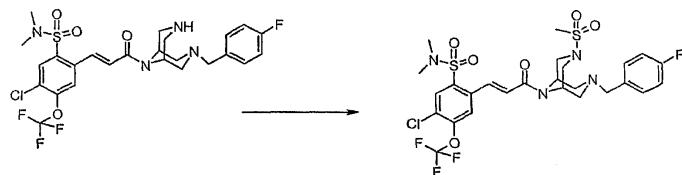


메탄술포닐 클로라이드를 사용하여 반응을 실시예 80과 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/0.5)를 통해 정제하여 무색 유리로서 목적하는 생성물 (22 mg; 67%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.04 (s, 3H); 2.25 (d, 1H); 2.38 (d, 1H); 2.83 (s, 3H); 2.92-3.08 (m, 3H); 3.17 (d, 1H); 3.42 (q, 2H); 3.59-3.66 (m, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.70 (d, 2H); 7.07 (t, 2H); 7.21 (d, 1H); 7.35-7.48 (m, 4H); 7.65 (d, 1H); 9.72 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 565 (MH⁺).

<980>

<981> 실시예 85: 5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메탄술포닐-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-N,N-디메틸-4-트리플루오로메톡시벤젠술포나미드



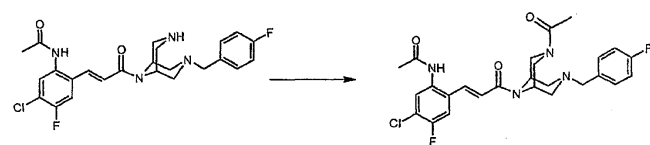
<982>

<983> 5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-N,N-디메틸-4-트리플루오로메톡시-벤젠술포나미드 (실시예 40, 70b에 기술된 절차를 따라 (E)-3-(4-클로로-2-디메틸술포나미드-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산으로부터 획득함)를 실시예 80에 기술된 조건에 따라 메탄술포닐 클로라이드로 처리하고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 3/7)를 통해 정제하고, TBME/헥산으로부터 결정화시켜 무색 품으로서 표제 화합물 (33 mg; 69%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.25 (bd, 1H); 2.36 (bd, 1H); 2.76 (s, 6H); 2.83 (s, 3H); 2.93 (d, 1H); 2.98 (d, 1H); 3.08 (d, 1H); 3.16 (d, 1H); 3.42 (q, 2H); 3.60 (d, 2H); 4.68 (d, 2H); 7.07 (t, 2H); 7.33 (d, 1H); 7.38 (dt, 2H); 8.05 (s, 1H); 8.21 (d, 1H); 8.26 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 669 (MH⁺).

<984>

<985> 실시예 86: N-(2-((E)-3-[3-아세틸-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-5-클로로-4-플루오로페닐)-아세트아미드



<986>

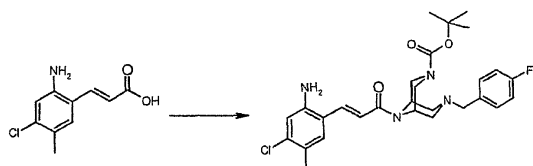
<987> 실시예 72b를 실시예 80에 기술된 조건에 따라 처리하여 표제 화합물을 수득하였고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 1/1 → 1/0)를 통해 정제한 후에 아세톤으로부터 결정화시켜 황색 품으로서 목적하는 생성물 (31 mg; 78%)을 제공하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.95 (d, 3H); 2.08 (s, 3H); 2.15 (d, 1H); 2.25 (d, 1H); 2.72 (bd, 1H); 2.82 (bd, 1H); 2.93 (bq, 4H); 3.43 (bt, 1H); 3.90 (bt, 1H); 4.55 (bd, 2H); 7.11 (bt, 2H); 7.21-7.32 (m, 3H); 7.60-7.68 (bd, 2H); 8.02 (bd, 1H); 9.90 (bs, 1H).
MS (m/z) ES+: 517 (MH⁺).

<988>

<989> 실시예 87: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-아세트아미드 하이드로클로라이드

<990> a) 9-[(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메틸페닐)아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<991>

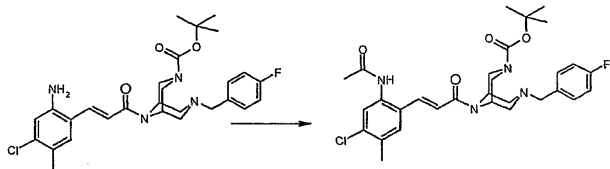
<992> (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메틸페닐)아크릴산 (실시예 41c)을 실시예 76a에 기술된 조건에 따라 처리하여 황색 품으로서 표제 화합물 (342 mg; 75%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.46 (s, 9H); 2.21 (s, 2H); 2.93 (bt, 4H); 3.31 (s, 2H); 3.43 (m, 2H); 3.70 (m, 2H); 4.00-4.12 (m, 2H); 4.47 (m, 1H); 4.58 (bs, 1H); 6.38 (bd, 2H); 6.90 (m, 1H); 7.08 (t, 2H); 7.33 (bt, 2H); 7.55 bd, 1H); 7.75 (d, 1H).
LC-MS (m/z) ES+: 528 (M⁺).

<993>

<994>

b) 9-[(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메틸페닐)아크릴로일]-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<995>

<996>

반응을 실시예 1f와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 2/8 → 4/6)를 통해 정제하여 무색 고체로서 목적하는 생성물 (40 mg; 37%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.47 (s, 9H); 2.07 (s, 3H); 2.17 (bt, 1H); 2.33 (s, 3H); 2.90-3.00 (m, 3H); 3.01-3.11 (m, 2H); 3.30 (bs, 2H); 4.02-4.13 (m, 2H); 4.50 (bs, 1H); 4.57 (bs, 1H); 7.08 (t, 2H); 7.17 (dd, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.50 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.87 (d, 1H); 9.80 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 570 (M⁺).

<997>

<998>

c) N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-아세트아미드 히드로클로라이드



<999>

<1000>

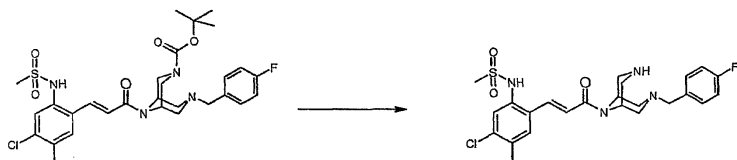
표제 화합물을 실시예 71b에 기술된 절차를 따라 획득하여 무색 결정으로서 목적하는 화합물 (33 mg; 98%)을 제공하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.08 (s, 3H); 2.21-2.30 (m, 2H); 2.31 (s, 3H); 3.02-3.10 (m, 4H); 3.20 (bs, 1H); 3.41-3.52 (m, 4H); 4.73 (bs, 2H); 7.12-7.22 (m, 2H); 7.41-7.50 (m, 2H); 7.51 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.32 (bs, 1H); 9.56 (bs, 1H); 9.85 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 471.3 (MH⁺).

<1001>

<1002>

실시예 88: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-메탄술폰아미드 히드로클로라이드



<1003>

<1004>

9-[(E)-3-(4-클로로-2-메탄술폰아미노-5-메틸-페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로-벤질)-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 70a에 기술된 조건에 따라 메탄술폰아미드 클로라이드로 처리된 87a로부터 획득함)를 실시예 71b와 유사하게 탈보호하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (30 mg; 57%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.25-2.35 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 2.97 (s, 3H); 3.03-3.10 (m, 4H); 3.43-3.53 (m, 4H); 4.73 (bs, 2H); 7.18 (dd, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.46 (m, 2H); 7.85 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.32 (bs, 1H); 9.36 (bs, 1H); 9.60 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 507.2 (MH⁺).

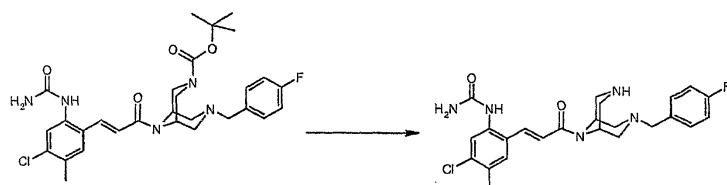
<1005>

<1006>

실시예

89:

(5-클로로-(2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-4-메틸페닐)-우레아 히드로클로라이드



<1007>

<1008>

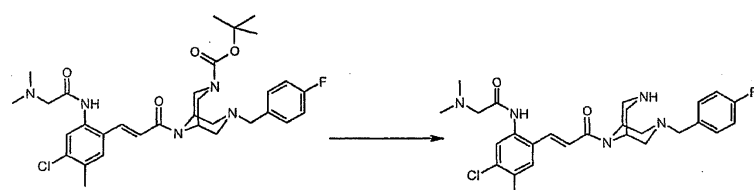
9-[(E)-3-(4-클로로-5-메틸-2-우레이도-페닐)-아크릴로일]-7-(4-플루오로-벤질)-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 4에 기술된 조건에 따라 NaOCN으로 처리된 실시예 87a로부터 획득함)를 실시예 71b와 유사하게 탈보호하고, 가운한 EtOH로부터 재결정화시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 (68 mg; 69%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.13-2.38 (m, 5H); 3.02-3.11 (m, 4H); 3.45-3.52 (m, 4H); 4.74 (bd, 2H); 6.15 (bs, 2H); 7.12 (d, 1H); 7.17 (t, 2H); 7.45 (t, 2H); 7.70 (m, 2H); 7.83 (s, 1H); 8.30 (bs, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.40 (bs, 1H).
MS (m/z) ES+: 472.3 (MH⁺).

<1009>

<1010>

실시예 90: N-(5-클로로-(2-{(E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-4-메틸페닐)-2-디메틸아미노아세트아미드 디히드로클로라이드



<1011>

<1012>

9-[(E)-3-[4-클로로-2-(2-디메틸아미노-아세트아미드)-5-메틸-페닐]-아크릴로일]-7-(4-플루오로-벤질)-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 69a에 기술된 조건에 따라 처리된 실시예 87a로부터 획득함)를 실시예 71b와 유사하게 탈보호하고, 가운한 EtOH로부터 재결정화시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 (46 mg; 72%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.23 (d, 1H); 2.32 (d, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.90 (s, 6H); 3.06 (m, 4H); 3.49 (m, 4H); 4.21 (s, 2H); 4.75 (bs, 2H); 7.19 (t, 2H); 7.25 (d, 1H); 7.49 (t, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.96 (s, 1H); 8.32 (bs, 1H); 9.70 (bs, 1H); 9.93 (bs, 1H); 10.12 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 514.3 (MH⁺).

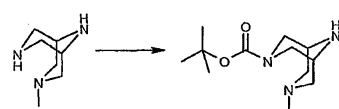
<1013>

<1014>

실시예 91: (5-클로로-2-{(E)-9-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-일]-3-옥소프로페닐}-4-메틸페닐)-우레아

<1015>

a) 7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<1016>

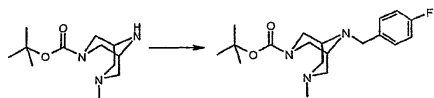
<1017>

2 N NaOH (12 ml) 및 THF (20 ml) 중 3-메틸-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]노난 디히드로클로라이드 (실시예

73b) (800 mg; 3.7 mmol)를 실온에서 30분 동안 (BOC)₂O (830 mg; 3.7 mmol)로 처리하였다. 고체 K₂CO₃을 첨가하고, 여과하고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/0.5 → 90/10/1)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (285 mg; 20%)을 수득하였다.

MS (m/z) ES+: 242 (MH⁺).

b) 9-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르

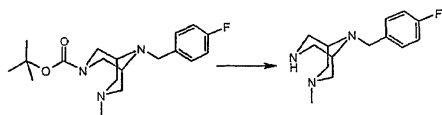


EtOH (20 ml) 중 7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.5 g; 6.22 mmol), 4-플루오로벤질 클로라이드 (0.821 ml; 6.8 mmol) 및 NaHCO₃ (2.6 g; 31.1 mmol)을 4시간 동안 환류하였다. EtOH를 증발시키고, 잔류물을 TBME 중에 넣고, 여과하고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/헥산 1/1)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (1.44 g; 66%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.39 (s, 9H); 2.03 (s, 3H); 2.36 (bt, 2H); 2.60 (m, 4H); 3.12 (bd, 1H); 3.29 (bd, 1H); 3.75 (d, 1H); 3.82 (d, 1H); 3.83 (s, 2H); 7.10 (t, 2H); 7.38 (dd, 2H).

MS (m/z) ES+: 350 (MH⁺, 100); 250 (55).

c) 9-(4-플루오로벤질)-3-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난

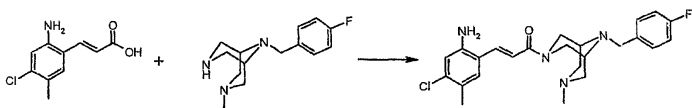


9-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (750 mg; 2.1 mmol)를 농축된 HCl (4 ml) 중에 용해시키고, 5분 후에 형성된 침전물을 여과제거하였다. TBME 현탁액을 2 N NaOH로 세척하여 염기를 유리 상태로 만들었다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 오일로서 목적하는 생성물 (532 mg; 99%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.10 (s, 3H); 2.40 (bs, 2H); 2.53 (bd, 3H); 2.69 (bd, 2H); 2.75 (bd, 2H); 3.03 (bd, 2H); 3.83 (s, 2H); 7.10 (t, 2H); 7.36 (dd, 2H).

MS (m/z) ES+: 250 (MH⁺).

d) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메틸페닐)-1-[9-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-일]-프로페논

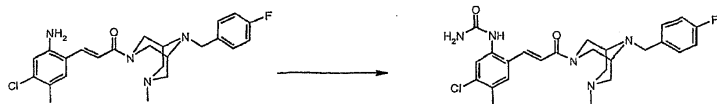


축합 반응을 실시예 23d에 따라 수행하여 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (634 mg; 76%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.02 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.32-2.39 (m, 2H); 2.63 (d, 1H); 2.71-2.82 (m, 3H); 3.18 (dd, 1H); 3.63 (dd, 1H); 3.87 (s, 2H); 4.00 (d, 1H); 4.14 (d, 1H); 5.32 (bs, 2H); 6.73 (s, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.40 (dd, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.54 (d, 1H).

MS (m/z) ES+: 443 (MH⁺).

e) (5-클로로-2-{(E)-9-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-일]-3-옥소프로페닐}-4-메틸페닐)-우레아



<1032>

<1033> 반응을 실시예 4와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 98/2/0.2 → 95/5/0.5)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (74 mg; 56%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.03 (s, 3H); 2.29 (s, 3H); 2.32-2.40 (m, 2H); 2.63 (d, 1H); 2.72-2.83 (m, 3H); 3.20 (bd, 1H); 3.52 (bd, 1H); 3.88 (s, 2H); 4.03 (d, 1H); 4.18 (d, 1H); 6.13 (bs, 2H); 7.08 (d, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.40 (dd, 2H); 7.58 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.25 (s, 1H).

<1034>

MS (m/z) ES+: 486 (MH⁺).

<1035>

실시예 92: N-(5-클로로-2-((E)-3-[9-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-메탄술폰아미드



<1036>

<1037> 반응을 실시예 70a와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 100/0/0 → 85/15/1.5)를 통해 정제하고, TBME/아세톤으로부터 재결정화시켜 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (38 mg; 27%)을 수득하였다.

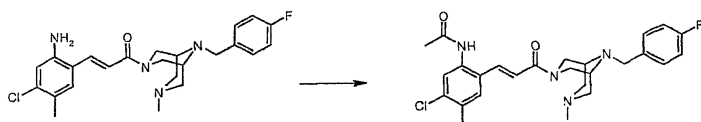
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.05 (bs, 3H); 2.35 (s, 3H); 2.32-2.42 (m, 2H); 2.63 (bd, 1H); 2.73-2.83 (m, 3H); 2.95 (s, 3H); 3.20 (dd, 1H); 3.65 (bd, 1H); 3.88 (s, 2H); 4.05 (d, 1H); 4.15 (d, 1H); 7.12 (t, 3H); 7.33 (s, 1H); 7.40 (dd, 2H); 7.71 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.55 (bs, 1H).

<1038>

MS (m/z) ES+: 521 (MH⁺).

<1039>

실시예 93: N-(5-클로로-2-((E)-3-[9-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-3-일]-3-옥소프로페닐)-아세트아미드



<1040>

<1041> 반응을 실시예 1f와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 97/3/0.3)를 통해 정제하고, 아세톤으로부터 재결정화시켜 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (67 mg; 51%)을 수득하였다.

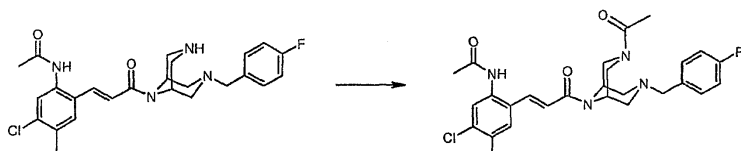
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.02 (s, 3H); 2.07 (s, 3H); 2.34 (s, 3H); 2.33-2.39 (m, 2H); 2.52 (d, 1H); 2.73 (d, 1H); 2.80 (bs, 2H); 3.20 (dd, 1H); 3.65 (dd, 1H); 3.88 (s, 2H); 4.03 (d, 1H); 4.15 (d, 1H); 7.09-7.17 (m, 3H); 7.40 (dd, 2H); 7.47 (s, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.84 (s, 1H); 9.87 (s, 1H).

<1042>

MS (m/z) ES+: 485 (MH⁺).

<1043>

실시예 94: N-(2-((E)-3-[3-아세틸-7-(4-플루오로벤질)-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-5-클로로-4-메틸페닐)-아세트아미드



<1044>

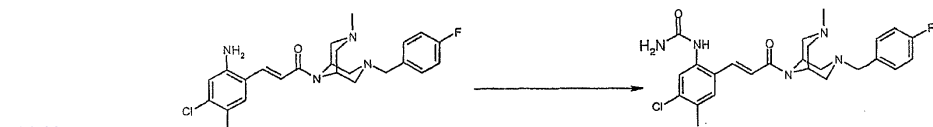
<1045> 표제 화합물을 실시예 80에 기술된 절차를 따라 획득하고, 아세톤/TBME로부터 결정화시켜 무색 결정으로서 목적하는 화합물 (11 mg; 58%)을 제공하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.96 (d, 3H); 2.07 (s, 3H); 2.17 (bd, 1H); 2.25 (bd, 1H); 2.32 (s, 3H); 2.73 (bd, 1H); 2.83 (bd, 1H); 2.96 (dd, 2H); 3.32 (bd, 1H); 3.30 (dd, 2H); 3.90 (t, 1H); 4.47-4.62 (m, 2H); 7.11 (t, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.25 (dd, 2H); 7.50 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 9.80 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 513 (MH⁺).

<1046>

<1047> 실시예 95: (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-우레아 히드로클로라이드



<1048>

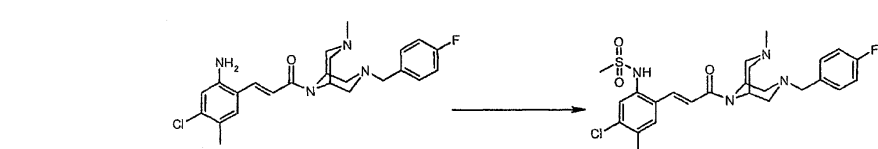
<1049> (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메틸-페닐)-1-[3-(4-플루오로-벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (실시예 23d에 기술된 조건에 따라 커플링된 실시예 41c 및 실시예 73c로부터 획득함)을 실시예 4에 따라 처리하고, 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 → 100/0)를 통해 정제하고, 에테르/HCl로부터 결정화시켜 무색 품으로서 표제 화합물 (48 mg; 22%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.28 (s, 3H); 2.33 (bd, 1H); 2.40 (bd, 1H); 2.80 (s, 3H); 3.03-3.18 (m, 4H); 3.28 (bd, 2H); 3.59-3.57 (m, 3H); 4.81 (bs, 1H); 6.20 (bs, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.19 (t, 2H); 7.41 (dd, 2H); 7.71 (s, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.83 (s, 1H); 8.36 (bs, 1H); 9.40 (bs, 1H).

MS (m/z) ES+: 486.2 (MH⁺).

<1050>

<1051> 실시예 96: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-메탄술폰아미드 히드로클로라이드



<1052>

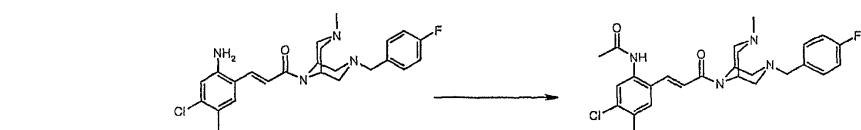
<1053> 반응을 실시예 70a와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 90/10/1 → 80/20/1.5)를 통해 정제하고, 에테르/HCl로부터 결정화시켜 목적하는 생성물 (123 mg; 49%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.34 (d, 1H); 2.35 (s, 3H); 2.40 (d, 1H); 2.80 (s, 3H); 3.00 (s, 3H); 3.08 (bt, 2H); 3.16 (d, 1H); 3.23 (d, 1H); 3.58-3.70 (m, 4H); 4.82 (bd, 2H); 7.13-7.22 (m, 3H); 7.38 (s, 1H); 7.43 (dd, 2H); 7.87 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 9.48 (bs, 1H); 9.61 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 521.2 (MH⁺).

<1054>

<1055> 실시예 97: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐)-4-메틸페닐)-아미드 히드로클로라이드



<1056>

<1057> 반응을 실시예 1f와 유사하게 수행하고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 97/3/0.3) 후에 황색 품으로서 표제 화합물 (45 mg; 67%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.04 (s, 3H); 2.31 (bd, 1H); 2.32 (s, 3H); 2.40 (bd, 1H); 2.70 (s, 3H); 3.03-3.18 (m, 3H); 3.25 (bd, 1H); 3.58-3.70 (m, 4H); 4.70 (bs, 2H); 7.11-7.22 (m, 3H); 7.40-7.47(m, 3H); 7.65 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 9.45 (bs, 1H); 9.83 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 485.2 (MH⁺).

실시예 98: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시페닐)-아세트아미드



(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[3-(4-플루오로-벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (실시예 23d에 기술된 조건을 사용하여 실시예 23c 및 실시예 73c를 커플링시켜 획득함)을 실시예 1f에 기술된 바와 같이 처리하여 표제 생성물을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 90/10/1)를 통해 정제하고, 에테르/HCl로부터 결정화시켜 목적하는 생성물 (106 mg; 45%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.05 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 2.20-2.33 (m, 3H); 2.40 (bd, 1H); 2.75-2.88 (m, 4H); 3.46 (dd, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.53 (bs, 1H); 4.60 (bs, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.35 (dd, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.60 (d, 1H); 9.72 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 501.1 (MH⁺).

실시예 99: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시페닐)-메탄술폰아미드

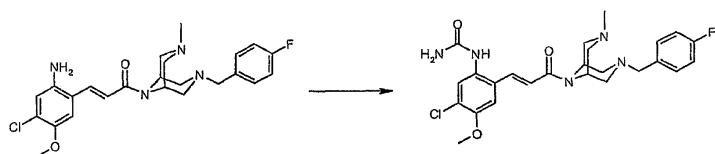


(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[3-(4-플루오로-벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (실시예 23d에 기술된 조건을 사용하여 실시예 23c 및 실시예 73c를 커플링시켜 획득함)을 실시예 70a에 기술된 바와 같이 처리하여 표제 생성물을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 90/10/1 → 80/20/1.5)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (153 mg; 65%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; CDCl₃), δ (ppm): 2.30 (s, 3H); 2.47-2.58 (m, 4H); 2.83-2.98 (m, 4H); 3.03 (s, 3H); 3.52 (s, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.21 (bs, 1H); 4.80 (bs, 1H); 6.75 (d, 1H); 6.97-7.02 (m, 3H); 7.31 (dd, 2H); 7.53 (s, 1H); 7.83 (d, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 537.1 (MH⁺).

실시예 100: (5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시페닐)-우레아

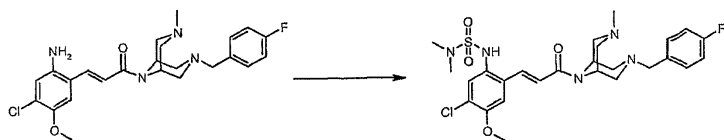


반응을 실시예 4와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 90/10/1)를 통해 정제하고, 가온한 TBME로부터 재결정화시켜 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (70 mg; 43%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.15 (bs, 3H); 2.17-2.42 (m, 4H); 2.75-2.90 (m, 4H); 3.45 (bq, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.52 (bs, 1H); 4.63 (bs, 1H); 6.03 (bs, 2H); 7.09-7.20 (m, 3H); 7.32-7.40 (m, 3H); 7.65-7.70 (d, 2H); 8.20 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 502.1 (MH⁺, 90); 459.1 (40); 441.1 (60); 292 (100); 250 (60).

<1071> 실시예 101: N-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-N,N-디메틸술포닐우레아



<1072>

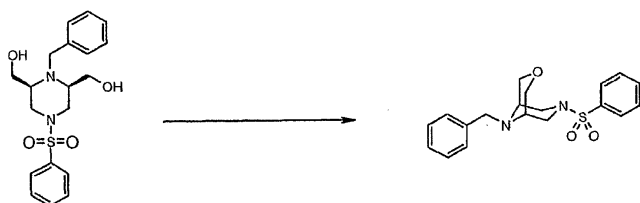
<1073> 반응을 실시예 39와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μ m, MeCN/물 40/60 $\rightarrow$ 100/0)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 표제 화합물 (50 mg; 42%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6), δ (ppm): 2.30 (dd, 2H); 2.40 (dd, 2H); 2.67 (bs, 9H); 2.80-2.95 (m, 4H); 3.50 (bs, 2H); 3.91 (s, 3H); 4.57 (bs, 1H); 4.65 (bs, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.43 (bs, 1H); 7.95 (d, 1H); 9.40 (bs, 1H). 566.2 (MH $^+$).

<1074> MS (m/z) ES $^+$:

<1075> 실시예 102: N-(5-클로로-2-((2-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-2-옥소에톡시)-페닐)아세트아미드

<1076> a) 7-벤젠술포닐-9-벤질-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논



<1077>

<1078> 톨루엔 (10 ml) 중 SOCl_2 (0.97 ml; 13.4 mmol)를 실온에서 교반하면서 DMF (200 ml) 중 (메소)-(4-벤젠술포닐-1-벤질-6-히드록시메틸피페라진-2-일)-메탄올 (실시예 64b; 5.05 g; 13.4 mmol)의 용액에 빠르게 적가하였다. 반응 혼합물을 75분 동안 환류하면서 오일조 (170 $^\circ\text{C}$) 안에서 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 포화 Na_2CO_3 용액 중에 넣고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 아세톤/헥산 1/9 $\rightarrow$ 3/7)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 생성물 (2.1 g; 43%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6), δ (ppm): 2.65(bs, 2H); 2.83(bd, 2H); 3.49(d, 2H); 3.68(s, 2H); 3.70(d, 2H); 3.88(d, 2H); 7.20(m, 2H); 7.28(m, 3H); 7.68(m, 2H); 7.75(m, 3H).

COSY 및 HSQC 스펙트럼은 구조와 일치하였다.

<1079> MS (m/z) ES $^+$: 359.2(MH $^+$, 100).

<1080> b) 9-벤질-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논

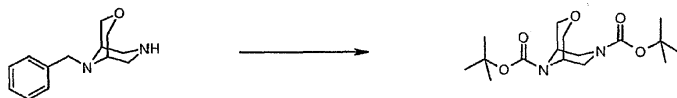


<1081>

<1082> 7-벤젠술포닐-9-벤질-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논 (400 mg; 1.1 mmol)을 자일렌 (8 ml) 중에 용해시키고, 레드-Al (톨루엔 중의 대략 3.5 M; 0.8 ml; 2.8 mmol)을 첨가하고 1.5시간 동안 환류하였다. 추가분의 레드-Al (0.4 ml; 1.4 mmol)을 첨가하고 추가의 30분 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 2 N HCl (100 ml) 상에 주입하고, TBME로 2회 세척하였다. 농축된 NaOH를 수성 상에 첨가하고, TBME/EtOH (50:1)로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 K_2CO_3 으로 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , EtOAc/MeOH/농축된 NH_3 80/20/4)를 통해 정제하여, 침상체로 결정화되는 황색 오일로서 표제 화합물 (206 mg; 84%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.27(s, 2H); 2.84(d, 2H); 3.16(bd, 2H); 3.79(d, 2H); 3.98(s, 2H); 4.03(d, 2H); 7.13-7.40(m, 5H).
MS (m/z) ES+: 219.1(MH⁺, 100).

c) 3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7,9-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르



9-벤질-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난 (205 mg; 0.94 mmol)을 TBME (4 ml) 중에 용해시키고, TBME (2 ml) 중 (BOC)₂O (500 mg; 2.2 mmol)로 10분 동안 실온에서 처리하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, EtOH (150 ml) 중에 넣고, Pd/C (10%; 350 mg)를 첨가하고, 1 atm에서 H₂로 2시간 동안 수소화시켰다. 여과하고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 90/10/2) 후에 무색 결정으로서 표제 화합물 (186 mg; 60%)을 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm), mixture of rotamers: 1.40(s, 9H); 1.52(s, 9H); 2.95(bt, 1H); 3.10(bd, 1H); 3.58(bt, 2H); 3.82(bt, 4H); 4.05(bd, 1H); 4.15(bd, 1H).
HSQC 스펙트럼은 구조와 일치하였다.
MS (m/z) ES+: 351.2 (M+Na, 100).

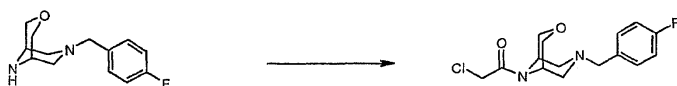
d) 7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난



3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7,9-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르 (80 mg; 0.24 mmol)를 EtOH (0.5 ml) 중에 용해시키고, 30분 동안 농축된 HCl (0.5 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, EtOH (4 ml) 중에 넣고, NaHCO₃ (102 mg; 1.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 4-플루오로벤질클로라이드 (0.029 ml; 0.24 mmol)를 첨가하고, 1.5시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME > TBME/MeOH/농축된 NH₃ 90/10/2)로 정제하여 황색 폼으로서 표제 화합물 (42 mg; 72%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.33(bd, 2H); 2.72(bs, 2H); 2.80(d, 2H); 3.47(s, 2H); 3.63-3.74(m, 4H); 7.13(t, 2H); 7.38(dd, 2H).
ROESY 스펙트럼은 구조와 일치하였다.
MS (m/z) ES+: 237.2(MH⁺, 100).

e) 2-클로로-1-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-에탄논



7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난 (40 mg; 0.16 mmol)을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 클로로아세틸클로라이드 (0.014 ml; 0.16 mmol)로 처리하였다. 실온에서 5분 후, 반응 혼합물을 2 N Na₂CO₃ 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 (53 mg; 98%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.22(bd, 1H); 2.42(bd, 1H); 2.92(dd, 2H); 3.42(dd, 2H); 3.58(bd, 1H); 3.73(bd, 1H); 3.82(d, 2H); 3.96(bs, 1H); 4.28(s, 1H); 4.38(s, 2H); 7.15(t, 2H); 7.37(dd, 2H).
MS (m/z) ES+: 313.1(MH⁺, 100).

f) N-(5-클로로-2-{2-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-2-옥소에톡시}-페닐)아

세트아미드



<1097>

<1098>

THF (4 ml) 중 N-(5-클로로-2-히드록시페닐)-아세트아미드 (59 mg; 0.32 mmol)를 10분 동안 실온에서 $\text{KN}(\text{TMS})_2$ (톨루엔 중의 대략 0.8 M; 0.38 ml; 0.32 mmol)로 탈양성자화시켰다. THF (1 ml) 중 2-클로로-1-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-에타논 (50 mg; 0.16 mmol)을 생성된 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류하고, 2 N NaOH 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 크로마토그래피 (아세톤/헥산 3/7 → 4/6)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (52 mg; 70%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6), δ (ppm): 2.11(s, 3H); 2.26(d, 1H); 2.40(d, 1H); 2.89(d, 2H); 3.41(s, 2H); 3.60(d, 1H); 3.75(d, 1H); 3.80(d, 2H); 3.94(s, 1H); 4.29(s, 1H); 4.95(s, 2H); 7.00(d, 1H); 7.06(dd, 1H); 7.15(t, 2H); 7.36(dd, 2H); 8.12(bs, 1H); 9.54(s, 1H).

MS (m/z) ES+: 462.2(MH⁺, 100).

<1099>

<1100>

실시예 103: N-(5-클로로-2-{2-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-2-옥소에톡시}-페닐)아세트아미드

<1101>

a) 1-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-3-[3-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-2-히드록시프로폭시]프로판-2-올



<1102>

<1103>

DMF (2.8 l) 중 a,a'-디글리세롤 (481.2 g; 2.899 mol)의 용액에 냉각 및 교반하면서 이미다졸 (591.4 g; 8.696 mol)을 첨가하고, 이어서 tert-부틸디메틸클로로실란 (1000 g; 6.667 mol)을 첨가하고, 온도가 29°C를 초과하지 않도록 하였다. 10분 후, 침전물이 형성되었고, 반응물을 실온에서 밤새 두었다. 물/HOAc (3000 ml/250 ml)를 첨가하고, 생성물을 헥산으로 4회 추출하고, 합한 유기 상을 물 (600 ml)로 세척하고, 이어서 포화 NaHCO_3 (400 ml) 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산/TBME 1/0 → 0/1)를 통해 정제하여 황색 오일로서 목적하는 생성물 (777 g; 68%)을 수득하였다.

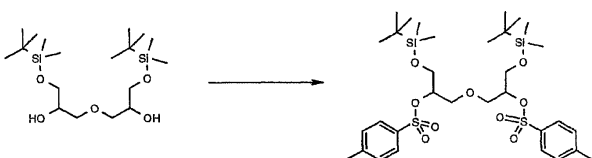
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6), δ (ppm): 0.04(s, 12H); 0.87(s, 18H); 3.28-3.33(m, 2H); 3.38-3.43(m, 2H); 3.48-3.52(m, 4H); 3.54-3.60(m, 2H); 4.65(d, 2H).

MS (m/z) ES-: 393 (MH⁻).

<1104>

<1105>

b) 1-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-3-[3-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-2-톨릴술폰닐옥시프로폭시]프로판-2-일-톨루엔술포네이트



<1106>

<1107>

p-톨루엔술폰일 클로라이드 (302 g; 1.58 mol)를 CH_2Cl_2 (390 ml) 중 1-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-3-[3-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-2-히드록시프로폭시]프로판-2-올 (260 g; 0.66 mol)의 용액에 첨가하였다. NEt_3 (220 ml; 1.58 mol) 및 DMAP (8.1 g; 66 mmol)를 교반 및 냉각시키면서 첨가하고, 온도를 33°C 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 유지하고, NEt_3 (160 ml)을 첨가하고, 혼합물을 회전식 증발기 상에서 가열하며 CH_2Cl_2 를 1시간에 걸쳐 천천히 증발시켰다. TBME (1000 ml)를 첨가하고, 유기 상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 갈색 오일로서 표제 화합물 (480.0 g; 100%)을 제 공하였다.

<1108> c) 시스- 및 트랜스-3,5-비스-(tert-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-4-(4-플루오로벤질)-모르폴린 (1:1)

<1109>

<1110> 디글림 (600 ml) 중 1-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-3-[3-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-2-톨릴술포닐옥시프로폭시]프로프-2-일-톨루엔술포네이트 (405 g; 0.576 mol) 및 4-플루오로벤질아민 (262 ml; 2.3 mol)을 2.5시간 동안 170℃로 가열하였다. TBME (1000 ml)를 첨가하고, 침전된 술포네이트 염으로부터 여과하였다. 모액을 건조 상태로 증발시키고, 헥산 (2000 ml) 중에 넣고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 증발시키는 동안 최종적으로 침전된 추가의 술포네이트 염으로부터 여과하였다. 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산)를 통해 정제하여 점성의 황색 오일로서 표제 화합물 (167.2 g; 60%)을 얻었다.

<1111>

<1112> d) 시스- 및 트랜스-3,5-비스-(히드록시메틸)-4-(4-플루오로벤질)-모르폴린 (1:1)

<1113>

<1114> 시스- 및 트랜스-3,5-비스-(tert-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-4-(4-플루오로벤질)-모르폴린 (1:1) (8.9 g; 18.4 mmol)을 2 N HCl (10 ml) 및 EtOH (40 ml) 중에 용해시키고, 30분 동안 70℃로 가열하였다. EtOH를 증발시키고, 물 (50 ml) 및 2 N HCl (10 ml)을 첨가하고, 수성 상을 TBME로 2회 세척하였다. pH가 대략 10이 될 때까지 Na₂CO₃을 수성 상에 첨가한 다음, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 연황색 오일로서 표제 생성물 (4.5 g; 96%)을 얻었다.

<1115>

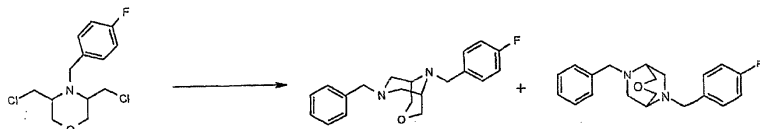
<1116> e) 시스-3,5-비스-(클로로메틸)-4-(4-플루오로벤질)-모르폴린

<1117>

<1118> 티오닐 클로라이드 (301 ml; 4.15 mol)를 20℃로 냉각시키면서 DMF (1200 ml)에 첨가하고, DMF (200 ml) 중 시스- 및 트랜스-3,5-비스-(히드록시메틸)-4-(4-플루오로벤질)-모르폴린 (1:1) (176.5 g; 0.692 mol)을 교반하고 5 내지 12℃로 냉각시키면서 5분 이내에 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 42℃로 가온하고, Na₂CO₃ (1100 g)을 함유하는 물 (3000 ml) 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 갈색 오일로서 목적하는 생성물 (시스/트랜스가 대략 1:1) (195 g; 97%)을 얻었다. 상기 혼합물을 다음 단계에 사용하였다. 단지 시스-해당물이 벤질아민과 고리화될 수 있는 반면, 트랜스-해당물은 승온시 분해된다. 상기 갈색 오일의 샘플을 크로마토그래프 (SiO₂, TBME/헥산 5/95 → 20/80)하여 점성의 황색 오일로서 순수 시스-해당물 (680 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.71-2.78 (m, 2H); 3.55-3.62 (m, 4H); 3.70-3.75 (m, 4H); 3.95 (s, 2H); 7.13 (t, 2H); 7.39 (dd, 2H).
MS (m/z) ES+: 291 (M⁺, 40); 242 (60); 109 (100).

f) 7-벤질-9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난 및 6-벤질-8-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-6,8-디아자-비시클로[3.2.2]노난



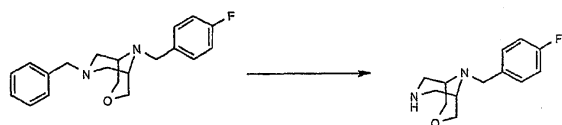
시스- 및 트랜스-3,5-비스-(히드록시메틸)-4-(4-플루오로벤질)-모르폴린 (1:1) (86 g; 0.29 mol) 및 벤질아민 (322 ml; 2.9 mol)을 30분 동안 180℃로 가열하였다. 과량의 벤질아민을 회전식 증발기에서 증류제거하고, TBME (2000 ml)를 첨가하고, pH가 8 내지 9가 될 때까지 고체 CO₂를 반응 혼합물 중에 도입하였다. 침전물을 여과제거하고, 모액을 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 2/98 → 4/96)를 통해 정제하였다. 6-벤질-8-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-6,8-디아자-비시클로[3.2.2]노난 및 목적하는 7-벤질-9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난을 황색 오일로서 함께 용리하였다 (45 g; 47%). 혼합물을 헥산 (100 ml)과 합하고, 밤새 두어 순수 목적하는 7-벤질-9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난 결정 (28 g; 29%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.52-2.68 (m, 6H); 3.43 (s, 2H); 3.65 (t, 2H); 3.87 (bd, 2H); 3.91 (s, 2H); 7.11 (t, 2H); 7.20 (bt, 1H); 7.28-7.40 (m, 6H).
MS (m/z) ES+: 327 (MH⁺).

상기 모액을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 1/0/0 → 98/2/0.6)를 통해 정제하여 황색 오일로서 이성질체 6-벤질-8-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-6,8-디아자-비시클로[3.2.2]노난 (2.8 g; 2.9%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.80-2.90 (m, 4H); 3.00-3.08 (m, 2H); 3.63(dd, 2H); 3.73-3.82 (m, 4H); 3.90 (bd, 2H); 7.11 (t, 2H); 7.21 (t, 1H); 7.27-7.39 (m, 6H).
MS (m/z) ES+: 327 (MH⁺).

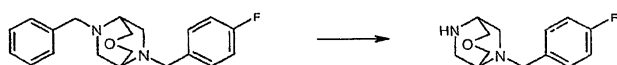
g) 9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난 BL6010



EtOAc (300 ml) 및 HOAc (8 ml) 중 7-벤질-9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난 (20 g; 61 mmol)을 20분 동안 Pd/C 상에서 수소화시키고, 여과하고, 용매를 증발시키고, 생성된 아세테이트 염을 EtOAc (40 ml) 중에 용해시키고, TBME (40 ml)를 첨가하여 냉각시키면서 결정화시켰다 (13.4 g; 74%).

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.26(s, 2H); 2.81(d, 2H); 3.17(d, 2H); 3.79(d, 2H); 3.95(s, 2H); 4.00(d, 2H); 7.13(t, 2H); 7.40(dd, 2H). (유리 염기)
MS (m/z) ES+: 237.1(MH⁺, 100).

h) 6-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-6,8-디아자-비시클로[3.2.2]노난



EtOAc (150 ml) 및 HOAc (0.5 ml) 중 6-벤질-8-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-6,8-디아자-비시클로[3.2.2]노난 (1 g; 3.06 mmol)을 2시간 동안 Pd/C 상에서 수소화시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시키고, 물 중에 넣고, TBME로 세척하였다. 고체 K₂CO₃을 첨가하여 pH가 대략 10이 되도록 수성 상을 조정하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 연황색 오일로서 표적

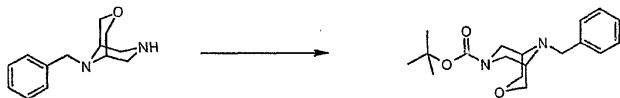
화합물 (538 mg; 74%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.75-2.90 (m, 3H); 3.00 (d, 2H); 3.20 (dd, 1H); 3.60 (dd, 2H); 3.70-3.80 (m, 3H); 3.93 (dd, 1H); 7.11 (t, 2H); 7.37 (dd, 2H).
MS (m/z) ES⁺: 237 (MH⁺).

<1133>

<1134>

i) 9-벤질-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<1135>

<1136>

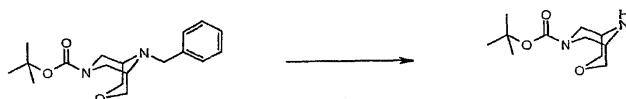
TBME (50 ml) 중 9-벤질-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난 (1.08 g; 4.9 mmol)을 실온에서 1시간 동안 TBME (4 ml) 중 (BOC)₂O (1.1 g; 5.0 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 크로마토그래피 (TBME/헥산 2/8 → 3/7)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (1.45 g; 92%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.39(s, 9H); 2.50(s, 2H); 3.26(d, 1H); 3.44(d, 1H); 3.69(dd, 2H); 3.75(d, 2H); 3.82(d, 2H); 3.92(s, 2H); 7.23(t, 1H); 7.32(t, 2H); 7.37(d, 2H).
MS (m/z) ES⁺: 319.2 (MH⁺, 100).

<1137>

<1138>

j) 3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<1139>

<1140>

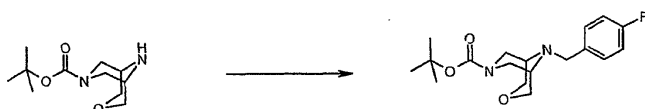
EtOH (150 ml) 중 9-벤질-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg; 0.3 mmol)를 1 atm 및 실온에서 1시간 동안 Pd/C (10%; 250 mg) 상에서 수소화시켰다. 여과하고 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 (TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/0.5 → 90/10/2)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (53 mg; 74%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.38(s, 9H); 2.64(bd, 2H); 3.03 (bd, 1H); 3.17(bd, 1H); 3.71(m, 4H); 3.92(d, 1H); 3.99(d, 1H); 6.67(bs, 0.5H); 7.27(bs, 0.5H).
MS (m/z) ES⁺: 229.1 (MH⁺, 100).

<1141>

<1142>

k) 9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7-카르복실산 tert-부틸 에스테르



<1143>

<1144>

EtOH (4 ml) 중 3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (97 mg; 0.4 mmol)를 4-플루오로벤질클로라이드 (0.051 ml; 0.4 mmol) 및 NaHCO₃ (179 mg; 2.1 mmol)과 합하고, 1.5시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, TBME 중에 넣고, 여과하고, 크로마토그래피 (TBME/헥산 2/8 → 3/7)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (95 mg; 67%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.40(s, 9H); 2.50(s, 2H); 3.28(d, 1H); 3.42(d, 1H); 3.68(dd, 2H); 3.73-3.88(m, 4H); 3.91(s, 2H); 7.13(t, 2H); 7.41(dd, 2H).
MS (m/z) ES⁺: 337.2 (MH⁺, 100).

<1145>

<1146>

l) 9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난



<1147>

<1148>

9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (90 mg; 0.26 mmol)를 EtOH (4 ml) 중에 용해시키고, 5분 동안 농축된 HCl (6 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2 N NaOH/

염수 상에 주입하고, TBME/THF (1:1)로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, K₂CO₃ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 황색 수지로서 표제 화합물 (78 mg; 88%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.26(s, 2H); 2.81(d, 2H); 3.17(d, 2H); 3.79(d, 2H); 3.95(s, 2H); 4.00(d, 2H); 7.13(t, 2H); 7.40(dd, 2H).

MS (m/z) ES+: 237.1(MH⁺, 100).

m) 2-클로로-1-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-에타논

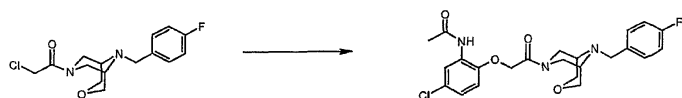


CH₂Cl₂ (4 ml) 중 9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논 (실시예 103g 또는 실시예 1031) (75 mg; 0.26 mmol)을 5분 동안 클로로아세틸클로라이드 (0.022 ml; 0.26 mmol)로 처리하고, 2 N Na₂CO₃ 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 폼으로서 표제 화합물 (93 mg; 100%)을 수득하였고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.60(s, 2H); 3.22(d, 1H); 3.62(d, 1H); 3.69(s, 2H); 3.80(d, 2H); 3.87(d, 1H); 3.93(s, 2H); 4.16(d, 1H); 4.30(d, 1H); 4.43(d, 1H); 7.15(t, 2H); 7.43(dd, 2H).

MS (m/z) ES+: 313.1(MH⁺, 30).

n) N-(5-클로로-2-{2-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-2-옥소에톡시}-페닐)-아세트아미드



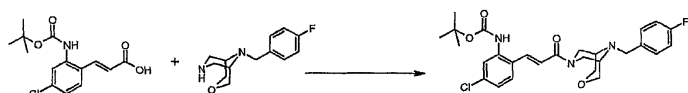
2-클로로-1-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-에타논 (90 mg; 0.29 mmol)을 실시예 102f에 기술된 바와 같이 N-(5-클로로-2-히드록시페닐)-아세트아미드와 반응시켜 무색 폼으로서 표제 화합물 (83 mg; 62%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.12(s, 3H); 3.22(d, 1H); 3.66(m, 4H); 3.78-3.90(m, 4H); 3.95(s, 2H); 4.20(d, 1H); 4.87(d, 1H); 5.00(d, 1H); 6.97-7.07(m, 2H); 7.16(t, 2H); 7.42(dd, 2H); 8.15(bs, 1H); 9.68(s, 1H).

MS (m/z) ES+: 462.2(MH⁺, 30).

실시예 104: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-아세트아미드

a) (E)-(5-클로로-2-{3-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르

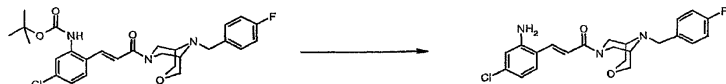


9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논 (실시예 103g 또는 실시예 1031) (100 mg; 0.44 mmol) 및 (E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 (실시예 1b) (133 mg; 0.44 mmol)을 CH₂Cl₂ (4 ml) 중에서 합하고, 실온에서 밤새 EDCI.HCl (85 mg; 0.4 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 SiO₂ 컬럼 상에 주입하고, 크로마토그래프 (아세톤/헥산 3/7)하여 무색 폼으로서 표제 화합물 (167 mg; 73%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.48(s, 9H); 2.64(bd, 2H); 3.28(bd, 2H); 3.65-3.78(m, 2H); 3.83(m, 2H); 3.97(s, 2H); 4.20(d, 1H); 4.36(d, 1H); 7.13-7.20(m, 3H); 7.25(dd, 1H); 7.46(m, 3H); 7.63(d, 1H); 7.88(d, 1H); 9.25(s, 1H).

MS (m/z) ES+: 516.1 (MH⁺, 30).

b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-프로페논



(E)-(5-클로로-2-{3-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (40 mg; 0.08 mmol)를 EtOH (1 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 2분 동안 농축된 HCl (1 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 폼으로서 표제 화합물 (24 mg; 75%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.65(bd, 2H); 3.30(m, 2H); 3.70(bt, 2H); 3.82(m, 2H); 3.98(s, 2H); 4.13(d, 1H); 4.34(d, 1H); 5.72(s, 2H, NH₂); 6.55(dd, 1H); 6.73(d, 1H); 7.00(d, 1H); 7.17(t, 2H); 7.45(dd, 2H); 7.53(d, 1H); 7.62(d, 1H).

MS (m/z) ES+: 416.1 (MH⁺, 50).

c) (E)-N-(5-클로로-2-{3-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-아세트아미드



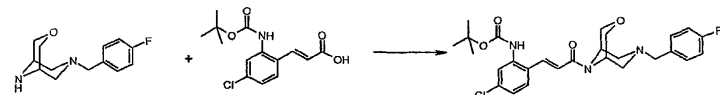
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-프로페논 (30 mg; 0.07 mmol)을 아세트클로라이드와 반응시키고, 실시예 1f에 기술된 바와 같이 후처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (13 mg; 41%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.08(s, 3H); 2.63(bd, 2H); 3.68(bt, 2H); 3.81(m, 4H); 3.95(s, 2H); 4.13(d, 1H); 4.32(d, 1H); 7.13-7.32(m, 4H); 7.43(m, 2H); 7.55(s, 1H); 7.58(d, 1H); 7.88(d, 1H); 9.90(s, 1H).

MS (m/z) ES+: 458.2(MH⁺, 50).

실시예 105: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-아세트아미드

a) (E)-(5-클로로-2-{3-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르



CH₂Cl₂ (4 ml) 중 3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 102d) (154 mg; 0.65 mmol) 및 (E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 (실시예 1b) (193 mg; 0.65 mmol)을 EDCI.HCl과 합하고, 밤새 실온에서 유지하고, 실리카 겔 컬럼 상에 주입하고, 크로마토그래프 (아세톤/헥산 2/8)하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (286 mg; 85%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.48(s, 9H); 2.28(d, 1H); 2.37(d, 1H); 2.98(bt, 2H); 3.45(dd, 2H); 3.62(bd, 1H); 3.68(bd, 1H); 3.88(d, 2H); 4.45(bd, 2H); 7.13-7.22(m, 3H); 7.26(dd, 1H); 7.39(dd, 2H); 7.47(s, 1H); 7.22(d, 1H); 7.90(d, 1H); 9.25(s, 1H).
MS (m/z) ES+: 516.1(MH⁺, 100).

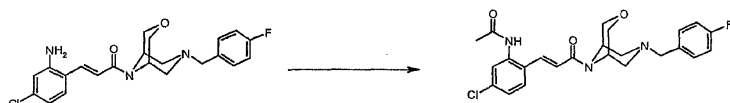
b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논



(E)-(5-클로로-2-{3-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (280 mg; 0.54 mmol)를 EtOH (2 ml) 중에 용해시키고, 농축된 HCl (2 ml)로 처리하고, 2분 동안 실온에서 유지하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 폼으로서 표제 화합물 (229 mg; 100%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.27(d, 1H); 2.35(d, 1H); 2.97(dd, 2H); 3.43(dd, 2H); 3.63(d, 1H); 3.69(d, 1H); 3.88(dd, 2H); 4.38(s, 1H); 4.45(s, 1H); 5.78(s, 2H, NH₂); 6.54(dd, 1H); 6.73(d, 1H); 6.98(d, 1H); 7.17(t, 2H); 7.40(dd, 2H); 7.56(d, 1H); 7.71 (d, 1H).
MS (m/z) ES+: 416.1(MH⁺, 100).

c) (E)-N-(5-클로로-2-{3-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-아세트아미드



(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (280 mg; 0.5 mmol)을 아세트알클로라이드와 반응시키고, 실시예 1f에 기술된 바와 같이 후처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (20 mg; 36%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.21(s, 3H); 2.28(d, 1H); 2.37(d, 1H); 2.98(t, 2H); 3.43(dd, 2H); 3.63(d, 1H); 3.68(d, 1H); 3.88(d, 2H); 4.45(bd, 2H); 7.15-7.22(m, 3H); 7.30(dd, 1H); 7.40(dd, 2H); 7.58(d, 1H); 7.71(d, 1H); 7.94(d, 1H); 9.93(s, 1H).
MS (m/z) ES+: 458.2 (MH⁺, 100).

실시예 106: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-우레아

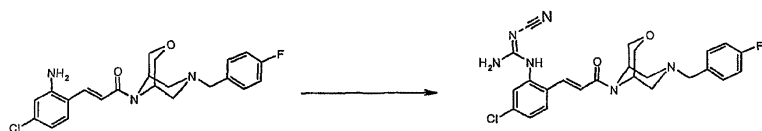


(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (실시예 105b) (50 mg; 0.12 mmol)을 NaOCN과 반응시키고, 실시예 4에 기술된 바와 같이 후처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (23 mg; 43%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.28(d, 1H); 2.38(d, 1H); 2.97(dd, 2H); 3.43(dd, 2H); 3.63(d, 1H); 3.66(d, 1H); 3.88(d, 2H); 4.45 (m, 2H); 6.28(s, 2H, NH₂); 7.07(dd, 1H); 7.13-7.21(m, 3H); 7.49(dd, 2H); 7.73(d, 1H); 7.78(d, 1H); 7.97(d, 1H); 8.43(s, 1H).
MS (m/z) ES+: 459.2 (MH⁺, 100).

실시예 107: (E)-N-(5-클로로-2-{3-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-아세트아미드

로페닐}-페닐)-N'시아노구아니딘



<1189>

<1190>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (실시예 105b) (50 mg; 0.12 mmol)을 실시예 2에 기술된 바와 같이 $\text{NaN}(\text{CN})_2$ 와 반응시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 (15 mg; 26%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6), δ (ppm): 2.25(d, 1H); 2.33(d, 1H); 2.96(bt, 2H); 3.41(d, 2H); 3.60(d, 1H); 3.67(d, 1H); 3.85(d, 2H); 4.42(m, 2H); 7.17(t, 2H); 7.23(d, 1H); 7.32-7.42(m, 3H); 7.47(s, 1H); 7.60(d, 1H); 7.94(d, 1H); 9.00(s, 1H).

<1191>

MS (m/z) ES^+ : 483.1(MH^+ , 100).

<1192>

실시예 108: (E)-(5-클로로-2-{3-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소프로페닐}-페닐)-우레아



<1193>

<1194>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-프로페논 (실시예 104b) (30 mg; 0.07 mmol)을 NaOCN 과 반응시키고, 실시예 4에 기술된 바와 같이 후처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (35 mg; 37%)을 수득하였다.

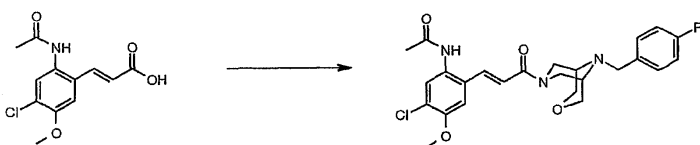
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6), δ (ppm): 2.63(d, 2H); 3.30(d, 2H); 3.67-3.76(m, 2H); 3.82(m, 2H); 3.98(s, 2H); 4.17(d, 1H); 4.37(d, 1H); 6.25(s, 2H); 7.07(dd, 1H); 7.13-7.21(m, 3H); 7.45(dd, 2H); 7.67(d, 1H); 7.77(d, 1H); 7.99(d, 1H); 8.41(s, 1H).

<1195>

MS (m/z) ES^+ : 459.2(MH^+ , 100).

<1196>

실시예 109: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[9-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소프로페닐}-4-메톡시페닐)-아세트아미드



<1197>

<1198>

(E)-3-(2-아세트아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 23e) 및 9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난 (실시예 103g 또는 1031)을 실시예 55f에 따라 커플링시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 아세톤/헥산 3/7 $\rightarrow$ 8/2)를 통해 정제하고, 아세톤/TBME로부터 결정화시켜 표제 화합물 (98 mg; 54%)을 수득하였다.

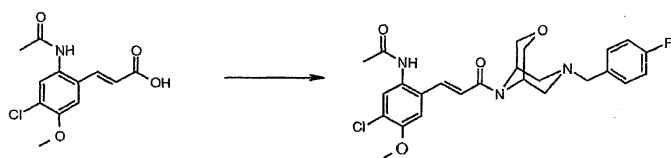
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6), δ (ppm): 2.05 (s, 3H); 2.65 (bs, 2H); 3.28 (bd, 1H); 3.56-3.87 (m, 5H); 3.93 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 4.15 (d, 1H); 4.34 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.23 (d, 1H); 7.39-7.47 (m, 4H); 7.55 (d, 1H); 9.72 (s, 1H).

<1199>

MS (m/z) ES^+ : 488 (MH^+).

<1200>

실시예 111: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-4-메톡시페닐)-아세트아미드



<1201>

<1202>

(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 23e) 및 7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난 (실시예 102d)을 실시예 55f에 기술된 조건에 따라 커플링시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 4/6 → 6/4)를 통해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였고, TBME로부터 결정화시켜 황색 품으로서 표제 화합물 (93 mg; 61%)을 생성하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.04 (s, 3H); 2.28 (d, 1H); 2.38 (d, 1H); 2.95 (d, 1H); 3.02 (d, 1H); 3.43 (q, 2H); 3.63 (d, 1H); 3.70 (d, 1H); 3.88 (d, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.43 (bd, 2H); 7.10-7.22 (m, 3H); 7.35 (dd, 2H); 7.43 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 9.72 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 488.1 (MH⁺).

<1203>

<1204>

실시예 112: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-4-메톡시페닐)-메탄술폰아미드



<1205>

<1206>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (실시예 23d에 기술된 조건에 따라 커플링된 실시예 23c 및 실시예 102d로부터 획득함)을 실시예 70a에 기술된 바와 같이 메탄술폰닐 클로라이드로 처리하고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 4/6 → 1/1)를 통해 정제하고, EtOH/TBME/헥산으로부터 결정화시켜 표제 생성물 (89 mg; 54%)을 수득하였다.

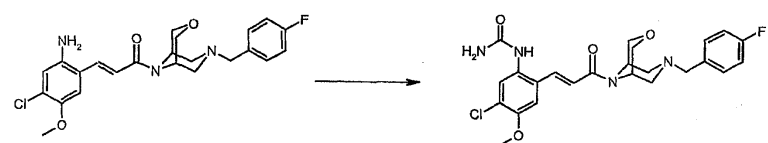
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.28 (d, 1H); 2.38 (d, 1H); 2.95 (d, 1H); 2.97 (s, 3H); 3.02 (d, 1H); 3.43 (q, 2H); 3.63 (d, 1H); 3.70 (d, 1H); 3.88 (d, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.43 (bd, 2H); 7.10-7.22 (m, 3H); 7.35 (dd, 2H); 7.43 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 9.72 (s, 1H).

MS (m/z) ES-: 522.1 (MH⁻).

<1207>

<1208>

실시예 113: 5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-4-메톡시-페닐)-우레아



<1209>

<1210>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (실시예 23d에 기술된 조건에 따라 커플링된 실시예 23c 및 실시예 102d로부터 획득함)을 실시예 4에 따라 처리하고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 6/4 → 1/0)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (64 mg; 59%)을 수득하였다.

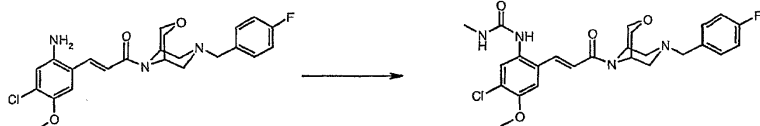
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.28 (d, 1H); 2.39 (d, 1H); 2.96 (d, 1H); 3.00 (d, 1H); 3.43 (q, 2H); 3.63 (d, 1H); 3.70 (d, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.91 (d, 2H); 4.42 (bs, 1H); 4.47 (bs, 1H); 6.03 (s, 2H); 7.11-7.19 (m, 3H); 7.35-7.40 (m, 3H); 7.69 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.18 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 489.2 (MH⁺).

<1211>

<1212>

실시예 114: 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소프로페닐}-4-메톡시-페닐)-3-메틸-우레아



<1213>

<1214>

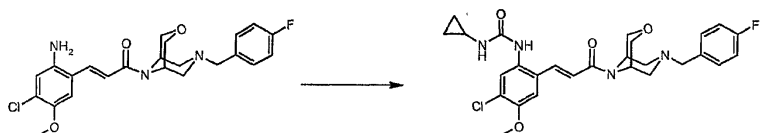
(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (실시예 23d에 기술된 조건에 따라 커플링된 실시예 23c 및 실시예 102d로부터 획득함)을 실시예 23f에 따라 처리하고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 6/4 → 1/0)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (40 mg; 57%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.28 (d, 1H); 2.39 (d, 1H); 2.63 (d, 3H); 2.96 (d, 1H); 3.02 (d, 1H); 3.43 (q, 2H); 3.63 (d, 1H); 3.70 (d, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.91 (d, 2H); 4.42 (bs, 1H); 4.47 (bs, 1H); 6.27 (q, 1H); 7.11-7.19 (m, 3H); 7.35-7.40 (m, 3H); 7.68 (s, 1H); 7.69 (d, 1H); 8.18 (s, 1H).

<1215>

<1216>

실시예 115: 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-3-시클로프로필-우레아



<1217>

<1218>

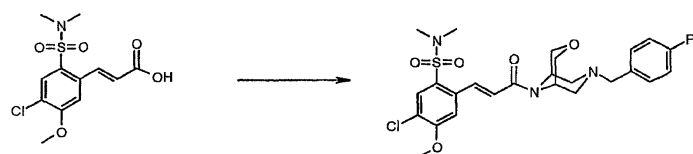
(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (실시예 23d에 기술된 조건에 따라 커플링된 실시예 23c 및 실시예 102d로부터 획득함)을 실시예 23f에 따라 처리하고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 6/4 → 1/0)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (26 mg; 35%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.45 (m, 2H); 0.66 (m, 2H); 2.28 (d, 1H); 2.39 (d, 1H); 2.53 (m, 1H); 2.96 (d, 1H); 3.02 (d, 1H); 3.43 (q, 2H); 3.63 (d, 1H); 3.70 (d, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.91 (d, 2H); 4.42 (bs, 1H); 4.47 (bs, 1H); 6.65 (bd, 1H); 7.11-7.15 (m, 3H); 7.36-7.40 (m, 3H); 7.68 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.02 (s, 1H).

<1219>

<1220>

실시예 116: 5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠술폰아미드



<1221>

<1222>

(E)-3-(4-클로로-2-디메틸술폰아미드-5-메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 30d) 및 7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논 (실시예 102d)을 실시예 30e에 따라 커플링시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 (91 mg; 67%)을 제공하였다.

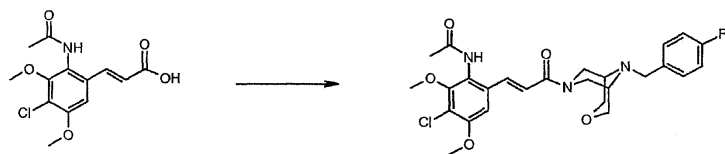
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.28 (d, 1H); 2.37 (d, 1H); 2.68 (s, 6H); 2.96 (d, 1H); 3.00 (d, 1H); 3.43 (dd, 2H); 3.63 (d, 1H); 3.70 (d, 1H); 3.89 (dd, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.38 (bs, 1H); 4.42 (bs, 1H); 7.13 (bt, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.57 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 8.23 (d, 1H).

MS (m/z) ES+:

<1223>

<1224>

실시예 117: N-(3-클로로-6-{(E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-2,4-디메톡시-페닐)-아세트아미드



<1225>

<1226>

9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난 (실시예 103g 또는 1031) 및 (E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 59d)을 실시예 59e에 따라 커플링시키고, 크로마토그래프 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 1/0 → 96/4)한 후에 무색 결정으로서 표제 화합물 (90 mg; 86%)을 획득하였다.

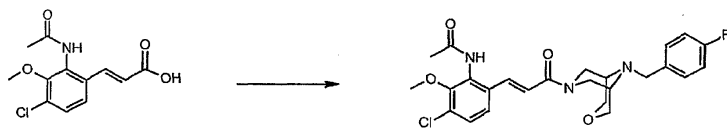
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.05 (s, 3H); 2.62 (bs, 2H); 3.28 (d, 2H); 3.69 (s, 3H); 3.71 (d, 1H); 3.77 (d, 1H); 3.81 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.96 (s, 2H); 4.13 (d, 1H); 4.30 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.38-7.45 (m, 3H); 9.43 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 518.3 (MH⁺).

<1227>

<1228>

실시예 118: N-(3-클로로-6-{(E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-2-메톡시-페닐)-아세트아미드



<1229>

<1230>

(E)-3-(2-아세트아미노-4-클로로-3-메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 59d에 기술된 바와 같이 3-클로로-2-메톡시-페닐아민을 브롬화시키고 이어서 스티레 커플링, 가수분해 및 아실화시켜 획득함) 및 9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난 (실시예 103g 또는 1031)을 실시예 59e에 따라 커플링시키고, 크로마토그래프 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 1/0 → 96/4)한 후에 무색 결정으로서 표제 화합물 (91 mg; 93%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.18 (s, 3H); 2.62 (bd, 2H); 3.29 (bd, 2H); 3.68 (d, 1H); 3.72 (d, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.80 (bs, 2H); 3.94 (s, 2H); 4.15 (d, 1H); 4.32 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.42 (dd, 2H); 7.70 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 9.58 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 488.3 (MH⁺).

<1231>

<1232>

실시예 119: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-메탄술폰아미드



<1233>

<1234>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-프로페논 (실시예 23d에 따라 실시예 23c 및 실시예 103g 또는 실시예 1031을 커플링시켜 획득함)을 실시예 70a에 따라 메탄술폰일 클로라이드로 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (35 mg; 29%)을 수득하였다.

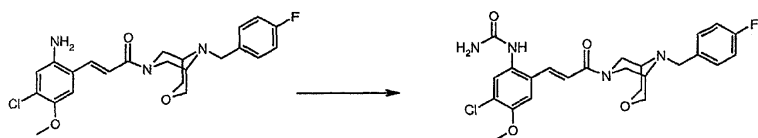
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.63 (bs, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.28 (bd, 2H); 3.69 (d, 1H); 3.73 (bd, 1H); 4.31 (bs, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.96 (s, 2H); 4.16 (d, 1H); 4.32 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.23 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.42 (dd, 2H); 7.51 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 9.43 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 524 (MH⁺).

<1235>

<1236>

실시예 120: (5-클로로-2-{(E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-우레아



<1237>

<1238>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-프로페논 (실시예 23d에 따라 실시예 23c 및 실시예 103g 또는 실시예 103l을 커플링시켜 획득함)을 실시예 4에 따라 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (43 mg; 49%)을 수득하였다.

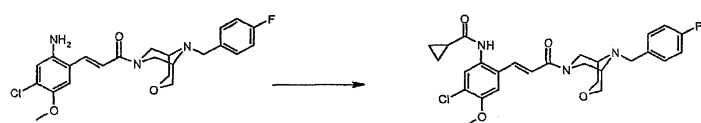
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.65 (bd, 2H); 3.28 (bd, 2H); 3.69 (d, 1H); 3.75 (d, 1H); 3.81 (bs, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 4.15 (d, 1H); 4.35 (d, 1H); 6.02 (s, 2H); 7.13 (t, 2H); 7.19 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.41 (dd, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.18 (s, 1H).

<1239>

MS (m/z) ES⁺: 489 (MH⁺, 100); 446 (30); 279 (75); 237 (40); 210 (40).

<1240>

실시예 121: 시클로프로판카르복실산 (5-클로로-2-{(E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아미드



<1241>

<1242>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-프로페논을 실시예 1f에 따라 시클로프로판 카르복실산 클로라이드로 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (31 mg; 67%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.80 (bd, 4H); 1.82-1.20 (m, 1H); 2.65 (bs, 2H); 3.25 (d, 2H); 3.67 (d, 1H); 3.75 (d, 1H); 3.81 (bs, 2H); 3.92 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 4.15 (d, 1H); 4.33 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.39-7.48 (m, 4H); 7.59 (d, 1H); 9.95 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 514.2 (MH⁺).

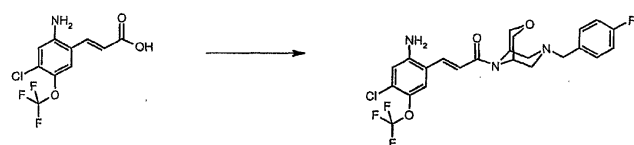
<1243>

<1244>

실시예 122: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드

<1245>

a) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논



<1246>

<1247>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 35c)을 실시예 35d에 기술된 바와 같이 산 클로라이드로 전환시키고, 실시예 35e에 기술된 바와 같이 7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논 (실시예 102d)과 합하였다. 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 → 100/0)를 통해 황색 폼으로서 표제 화합물 (249 mg; 35%)을 획득하였다.

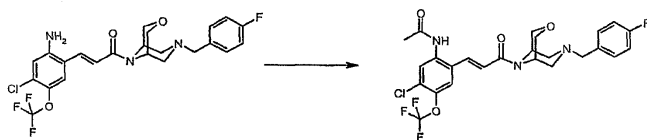
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.25 (bd, 1H); 2.35 (bd, 1H); 2.96 (t, 2H); 3.41 (dd, 2H); 3.60 (d, 1H); 3.67 (d, 1H); 3.88 (dd, 2H); 4.40 (bd, 2H); 5.97 (bs, 2H); 6.84 (s, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.63 (d, 1H); 7.70 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 500 (MH⁺).

<1248>

<1249>

b) N-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드



<1250>

<1251>

상기로부터의 (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논을 실시예 1f에 따라 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (40 mg; 37%)을 획득하였다.

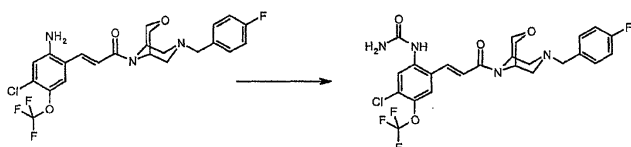
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.10 (s, 3H); 2.26 (d, 1H); 2.37 (d, 1H); 2.97 (dd, 2H); 3.41 (dd, 2H); 3.61 (d, 1H); 3.68 (d, 1H); 3.89 (bt, 2H); 4.43 (bs, 2H); 7.15 (bt, 2H); 7.29 (d, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 10.02 (s, 1H).

<1252>

MS (m/z) ES⁺: 542 (MH⁺).

<1253>

실시예 123: (5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아



<1254>

<1255>

상기로부터의 (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논을 실시예 4에 따라 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (24 mg; 22%)을 획득하였다.

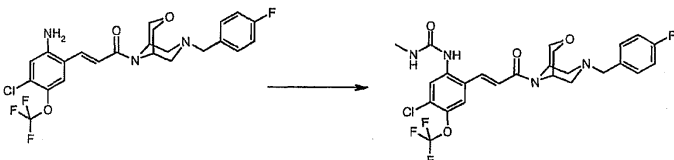
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.28 (d, 1H); 2.37 (d, 1H); 2.97 (bt, 2H); 3.42 (dd, 2H); 3.61 (d, 1H); 3.67 (d, 1H); 3.35-3.92 (m, 2H); 4.42 (bd, 2H); 6.30 (bs, 2H); 7.13 (bt, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.36 (bt, 2H); 7.67 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.54 (s, 1H).

<1256>

MS (m/z) ES⁺: 543 (MH⁺).

<1257>

실시예 124: 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-3-메틸-우레아



<1258>

<1259>

상기로부터의 (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논을 실시예 23f에 따라 처리하고, 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μm, MeCN/물 40/60 → 100/0)를 통해 정제한 후에 무색 결정으로서 표제 화합물 (48 mg; 45%)을 획득하였다.

<1260>

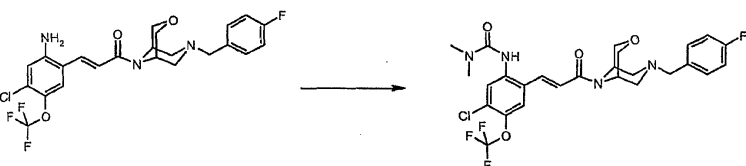
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 실온에서 회전이상질체; 120℃로 가열한 경우 분해됨.

<1261>

MS (m/z) ES⁺: 57 (MH⁺, 100); 500 (60).

<1262>

실시예 125: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-이소부티르아미드



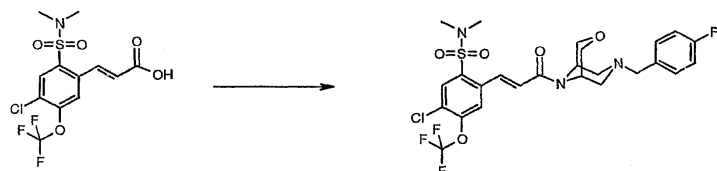
<1263>

<1264> 상기로부터의 (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논을 실시예 29에 따라 처리하고, 크로마토그래피 (엑스테라, RP18, 7 μ m, MeCN/물 40/60 $\rightarrow$ 100/0)를 통해 정제한 후에 무색 결정으로서 표제 화합물 (60 mg; 53%)을 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.25 (d, 1H); 2.36 (d, 1H); 2.93 (s, 6H); 2.94 (d, 1H); 3.00 (d, 1H); 3.41 (dd, 2H); 3.61 (d, 1H); 3.67 (d, 1H); 3.88 (t, 2H); 4.43 (bs, 2H); 7.14 (t, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.56 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.42 (s, 1H).

<1265> MS (m/z) ES⁺: 571 (MH⁺, 70); 500 (100).

<1266> 실시예 126: 5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-N,N-디메틸-4-트리플루오로메톡시-벤젠술폰아미드



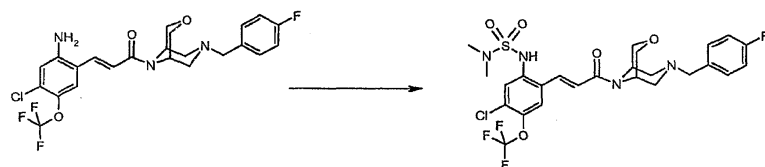
<1267>

<1268> (E)-3-(4-클로로-2-디메틸술폰아미도-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 40c) 및 7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일-3-옥소-프로페닐 (실시예 102d)을 실시예 40d에 따라 커플링시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 (78 mg; 62%)을 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.28 (d, 1H); 2.36 (d, 1H); 2.76 (s, 6H); 2.94 (d, 1H); 2.98 (d, 1H); 3.43 (dd, 2H); 3.62 (d, 1H); 3.68 (d, 1H); 3.88 (t, 2H); 4.40 (bs, 2H); 7.13 (t, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.35 (dd, 2H); 8.03 (s, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.25 (s, 1H).

<1269> MS (m/z) ES⁺: 592 (MH⁺).

<1270> 실시예 127: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-N,N-디메틸술폰아미드



<1271>

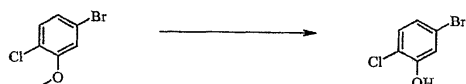
<1272> (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논 (실시예 122a)을 실시예 39에 따라 처리하여 무색 결정으로서 표제 화합물 (93 mg; 75%)을 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.23-2.41 (m, 2H); 2.71 (s, 6H); 2.94-3.07 (m, 2H); 3.40-3.50 (m, 2H); 3.62 (d, 1H); 3.69 (d, 1H); 3.89 (bt, 2H); 4.43 (bs, 2H); 7.14 (bt, 2H); 7.28 (bd, 1H); 7.38 (bs, 2H); 7.57 (bs, 1H); 7.90 (bd, 1H); 8.08 (bs, 1H); 9.95 (bs, 1H).

<1273> MS (m/z) ES⁺: 607 (MH⁺).

<1274> 실시예 128: 1-(5-클로로-4-시클로프로필메톡시-2-{(E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-3-메틸-우레아

<1275> a) 5-브로모-2-클로로페놀



<1276>

<1277> BBr₃ (8.2 ml; 84.9 mmol)을 CH₂Cl₂ (45 ml) 중 5-브로모-2-클로로아니솔 (18.26 g; 82.4 mmol)의 용액에 교반하면서 0 내지 5℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 2 N NaOH/아이스 상에 주입하고, TBME로 2회 세척하였다. 수성 상을 2 N HCl로 산성화시키고, TBME로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을

Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 무색 결정으로서 표제 화합물 (16.35 g; 95%)을 제공하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 6.97 (dd, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 10.65 (bs,

1H, OH).

MS (m/z) ES+: 210 (15); 208 (70, M+); 206 (50); 179 (20); 177 (15); 63 (100).

b) 5-브로모-2-클로로-4-니트로페놀

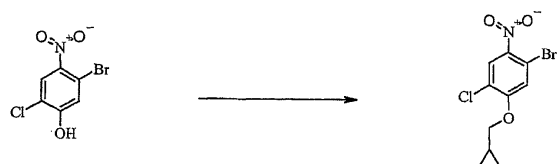


HNO₃ (100%; 3.3 ml; 78.8 mmol)을 CHCl₃ (160 ml) 중 5-브로모-2-클로로페놀 (16.35 g; 78.8 mmol)의 용액에 교반하면서 10분 이내에 0 내지 5℃에서 첨가하였다. 오렌지색의 반응 혼합물을 1시간 동안 0 내지 5℃에서 유지한 다음, 헥산 (400 ml) 상에 주입하고, 0 내지 5℃에서 15분 동안 교반하고, 여과하여 황색 결정으로서 표제 화합물의 제1 배치 (7.0 g; 35%)를 수득하였다. 여과액을 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산/아세톤 4:1)를 통해 정제하여 표제 화합물의 제2 배치 (9.3 g; 47%)를 수득하였다. 총 수율: 16.3 g; 82%.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 7.40 (s, 1H); 8.25 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 253 (90, M+); 251 (80); 223 (100); 221 (80); 179 (60); 177 (50); 62 (85).

c) 1-브로모-4-클로로-5-시클로프로필메톡시-2-니트로벤젠



DMF (125 ml) 중 5-브로모-2-클로로-4-니트로페놀 (5.0 g; 19.8 mmol), Cs₂CO₃ (12.9 g; 39.6 mmol) 및 (브로모메틸)시클로프로판 (2.3 ml; 23.8 mmol)을 3.5시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 25% 수성 NH₄Cl 상에 주입하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산, 헥산/아세톤 9:1)를 통해 정제하여 황색 결정으로서 표제 화합물 (3.8 g; 63%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.38 (m, 2H); 0.62 (m, 2H); 1.26 (m, 1H); 4.08 (d, 2H); 7.57 (s, 1H); 8.25 (s, 1H).

MS (m/z) ES-: 306 (60, MH-); 304 (45); 242 (100).

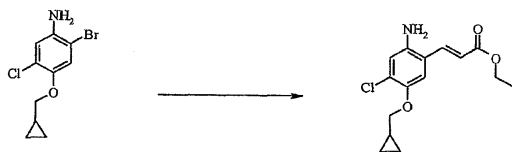
d) 2-브로모-5-클로로-4-시클로프로필메톡시페닐아민



1-브로모-4-클로로-5-시클로프로필메톡시-2-니트로벤젠 (3.8 g; 12.5 mmol)을 EtOH/농축된 HCl (60 ml/20 ml) 중에 용해시키고, SnCl₂ (11.85 g; 62.5 mmol)와 함께 45 내지 50℃에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, TBME로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산/TBME 3:1)를 통해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 (3.08 g; 89%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.30 (m, 2H); 0.54 (m, 2H); 1.15 (m, 1H); 3.75 (d, 2H); 5.05 (s, 2H, NH₂); 6.88 (s, 1H); 7.13 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 277 (45, M+); 275 (35); 223 (100); 221 (80); 78 (60); 55 (100).

e) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-시클로프로필메톡시페닐)-아크릴산 에틸 에스테르



2-브로모-5-클로로-4-시클로프로필메톡시페닐아민 (3.08 g; 11.1 mmol) 및 에틸-(E)-3-트리부틸스탄닐-프로페노에이트 (5.18 g; 13.3 mmol)를 DMF (30 ml) 중에 용해시켰다. DMF (6 ml) 중 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.16 g; 0.22 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤 하에서 90분 동안 140℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산/TBME 3:2)를 통해 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였고, 이를 헥산/TBME로부터 재결정화시켜 황색 결정으로서 표제 화합물 (1.92 g; 58%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.31 (m, 2H); 0.53 (m, 2H); 1.18 (m, 1H); 1.25 (t, 3H); 3.80 (d, 2H); 4.17 (q, 2H); 5.40 (s, 2H, NH₂); 6.47 (d, 1H); 6.78 (s, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.75 (d, 1H).
MS (m/z) ES+: 296 (100, MH+).

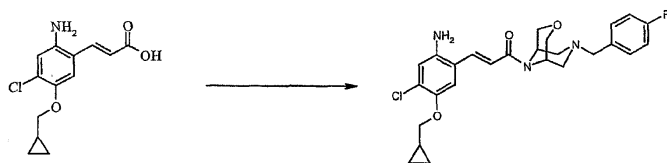
f) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-시클로프로필메톡시-페닐)-아크릴산



EtOH (75 ml) 중에 용해된 (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-시클로프로필메톡시페닐)-아크릴산 에틸 에스테르 (4.9 g; 16.7 mmol), 및 2 N NaOH (12.5 ml)를 1.5시간 동안 50℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 2 N NaOH를 더 첨가하고, 혼합물을 TBME로 2회 세척하였다. 2 N HCl을 첨가하여 수성 상을 산성화시키고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 갈색 고체로서 표제 화합물 (3.5 g; 78%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.30 (m, 2H); 0.54 (m, 2H); 1.12-1.25 (m, 1H); 3.79 (d, 2H); 5.43 (bs, 2H); 6.37 (d, 1H); 6.79 (s, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.69 (d, 1H); 12.15 (bs, 1H).
MS (m/z) ES-: 266 (MH-, 100); 167 (80).

g) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-시클로프로필메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논



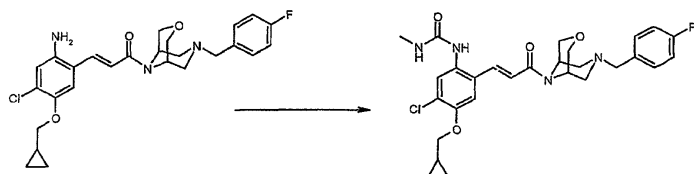
(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-시클로프로필메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 128f) 및 7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일-프로페논 (실시예 102d)을 실시예 23d에 따라 커플링시켜 황색 폼으로서 표제 화합물 (319 mg; 86%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.30 (m, 2H); 0.54 (m, 2H); 1.12-1.25 (m, 1H); 2.25 (d, 1H); 2.35 (d, 1H); 2.93 (d, 1H); 2.98 (d, 1H); 3.41 (dd, 2H); 3.60 (d, 1H); 3.65 (d, 1H); 3.78 (d, 2H); 3.87 (d, 2H); 4.35 (bs, 1H); 4.42 (bs, 1H); 5.27 (bs, 2H); 6.74 (d, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.66 (d, 1H); MS (m/z) ES⁺: 486 (MH⁺).

<1302>

<1303>

h) 1-(5-클로로-4-시클로프로필메톡시-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-3-메틸-우레아



<1304>

<1305>

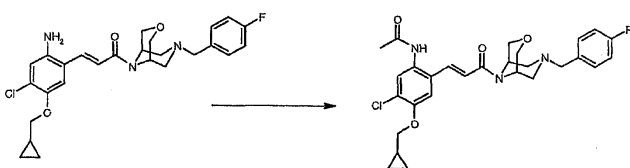
(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-시클로프로필메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논을 실시예 7에 따라 처리하여 회백색 결정으로서 표제 화합물 (43 mg; 51%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.35 (m, 2H); 0.60 (m, 2H); 1.20-1.30 (m, 1H); 2.26 (bd, 1H); 2.37 (bd, 1H); 2.62 (d, 3H); 2.95 (d, 1H); 3.00 (d, 1H); 3.42 (dd, 2H); 3.52 (d, 1H); 3.68 (d, 1H); 3.88 (t, 2H); 3.95 (d, 2H); 4.41 (d, 2H); 6.28 (q, 1H); 7.09-7.18 (m, 3H); 7.36 (m, 3H); 7.56 (s, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.13 (s, 1H). MS (m/z) ES⁺: 543 (MH⁺).

<1306>

<1307>

실시예 129: N-(5-클로로-4-시클로프로필메톡시-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드



<1308>

<1309>

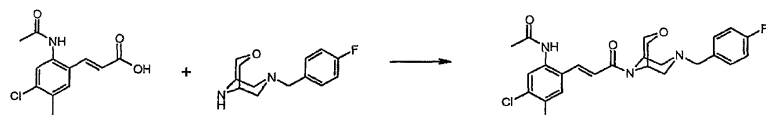
(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-시클로프로필메톡시-페닐)-1-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논을 실시예 1f에 따라 처리하고, 크로마토그래프 (SiO₂, 아세톤/헥산 1:1)한 후에 무색 결정으로서 표제 화합물 (44 mg; 67%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 0.36 (m, 2H); 0.60 (m, 2H); 1.20-1.30 (m, 1H); 2.04 (s, 3H); 2.27 (d, 1H); 2.37 (d, 1H); 2.95 (d, 1H); 3.00 (d, 1H); 2.93 (dd, 2H); 3.62 (d, 2H); 3.68 (d, 1H); 3.89 (t, 2H); 3.98 (d, 2H); 4.42 (d, 2H); 7.15 (t, 3H); 7.37 (dd, 2H); 7.42 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 9.70 (s, 1H). MS (m/z) ES⁺: 528 (MH⁺).

<1310>

<1311>

실시예 130: N-(5-클로로-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메틸-페닐)-아세트아미드



<1312>

<1313>

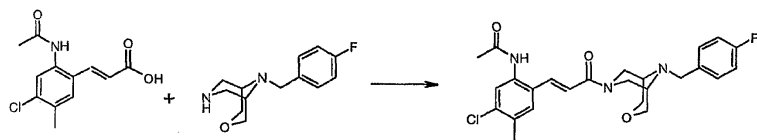
(E)-3-(2-아세트아미노-4-클로로-5-메틸-페닐)-아크릴산 (실시예 23e에 따라 아실화된 실시예 41c로부터 획득함) 및 7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난 (실시예 102d)을 실시예 59e에 따라 커플링시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 3/7 → 4/6)를 통해 정제한 후에 연황색 폼으로서 표제 화합물 (105 mg; 80%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.07 (s, 3H); 2.28 (d, 1H); 2.32 (s, 3H); 2.36 (d, 1H); 2.97 (bt, 2H); 3.42 (dd, 2H); 3.61 (d, 1H); 3.68 (d, 1H); 3.88 (m, 2H); 4.40 (bd, 2H); 7.10-7.18 (m, 3H); 7.37 (dd, 2H); 7.50 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 9.80 (s, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 472.2 (MH⁺).

<1314>

<1315>

실시예 131: N-(5-클로로-2-((E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메틸-페닐)-아세트아미드



<1316>

<1317>

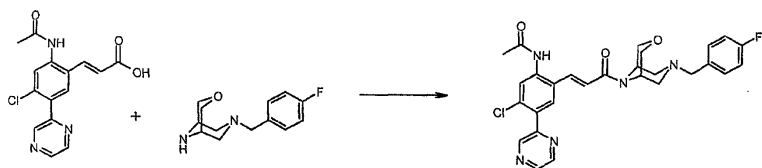
(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-메틸-페닐)-아크릴산 (실시예 23e에 따라 아실화된 실시예 41c로부터 획득함) 및 9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난 (실시예 103g 또는 1031)을 실시예 59e에 따라 커플링시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 4/6 → 1/1)를 통해 정제한 후에 연황색 폼으로서 표제 화합물 (59 mg; 45%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.06 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 2.62 (bs, 2H); 3.28 (m, 2H); 3.67 (d, 1H); 3.73 (bd, 1H); 3.82 (bs, 2H); 3.95 (s, 2H); 4.15 (d, 1H); 4.32 (d, 1H); 7.11-7.20 (m, 3H); 7.42 (dd, 2H); 7.49 (s, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 9.78 (s, 1H).
MS (m/z) ES⁻: 470.2 (MH⁻).

<1318>

<1319>

실시예 132: N-(5-클로로-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피라진-2-일-페닐)-아세트아미드



<1320>

<1321>

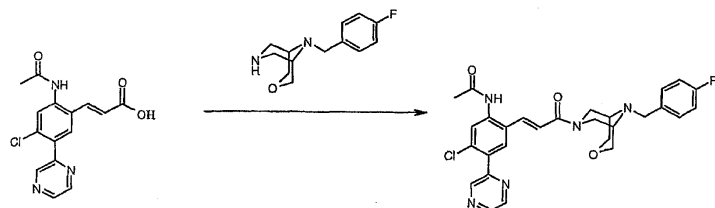
(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-피라진-2-일-페닐)-아크릴산 (실시예 55e) 및 7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난 (실시예 102d)을 실시예 55f에 따라 커플링시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/TBME 20/80)를 통해 정제한 후에 황색 결정으로서 표제 화합물 (77 mg; 70%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.13 (s, 3H); 2.25 (d, 1H); 2.32 (d, 1H); 2.95 (d, 2H); 3.40 (dd, 2H); 3.62 (bt, 2H); 3.86 (bt, 2H); 4.43 (bd, 2H); 7.11 (t, 2H); 7.25 (d, 1H); 7.35 (dd, 2H); 7.75 (d, 1H); 7.29 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.68 (d, 1H); 8.78 (m, 1H); 8.92 (d, 1H); 10.03 (s, 1H).

<1322>

<1323>

실시예 133: N-(5-클로로-2-((E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피라진-2-일-페닐)-아세트아미드



<1324>

<1325>

(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-피라진-2-일-페닐)-아크릴산 (실시예 55e) 및 9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난 (실시예 103g 또는 1031)을 실시예 55f에 따라 커플링시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/에틸 아세테이트 20/80)를 통해 정제한 후에 황색 폼으로서 표제 화합물 (76 mg; 69%)을 수득하였다.

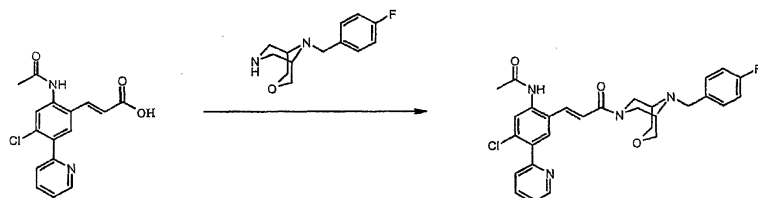
였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.08 (s, 3H); 2.58 (bs, 1H); 2.53 (bs, 1H); 3.20-3.30 (m, 2H); 3.63-3.71 (m, 2H); 3.75-3.83 (m, 2H); 3.93 (s, 2H); 4.13 (d, 1H); 4.32 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.27 (d, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.68 (d, 1H); 8.78 (m, 1H); 8.92 (s, 1H). 10.03 (bs, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 536 (MH⁺).

<1326>

<1327>

실시예 134: N-(5-클로로-2-((E)-3-[9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피리딘-2-일-페닐)-아세트아미드



<1328>

<1329>

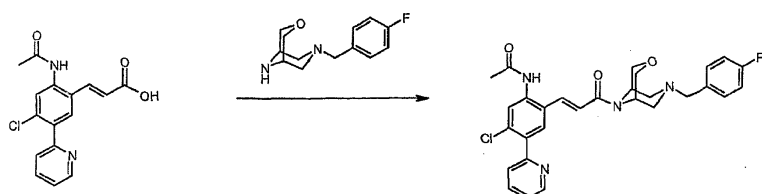
(E)-3-(2-아세트아미노-4-클로로-5-피리딘-2-일-페닐)-아크릴산 (3-클로로-4-요오도아닐린 및 2-(트리-n-부틸스탄닐)피리딘으로부터 실시예 55e와 유사하게 획득함) 및 9-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난 (실시예 103g 또는 103l)을 실시예 55f에 따라 커플링시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 1/1)를 통해 정제한 후에 무색 폼으로서 표제 화합물 (86 mg; 73%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.11 (s, 3H); 2.62 (bd, 2H); 3.23 (m, 2H); 3.69 (m, 2H); 3.78 (bd, 2H); 3.92 (s, 2H); 4.15 (d, 1H); 4.30 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.25 (d, 1H); 7.40 (m, 3H); 7.63 (m, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.92 (m, 2H); 7.99 (s, 1H); 8.67 (d, 1H); 9.98 (s, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 535 (MH⁺).

<1330>

<1331>

실시예 135: N-(5-클로로-2-((E)-3-[7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피리딘-2-일-페닐)-아세트아미드



<1332>

<1333>

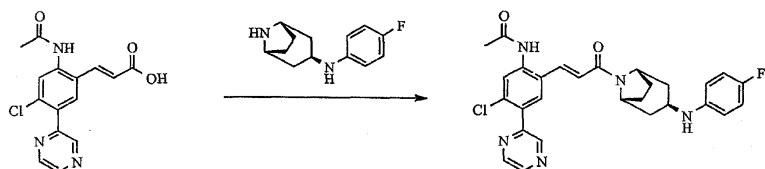
(E)-3-(2-아세트아미노-4-클로로-5-피리딘-2-일-페닐)-아크릴산 (3-클로로-4-요오도아닐린 및 2-(트리-n-부틸스탄닐)피리딘으로부터 실시예 55e와 유사하게 획득함) 및 7-(4-플루오로-벤질)-3-옥사-7,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난 (실시예 102d)을 실시예 55f에 따라 커플링시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 1/1)를 통해 정제한 후에 무색 결정으로서 표제 화합물 (112 mg; 68%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 2.12 (s, 3H); 2.26 (bd, 1H); 2.32 (bd, 1H); 2.94 (bd, 2H); 3.40 (dd, 2H); 3.61 (bt, 2H); 3.83 (t, 2H); 4.41 (bd, 2H); 7.12 (t, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.41 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.90 (dt, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.67 (bd, 1H); 9.97 (bs, 1H).
MS (m/z) ES⁺: 535 (MH⁺).

<1334>

<1335>

실시예 136: N-(5-클로로-2-((E)-3-[(1S,3R,5R)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피라진-2-일-페닐)-아세트아미드



<1336>

<1337>

(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-피라진-2-일-페닐)-아크릴산 (실시예 55e) 및 (1S,3R,5R)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일-(4-플루오로-페닐)-아민 (WO 2004009588에 기술되어 있음)을 실시예 55f에 따라 커플링시키고, 크로마토그래프 (SiO₂, 용리액으로서 에틸 아세테이트)한 후에 무색 폼으로서 표제 화합물 (141 mg; 75%)을 수득하였다.

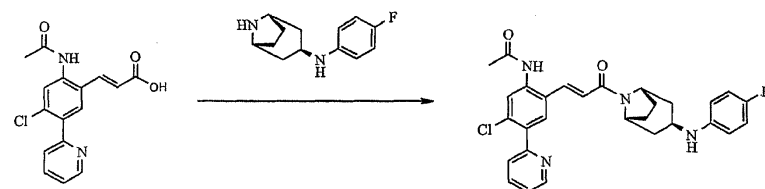
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.74-1.86 (bt, 3H); 1.90-2.03 (m, 2H); 2.09-2.23 (m, 3H); 2.15 (s, 3H); 3.46 (bs, 1H); 4.53 (bs, 1H); 4.70 (bs, 1H); 5.58 (d, 1H); 6.50 (dd, 2H); 6.90 (t, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.70 (d, 1H); 8.78 (dd, 1H); 8.94 (d, 1H); 10.03 (bs, 1H).

MS (m/z) ES+: 520 (MH⁺).

<1338>

<1339>

실시예 137: N-(5-클로로-2-((E)-3-[(1S,3R,5R)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-피리딘-2-일-페닐)-아세트아미드



<1340>

<1341>

(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-피리딘-2-일-페닐)-아크릴산 (3-클로로-4-요오도아닐린 및 2-(트리-n-부틸스 탄닐)피리딘으로부터 실시예 55e와 유사하게 획득함) 및 (1S,3R,5R)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일-(4-플루 오로-페닐)-아민 (WO 2004009588에 기술되어 있음)을 실시예 55f에 따라 커플링시키고, 크로마토그래프 (SiO₂, 아세톤/헥산 2/3)한 후에 갈색 폼으로서 표제 화합물 (59 mg; 36%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.74-1.86 (m, 3H); 1.90-2.03 (m, 2H); 2.09 (s, 3H); 2.08-2.23 (m, 3H); 3.47 (bs, 1H); 4.53 (bs, 1H); 4.70 (bs, 1H); 5.59 (bs, 1H); 6.50 (dd, 2H); 6.98 (t, 2H); 7.13 (d, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.91 (dt, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.70 (bd, 1H); 9.98 (bs, 1H).

MS (m/z) ES+: 519 (MH⁺).

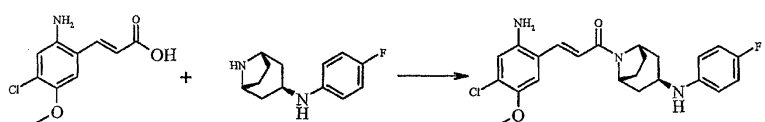
<1342>

<1343>

실시예 138: (5-클로로-2-((E)-3-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-우레아

<1344>

a) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로 [3.2.1]옥트-8-일]-프로페논



<1345>

<1346>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 23c) 및 (1S,3R,5R)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일-(4-플루오로-페닐)-아민 (WO 2004009588에 기술되어 있음)을 실시예 23d에 따라 커플링시켜 황색 고체로서 표제 화합물 (158 mg; 81%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm):

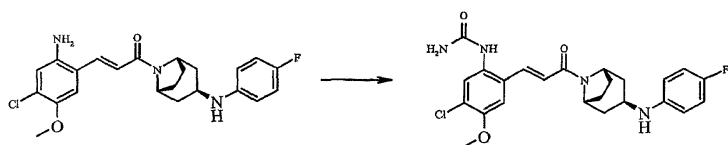
MS (m/z) ES+: 424 (MH⁺).

<1347>

<1348>

b) (5-클로로-2-((E)-3-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프

로페닐}-4-메톡시-페닐)-우레아



<1349>

<1350>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논을 실시예 4에 따라 처리하고, 크로마토그래프 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/0.6)한 후에 무색 결정으로서 표제 화합물 (22 mg; 52%)을 수득하였다.

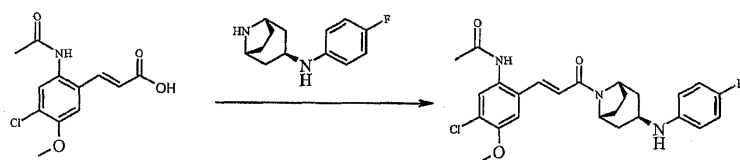
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.75-1.91 (m, 3H); 1.95-2.08 (m, 2H); 2.07-2.30 (m, 3H); 3.48 (bs, 1H); 3.91 (s, 3H); 4.53 (bs, 1H); 4.72 (bs, 1H); 5.61 (d, 1H); 6.03 (s, 2H); 6.52 (dd, 2H); 6.91 (t, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.71 (s, 1H); 8.21 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 473 (MH⁺, 100); 430 (45); 412 (40); 210 (70); 152 (50).

<1351>

<1352>

실시예 139: N-(5-클로로-2-((E)-3-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아세트아미드



<1353>

<1354>

(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 23e) 및 (1S,3R,5R)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일-(4-플루오로-페닐)-아민 (WO 2004009588에 기술되어 있음)을 실시예 59e에 따라 커플링시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/TBME 1/20)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (93 mg; 53%)을 수득하였다.

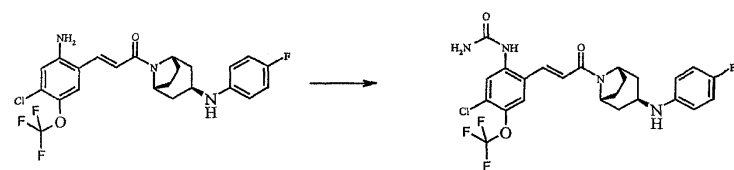
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.77-1.91 (m, 3H); 1.97-2.03 (m, 2H); 2.05 (s, 3H); 2.10-2.28 (m, 3H); 3.48 (bs, 1H); 3.94 (s, 3H); 4.53 (bs, 1H); 4.72 (bs, 1H); 5.60 (bs, 1H); 6.51 (dd, 2H); 6.90 (t, 2H); 7.12 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.61 (d, 1H); 9.72 (bs, 1H).

MS (m/z) ES+: 472 (MH⁺).

<1355>

<1356>

실시예 140: (5-클로로-2-((E)-3-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아



<1357>

<1358>

(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-1-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 [실시예 23d에 따라 커플링된 (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 35c) 및 (1S,3R,5R)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일-(4-플루오로-페닐)-아민으로부터 획득함]을 실시예 4에 따라 처리하고, 크로마토그래프 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/50.6)하고, TBME/헥산으로부터 결정화시킨 후에 표제 화합물 (22 mg; 28%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.77-1.92 (m, 3H); 1.92-2.05 (m, 2H); 2.05-2.28 (m, 3H); 3.49 (bs, 1H); 4.53 (bs, 1H); 4.72 (bs, 1H); 5.60 (bs, 1H); 6.30 (bs, 2H); 6.51 (dd, 2H); 6.89 (t, 2H); 7.16 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.53 (s, 1H).

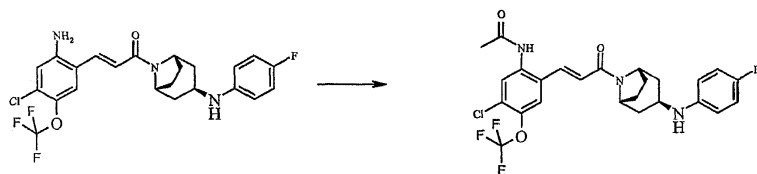
MS (m/z) ES+: 527 (MH⁺).

<1359>

<1360>

실시예 141: N-(5-클로로-2-((E)-3-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-

일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드



<1361>

<1362>

반응을 실시예 1f와 유사하게 수행하고, 표제 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 98/2/0.2)를 통해 정제하여 무색 결정으로서 목적하는 생성물 (40 mg; 62%)을 수득하였다.

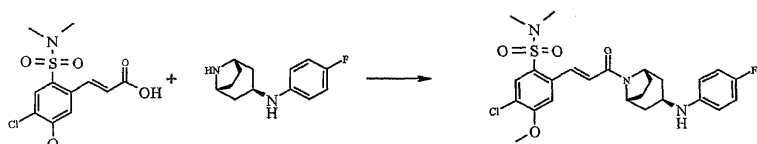
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.76-1.90 (m, 3H); 1.93-2.07 (m, 2H); 2.08-2.28 (m, 3H); 2.11 (s, 3H); 3.47 (bs, 1H); 4.53 (bs, 1H); 4.73 (bs, 1H); 5.60 (bs, 1H); 6.52 (dd, 2H); 6.90 (t, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.11 (bs, 1H); 10.02 (bs, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 526 (MH⁺).

<1363>

<1364>

실시예 142: 5-클로로-2-{(E)-3-[(1R,3R,5S)-3-(4-플루오로-페닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠술폰아미드



<1365>

<1366>

(E)-3-(4-클로로-2-디메틸술폰아미도-5-메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 30d) 및 (1S,3R,5R)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일-(4-플루오로-페닐)-아민 (WO 2004009588에 기술되어 있음)을 실시예 30e에 따라 커플링시키고, 크로마토그래프 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 96/4/0.2)한 후에 무색 결정으로서 표제 화합물 (50 mg; 61%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.75-1.90 (m, 3H); 1.96-2.05 (m, 2H); 2.08-2.28 (m, 3H); 2.68 (s, 6H); 3.51 (bs, 1H); 4.06 (s, 3H); 4.52 (bs, 1H); 4.70 (bs, 1H); 5.60 (d, 1H); 6.52 (d, 2H); 6.90 (t, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 8.23 (d, 1H);

MS (m/z) ES⁺: 522 (MH⁺).

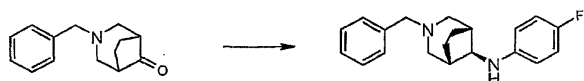
<1367>

<1368>

실시예 143: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,8S)-8-(4-플루오로-페닐아미노)-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아세트아미드

<1369>

a) ((1S,5R,8S)-3-벤질-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-(4-플루오로-페닐)-아민



<1370>

<1371>

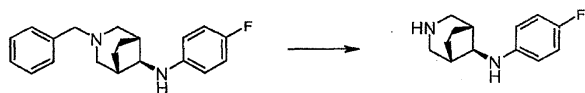
CH₂Cl₂ (10 ml) 중 3-벤질-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-온 (문헌 [J. Med. Chem. (1994), 37, 2831] 참조) (1.00 g; 4.64 mmol), 4-플루오로아닐린 (464 mg; 4.18 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (1.38 g; 6.50 mmol), 및 HOAc (0.345 ml; 6.03 mmol)를 4일 동안 실온에서 유지하였다. 2 N HCl을 반응 혼합물에 첨가하고, CH₂Cl₂로 2회 세척하였다. 수성 상을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 주입하고, CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc/헥산 20/80)를 통해 정제하여 무색 유리로서 표제 화합물 (431 mg; 30%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.69-1.78 (m, 4H); 2.13 (bs, 2H); 2.35 (dd, 2H); 2.54 (d, 2H); 3.23 (dd, 1H); 3.48 (s, 2H); 5.53 (d, 1H); 6.63 (dd, 2H); 6.87 (t, 2H); 7.17 (m, 1H); 7.28-7.35 (m, 4H).

MS (m/z) ES⁺: 311 (MH⁺).

<1372>

<1373> b) (1S,5R,8S)-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일-(4-플루오로-페닐)-아민

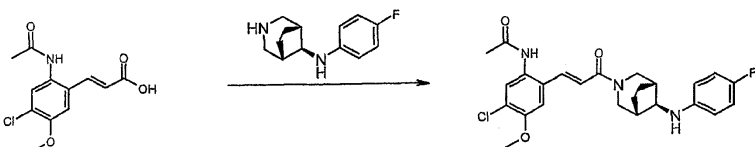


<1374>

<1375> ((1S,5R,8S)-3-벤질-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-(4-플루오로-페닐)-아민 (425 mg; 1.37 mmol) 및 암모늄포르메이트 (428 mg; 6.78 mmol) 및 Pd/C (10%; 43 mg)를 MeOH (20 ml) 중에서 2시간 동안 환류하였다. 혼합물을 여과하고, 증발시키고, 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 갈색 오일로서 표적 화합물 (240 mg; 80%)을 얻었다.

<1376>

<1377> c) N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,8S)-8-(4-플루오로-페닐아미노)-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아세트아미드



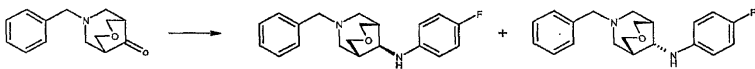
<1378>

<1379> (1S,5R,8S)-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일-(4-플루오로-페닐)-아민 및 (E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 23e)을 실시예 59e에 따라 커플링시키고, 크로마토그래프 (SiO₂, 아세톤/헥산 30/60)한 후에 갈색 결정으로서 표적 화합물 (71 mg; 67%)을 수득하였다.

<1380>

<1381> 실시예 144: (5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,9S)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아

<1382> a) ((1S,5R,9S)-7-벤질-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일)-(4-플루오로-페닐)-아민 (Z) 및 ((1S,5R,9S)-7-벤질-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일)-(4-플루오로-페닐)-아민 (E)



<1383>

<1384> 7-벤질-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-온 (문헌 [J. Org. Chem. 1981, 46, 3196] 참조)을 실시예 143a에 기술된 바와 같이 4-플루오로아닐린으로 환원적으로 아미노화시켰다. 2개의 이성질체를 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 30/60)로 분리하였다. ((1S,5R,9S)-7-벤질-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일)-(4-플루오로-페닐)-아민 (Z)가 먼저 용리되며 무색 결정 (390 mg; 25%)으로서 획득하였고, 이어서 제2 이성질체 ((1S,5R,9R)-7-벤질-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일)-(4-플루오로-페닐)-아민 (E)를 역시 무색 결정 (106 mg; 7%)으로서 획득하였다.

<1385> ((1S,5R,9S)-7-벤질-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일)-(4-플루오로-페닐)-아민 (Z):

<1386>

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.73 (s, 2H); 2.47 (m, 3H); 3.03 (d, 2H); 3.49 (s, 2H); 3.60 (d, 2H); 3.95 (d, 2H); 5.67 (bd, 1H); 6.59 (m, 2H); 6.89 (t, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.32 (m, 4H).

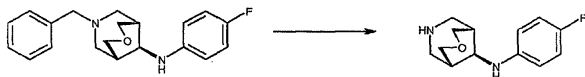
MS (m/z) ES+: 327 (MH+).

<1387> ((1S,5R,9R)-7-벤질-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일)-(4-플루오로-페닐)-아민 (E):

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.81 (s, 2H); 2.50 (s, 2H); 2.65 (s, 2H); 3.43 (s, 2H); 3.47 (m, 1H); 3.77 (d, 2H); 3.87 (d, 2H); 5.47(d, 1H); 6.64 (m, 2H); 6.89 (t, 2H); 7.20 (m, 1H); 7.32 (m, 4H).

<1388> MS (m/z) ES+: 327 (MH+).

<1389> b) (4-플루오로-페닐)-(1S,5R,9S)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일-아민



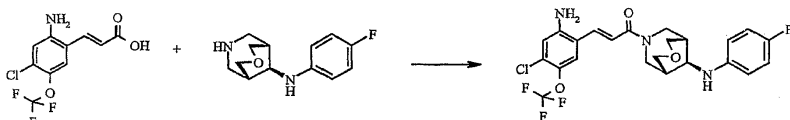
<1390>

<1391> MeOH (10 ml) 중 ((1S,5R,9S)-7-벤질-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일)-(4-플루오로-페닐)-아민 (Z) (300 mg; 0.92 mmol), 암모늄포르메이트 (290 mg; 4.6 mmol) 및 Pd/C (10%; 30 mg)를 1.5시간 동안 환류하고, 여과하고, 증발시키고, 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 수성 상을 TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 무색 결정으로서 표적 화합물 (216 mg; 99%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.50 (bs, 2H); 2.05 (bs, 1H); 2.93 (d, 2H); 3.18 (d, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.71 (d, 2H); 4.05 (d, 2H); 5.71 (d, 1H); 6.61 (dd, 2H); 6.88 (t, 2H).

<1392> MS (m/z) ES+: 237 (MH+).

<1393> c) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-1-[(1S,5R,9S)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-프로페논



<1394>

<1395> (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 35c) 및 (4-플루오로-페닐)-(1S,5R,9S)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일-아민을 실시예 23d에 따라 커플링시켰다. 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 99/1/0.1 → 96/4/0.6)를 통해 정제하여 황색 폼으로서 목적하는 화합물 (321 mg; 95%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.80 (bd, 2H); 3.11 (bd, 1H); 3.51-3.62 (m, 3H); 3.74 (d, 1H); 3.96 (bt, 2H); 4.51 (d, 1H); 4.75 (d, 1H); 5.81 (d, 1H); 5.92 (s, 2H); 6.68 (m, 2H); 6.85 (s, 1H); 6.92 (t, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.70 (s, 1H).

<1396> MS (m/z) ES+: 500 (MH+).

<1397> d) (5-클로로-2-((E)-3-[(1S,5R,9S)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아



<1398>

<1399> 반응을 실시예 4와 유사하게 수행하고, 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 95/5/0.6)를 통해 정제하고, TBME/헥산으로부터 결정화시켜 황색 폼으로서 목적하는 생성물 (39 mg; 36%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.81 (bd, 2H); 3.13 (bd, 1H); 3.53-3.66 (m, 3H); 3.75 (d, 1H); 3.97 (t, 2H); 4.53 (d, 1H); 4.78 (d, 1H); 5.82 (d, 1H); 6.31 (bs, 2H); 6.68 (m, 2H); 6.92 (t, 2H); 7.34 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.50 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 543 (MH⁺).

<1400>

<1401>

실시예 145: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,9S)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드



<1402>

<1403>

반응을 실시예 1f와 유사하게 수행하고, 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축된 NH₃ 96/4/0.5)를 통해 정제하고, TBME로부터 결정화시켜 황색 품으로서 목적하는 생성물 (80 mg; 75%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.80 (bd, 2H); 2.10 (s, 3H); 3.12 (bd, 1H); 3.53-3.64 (m, 3H); 3.75 (d, 1H); 3.95 (d, 1H); 4.00 (d, 1H); 4.53 (d, 1H); 4.78 (d, 1H); 5.81 (d, 1H); 6.68 (m, 2H); 6.90 (t, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 10.10 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 542 (MH⁺).

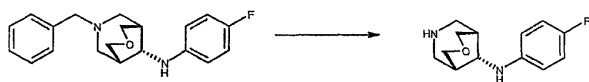
<1404>

<1405>

실시예 146: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,9R)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드

<1406>

a) (4-플루오로-페닐)-(1S,5R,9R)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일-아민



<1407>

<1408>

((1S,5R,9R)-7-벤질-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일)-(4-플루오로-페닐)-아민을 실시예 144b와 유사하게 탈벤질화시켜 무색 결정으로서 표적 화합물 (65 mg; 94%)을 얻었다.

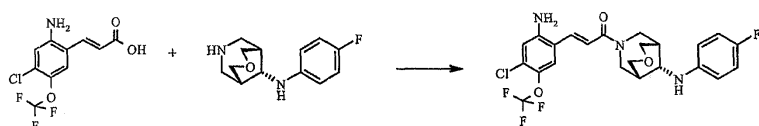
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.50 (bs, 2H); 2.05 (bs, 1H); 2.81 (bd, 2H); 3.13 (bd, 2H); 3.62 (m, 1H); 3.86 (bd, 2H); 4.05 (bd, 2H); 5.66 (d, 1H); 6.65 (m, 2H); 6.88 (m, 2H).

MS (m/z) ES⁺: 237 (MH⁺).

<1409>

<1410>

b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-1-[(1S,5R,9R)-9-(4-플루오로페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-프로페논



<1411>

<1412>

커플링 반응을 실시예 144c와 유사하게 수행하여 황색 결정으로서 표적 화합물 (102 mg; 81%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.87 (bs, 2H); 3.23 (bd, 1H); 3.62 (bd, 2H); 3.72 (bt, 2H); 3.87 (d, 1H); 4.01 (d, 1H); 4.18 (d, 1H); 4.41 (d, 1H); 5.70 (d, 1H); 5.90 (bs, 2H); 6.69 (dd, 2H); 6.84 (s, 1H); 6.91 (t, 2H); 7.13 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.67 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 500 (MH⁺).

<1413>

<1414>

c) N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,9R)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드



<1415>

<1416>

커플링 반응을 실시예 1f와 유사하게 수행하여 무색 결정으로서 표적 화합물 (34 mg; 80%)을 얻었다.

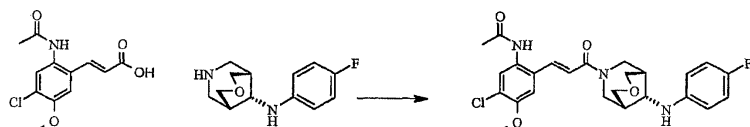
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.90 (bs, 2H); 2.10 (s, 3H); 3.25 (d, 1H); 3.60-3.78 (m, 4H); 3.90 (bd, 1H); 4.04 (bd, 1H); 4.23 (bd, 1H); 4.44 (bd, 1H); 5.71 (bd, 1H); 6.71 (dd, 2H); 6.93 (t, 2H); 7.33 (d, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 10.00 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺:

<1417>

<1418>

실시예 147: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,9R)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아세트아미드



<1419>

<1420>

(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 23e) 및 (4-플루오로-페닐)-(1S,5R,9R)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일-아민을 실시예 59e에 기술된 조건에 따라 커플링시켰다. 무색 결정으로서 표적 화합물 (37 mg; 45%)을 획득하였다.

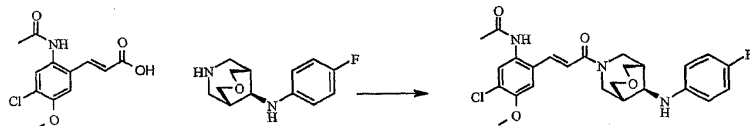
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.90 (bs, 2H); 2.05 (s, 3H); 3.25 (bd, 1H); 3.60-3.78 (m, 4H); 3.97 (d, 1H); 3.90 (s, 3H); 4.03 (d, 1H); 4.20 (d, 1H); 4.43 (d, 1H); 5.71 (d, 1H); 6.70 (dd, 2H); 6.92 (t, 2H); 7.24 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.51 (d, 1H); 9.70 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 488 (MH⁺).

<1421>

<1422>

실시예 148: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,9S)-9-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아세트아미드



<1423>

<1424>

(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 23e) 및 (4-플루오로-페닐)-(1S,5R,9S)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일-아민을 실시예 59e에 기술된 조건에 따라 커플링시켰다. 무색 결정으로서 표적 화합물 (53 mg; 64%)을 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.81 (bs, 2H); 2.03 (s, 3H); 3.13 (bd, 1); 3.56-3.65 (m, 3H); 3.73 (d, 1H); 3.93 (s, 3H); 3.97 (m, 2H); 4.52 (bd, 1H); 4.78 (d, 1H); 5.82 (d, 1H); 6.68 (dd, 2H); 6.92 (t, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.52 (d, 1H); 9.70 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 488 (MH⁺).

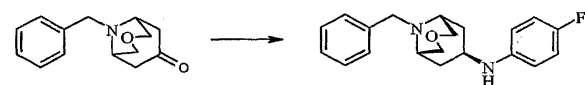
<1425>

<1426>

실시예 149: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,7S)-7-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아세트아미드

<1427>

a) ((1S,5R,7S)-9-벤질-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일)-(4-플루오로-페닐)-아민



<1428>

<1429>

9-벤질-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-7-온 (문헌 [J. Med. Chem., 1994, 37, 2831] 참조) (1.38 g; 5.97 mmol)을 실시예 144a에 기술된 바와 같이 4-플루오로벤질아민으로 환원적으로 아미노화시켰다. 단지 1개의 이

성질체를 연한 색의 결정 (722 mg; 37%)으로서 단리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.42 (d, 2H); 2.28-2.39 (m, 2H); 2.60 (d, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.76-3.85 (m, 5H); 5.95 (d, 1H); 6.49-6.55 (m, 2H); 6.90 (t, 2H); 7.22 (t, 1H); 7.28-7.37 (m, 4H).

MS (m/z) ES+: 327 (MH⁺).

b) (4-플루오로-페닐)-(1S,5R,7S)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일-아민

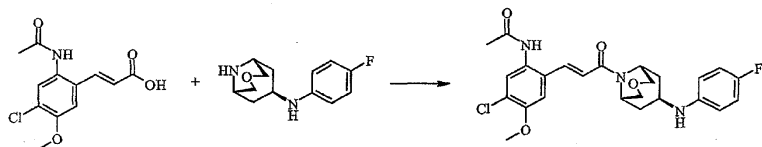


탈벤질화를 실시예 144b에 기술된 바와 같이 수행하여 연한 색의 결정으로서 표적 화합물 (500 mg; 97%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.48-1.52 (m, 2H); 2.10-2.18 (m, 2H); 2.28 (bs, 1H); 2.83 (bd, 2H); 3.53 (bd, 2H); 3.63 (md, 2H); 5.75 (dd, 2H); 6.51 (dd, 2H); 6.88 (dd, 2H).

MS (m/z) ES+: 237 (MH⁺).

c) N-(5-클로로-2-((E)-3-[(1S,5R,7S)-7-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아세트아미드

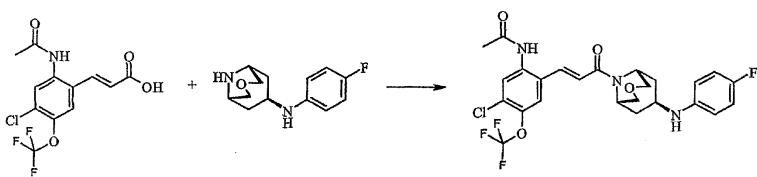


산 (실시예 23) 및 아민 (실시예 149b)을 실시예 59e에 따라 커플링시켜 무색 결정으로서 표적 화합물 (85 mg; 86%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70 (bt, 2H); 2.07 (s, 3H); 2.14-2.35 (m, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.52 (bd, 1H); 3.62 (bd, 1H); 3.76 (t, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.50 (bd, 1H); 4.53 (bd, 1H); 5.73 (d, 1H); 6.53 (dd, 2H); 6.89 (t, 2H); 7.21 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 9.72 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 488 (MH⁺).

실시예 150: N-(5-클로로-2-((E)-3-[(1S,5R,7S)-7-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드



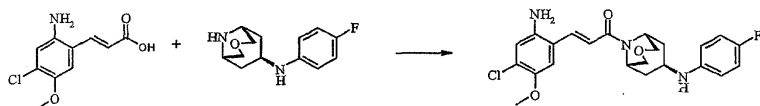
(E)-3-(2-아세트아미노-4-클로로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 23e에 기술된 방법에 따라 실시예 35c로부터 획득함) 및 (4-플루오로-페닐)-(1S,5R,9S)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일-아민을 실시예 59e에 따라 커플링시켰다. 연한 색의 품으로서 표적 화합물 (126 mg; 91%)을 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70 (bt, 2H); 2.12 (s, 3H); 2.14-2.35 (m, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.52 (bd, 1H); 3.62 (bd, 1H); 3.76 (dd, 2H); 4.51 (bd, 1H); 4.53 (bd, 1H); 5.73 (d, 1H); 6.53 (dd, 2H); 6.89 (t, 2H); 7.31 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 10.03 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 542 (MH⁺).

실시예 151: 3-(5-클로로-2-((E)-3-[(1S,5R,7S)-7-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-우레아

<1444> a) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[(1S,5R,7S)-7-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논



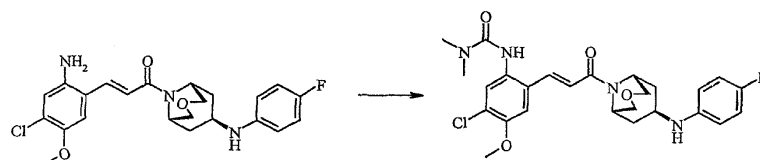
<1445>

<1446> (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 23c) 및 (4-플루오로-페닐)-(1S,5R,9S)-3-옥사-7-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일-아민을 실시예 23d에 따라 커플링시키고, 크로마토그래프 (SiO₂, EtOAc/헥산 20/80 → 50/50)한 후에 황색 폼으로서 표적 화합물 (266 mg; 94%)을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70 (bt, 2H); 2.14-2.35 (m, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.52 (bd, 1H); 3.62 (bd, 1H); 3.76 (bd, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.45 (bd, 1H); 4.56 (bd, 1H); 5.30 (s, 2H); 5.73 (d, 1H); 6.53 (dd, 2H); 6.79 (s, 1H); 6.90 (t, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.70 (d, 1H).
MS (m/z) ES+: 4436 (MH+).

<1447>

<1448> b) 3-(5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,7S)-7-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-우레아



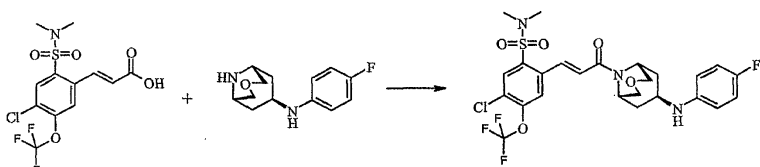
<1449>

<1450> (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[(1S,5R,7S)-7-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-프로페논을 실시예 29에 따라 처리하고, 크로마토그래프 (SiO₂, 아세톤/TBME 1/3)한 후에 무색 결정으로서 표적 화합물 (98 mg; 65%)을 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70 (bt, 2H); 2.14-2.35 (m, 2H); 2.91 (s, 6H); 3.43 (m, 1H); 3.52-3.62 (m, 2H); 3.78 (t, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.53 (bd, 2H); 5.73 (d, 1H); 6.53 (dd, 2H); 6.90 (t, 2H); 7.15 (d, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.60 (d, 1H); 8.15 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 517 (MH+).

<1451>

<1452> 실시예 152: 5-클로로-2-{(E)-3-[(1S,5R,7S)-7-(4-플루오로-페닐아미노)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-9-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠술폰아미드



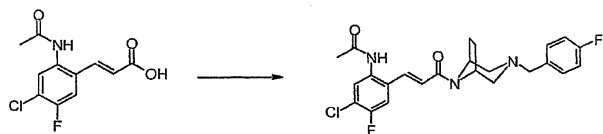
<1453>

<1454> (4-플루오로-페닐)-(1S,5R,7S)-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]논-7-일-아민 및 (E)-3-(4-클로로-2-디메틸술포모일-5-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산 (실시예 40c)을 실시예 40d에 따라 커플링시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 50/100)를 통해 정제하여 갈색 결정으로서 표적 화합물 (74 mg; 97%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.70 (bt, 2H); 2.16-2.35 (m, 2H); 2.78 (s, 6H); 3.43 (m, 1H); 3.52-3.62 (m, 2H); 3.76 (d, 1H); 3.79 (d, 1H); 4.53 (bd, 2H); 5.73 (d, 1H); 6.53 (dd, 2H); 6.90 (t, 2H); 7.33 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 8.21 (d, 1H); 8.38 (s, 1H).
MS (m/z) ES+: 592 (MH+).

<1455>

<1456> 실시예 153: N-(5-클로로-4-플루오로-2-{(E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드



<1457>

<1458>

DMF 5 ml 중 (E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-플루오로-페닐)-아크릴산 (50 mg), 3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (47 mg), EDCI (45 mg) 및 히드록시-벤조트리아졸 (31 mg)의 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 물 20 ml를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하였다. 용매를 제거한 후 획득된 조 생성물을 RP-HPLC로 정제하여 표제 생성물 17 mg (19%)을 수득하였다.

<1459>

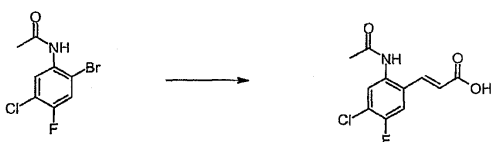
MS (m/z) ESI+: 460 (100, MH⁺)

<1460>

실시예 154: N-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]노-9-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

<1461>

a) (E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-플루오로-페닐)-아크릴산



<1462>

<1463>

DMF 60 ml 중 t-부틸 아릴레이트 (1.15 g, 9.0 mmol), 2-아세트아미노-4-클로로-5-플루오로아닐린 (2.0 g, 7.5 mmol) (WO 2004/037796에 기술된 바와 같이 제조함) 및 트리에틸아민 (3.1 ml, 22.5 mmol)의 용액에 P(oTol)₃ (228 mg) 및 팔라듐 아세테이트 (358 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반하고 100℃로 가열하였다. 물을 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 조 생성물을 에테르/헥산 (1:1)으로 적정하여 t-부틸 에스테르 1.6 g을 수득하였고, 이를 즉시 TFA 및 디클로로메탄의 1:1 혼합물 40 ml로 30분 동안 처리하여 상응하는 산으로 전환시켰다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 메탄올로 세척하여 목적하는 산 1.33 g (68%)을 제공하였다.

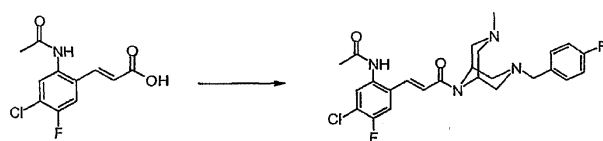
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 2.08 (s, 3H), 6.58 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 12.55 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 258 (MH⁺)

<1464>

<1465>

b) N-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드



<1466>

<1467>

실시예 153과 유사하게 (E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-플루오로-페닐)-아크릴산 및 3-(4-플루오로-벤질)-7-메틸-3,7,9-트리아자-비시클로[3.3.1]노난으로부터 출발하여 DMF 중 EDCI을 사용한 아미드 커플링으로 표제 화합물을 10% 수율로 제조하였다.

<1468>

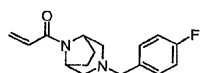
MS (m/z) ESI+: 489 (100, MH⁺)

<1469>

실시예 155: 6-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온

<1470>

a) 1-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논



<1471>

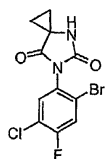
<1472> 디클로로메탄 60 ml 중 3-(4-플루오로벤질)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (2.0 g, 9.1 mmol) 및 트리에틸아민 (1.30 ml, 9.1 mmol)의 용액에 0℃에서 아크릴로일클로라이드 (0.74 ml, 9.1 mmol)를 첨가하였다. 90분 동안 0℃에서 교반한 후, 반응물을 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 급냉시키고, 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 조 아마이드 2.3 g (8.4 mmol, 92%)을 획득하였고, 추가의 정제 없이 후속적 단계에 사용하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.62-1.95 (m, 4H), 2.10 (dd, 2H), 2.63 (dd, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.40-4.50 (m, 2H), 5.65 (dd, 1H), 6.14 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 7.12 (t, 2H), 7.31 (dd, 2H).

MS (m/z) ESI+: 275 (100, MH⁺).

<1473>

<1474> b) 6-(2-브로모-5-클로로-4-플루오로-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온



<1475>

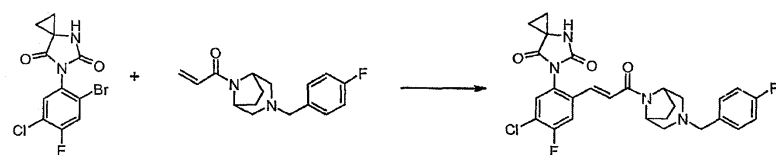
<1476> 클로로포름 20 ml 중 2-브로모-5-클로로-4-플루오로아닐린 (0.6 g, 2.7 mmol) 및 트리에틸아민 (0.93 ml, 6.7 mmol)의 용액에 트리포스겐 (0.32 g, 1.07 mmol)을 한번에 첨가하였다. 5시간 동안 실온에서 교반한 후, 먼저 트리에틸아민 (0.45 ml, 3.2 mmol)을 첨가한 다음 1-아미노시클로프로판-1-카르복실산 에틸 에스테르 x HCl (0.44 g, 2.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 65℃에서 교반하였다. 수성 후처리 후에 획득된 조 생성물을 디옥산 20 ml 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (0.37 g, 2.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 120℃로 가열하였다. 물을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 건조시키고, 농축시켜 조 히단토인을 수득하였고, 이를 RP-HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물 0.69 g (2.1 mmol, 77%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.37 (s, 4H), 7.97 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.71 (s, 1H).

MS (m/z) ESI+: 333 (100, MH⁺).

<1477>

<1478> c) 6-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온



<1479>

<1480> 1-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (136 mg, 0.49 mmol) 및 6-(2-브로모-5-클로로-4-플루오로-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온 (150 mg, 0.45 mmol)을 DMF (4 ml) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.188 ml, 1.35 mmol), 트리-*o*-톨릴 포스핀 (14 mg, 0.05 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (11 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 120℃로 가열한 다음, 포화 탄산나트륨 용액 상에 주입하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. RP-HPLC (아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 표제 화합물 56 mg (0.11 mmol, 24%)을 수득하였다.

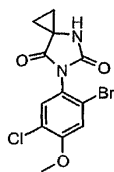
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.38 (s, 4H), 1.67-1.96 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.67 (dd, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.69 (br s, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.78 (s, 1H).

MS (m/z) ESI+: 527 (100, MH⁺).

<1481>

<1482> 실시예 156: 6-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-4-메톡시-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온

<1483> a) 6-(2-브로모-5-클로로-4-메톡시-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온



<1484>

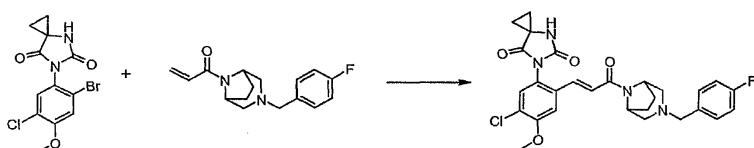
<1485> 실시예 155b에 기술된 방법을 사용하여, 표제 화합물을 2-브로모-5-클로로-4-메톡시-아닐린으로부터 출발하여 90% 수율로 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.34 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

MS (m/z) ESI+: 345 (100, MH⁺).

<1486>

<1487> b) 6-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온



<1488>

<1489> 표제 화합물을 실시예 155c에 기술된 바와 같이 제조하였다. RP-HPLC 정제 후, 생성물 42 mg (18%)을 획득하였다.

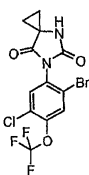
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.36 (s, 4H), 1.82-1.95 (m, 4H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.83 (dd, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.67 (br s, 1H), 7.08-7.20 (m, 4H), 7.34 (dd, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

MS (m/z) ESI+: 539 (100, MH⁺).

<1490>

<1491> 실시예 157: 6-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온

<1492> a) 6-(2-브로모-5-클로로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온



<1493>

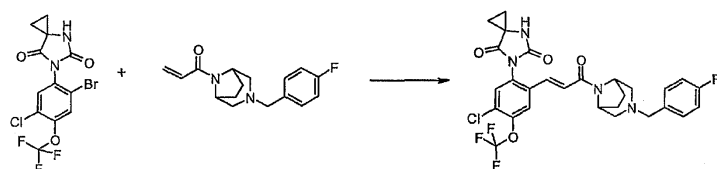
<1494> 실시예 155b에 기술된 방법을 사용하여, 표제 화합물을 2-브로모-5-클로로-4-트리플루오로메톡시-아닐린으로부터 출발하여 90% 수율로 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.48 (s, 4H), 8.09 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.80 (s, broad, 1H).

MS (m/z) ESI+: 397 (80, M-H), 399 (100, M-H).

<1495>

<1496> b) 6-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-4,6-디아자-스피로[2.4]헵탄-5,7-디온



<1497>

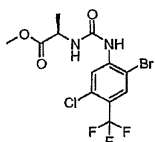
<1498> 표제 화합물을 실시예 155c에 기술된 바와 같이 제조하였다. RP-HPLC 정제 후, 생성물 39 mg (27%)을 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.40 (s, 4H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 3H), 2.17 (t, 2H), 2.68 (dd, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 7.12 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

<1499> MS (m/z) ESI+: 593 (100, MH⁺).

<1500> 실시예 158: (R,S)-3-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

<1501> a) (R)-2-[3-(2-브로모-5-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-우레이도]-프로피온산 메틸 에스테르



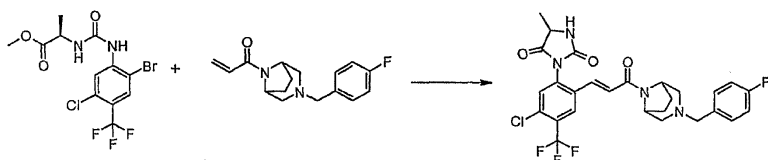
<1502>

<1503> 클로로포름 12 ml 중 2-브로모-5-클로로-4-트리플루오로메톡시아닐린 (0.5 g, 1.8 mmol) 및 트리에틸아민 (0.63 ml, 4.6 mmol)의 용액에 트리포스젠 (0.22 g, 0.73 mmol)을 한번에 첨가하였다. 5시간 동안 실온에서 교반한 후, 먼저 트리에틸아민 (0.30 ml, 2.2 mmol)을 첨가한 다음, D-알라닌 메틸 에스테르 x HCl (0.25 g, 1.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 65℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 용액 상에 주입하고, 이어서 에틸아세테이트로 추출하고, 건조시키고 농축시켰다. 크로마토그래피로 표제 화합물 0.34 g (0.9 mmol, 50%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.34 (d, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.25 (dq, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).

<1504> MS (m/z) ESI-: 401 (100, M-H).

<1505> b)
(R,S)-3-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온



<1506>

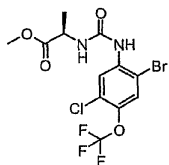
<1507> 1-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로페논 (77 mg, 0.29 mmol) 및 (R)-2-[3-(2-브로모-5-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-우레이도]-프로피온산 메틸 에스테르 (100 mg, 0.26 mmol)를 DMF (4 ml) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.107 ml, 0.78 mmol), 트리-*o*-톨릴 포스핀 (8 mg, 0.026 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (6 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 120℃로 가열한 다음, 포화 탄산나트륨 용액 상에 주입하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. RP-HPLC (아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 라세미체로서 표제 화합물 34 mg (0.06 mmol, 23%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.40 (t, 3H), 1.66-1.95 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.67 (dd, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.30 (q, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.73 (br s, 1H), 7.12 (t, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 8.42-8.47 (m, 1H), 8.69 (s, 1H).

<1508> MS (m/z) ESI+: 565 (100, MH⁺).

<1509> 실시예 159: (R,S)-3-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-5-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

<1510> a) (R)-2-[3-(2-브로모-5-클로로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레이도]-프로피온산 메틸 에스테르



<1511>

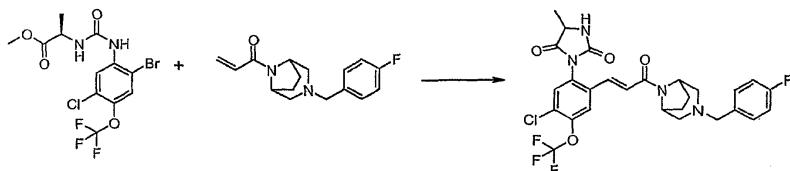
<1512> 실시예 158a에 기술된 방법을 사용하여, 표제 화합물을 2-브로모-5-클로로-4-트리플루오로메톡시-아닐린으로부터 출발하여 90% 수율로 획득하였다.

<1513>

<1514>

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.34 (d, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.26 (dq, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.40 (s, 1H).
MS (m/z) ESI-: 419 (100, M-H).

b)
(R,S)-3-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-5-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온



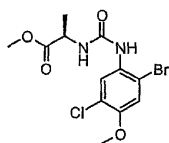
<1515>

<1516> 표제 화합물을 실시예 158b에 기술된 바와 같이 제조하였다. RP-HPLC 정제 후, 생성물 73 mg (35%)을 획득하였다.

<1517>

<1518> 실시예 160: (R,S)-3-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-5-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

<1519> a) (R)-2-[3-(2-브로모-5-클로로-4-메톡시-페닐)-우레이도]-프로피온산 메틸 에스테르



<1520>

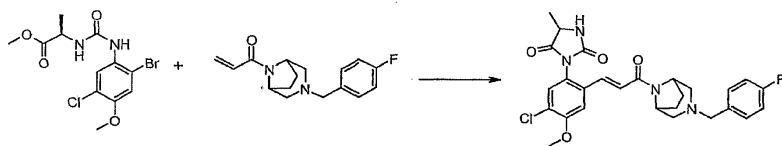
<1521> 실시예 158a에 기술된 방법을 사용하여, 표제 화합물을 2-브로모-5-클로로-4-메톡시-아닐린으로부터 출발하여 80% 수율로 획득하였다.

<1522>

<1523>

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.32 (d, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.23 (dq, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).
MS (m/z) EI: 364 (100, M+).

b)
(R,S)-3-(5-클로로-2-((E)-3-[3-(4-플루오로-벤질)-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-5-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온



<1524>

<1525>

표제 화합물을 실시예 158b에 기술된 바와 같이 제조하였다. RP-HPLC 정제 후, 목적하는 생성물 51 mg (24%)을 획득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆), δ (ppm): 1.39 (t, 3H), 1.68-1.95 (m, 4H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.68 (dd, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.26 (q, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 7.08-7.19 (m, 4H), 7.32 (dd, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).
MS (m/z) ESI+: 527 (100, MH⁺).

<1526>

<1527>

분석:

<1528>

hCCR1을 발현하는 CHO 세포로부터의 막의 제조:

<1529>

막은 전장 인간 CCR1을 코딩하는 플라스미드로 안정하게 형질감염된 CHO-K1 세포로부터 제조하였다.

<1530>

세포를 80 내지 90%의 포화도 (대략 30 x 10⁷ 개 세포)가 되도록 거대 세포 배양 접시 (30 x 30 cm)에서 성장시켰다; 한 실험에서 세포를 제막의 수용체 밀도가 감소하지 않는 포화도가 되도록 성장시켰다.

<1531>

막을 제조하는 모든 후속적 단계는 4°C 또는 빙상에서 수행하였다. 배지를 버린 후, 1 mM EDTA를 함유하는 빙냉 PBS 30 ml를 첨가하고, 세포를 스크래퍼를 사용하여 접시로부터 제거하였다. SS34 회전자 안에서 10분 동안 40°C에서 10'000 rpm으로 원심분리한 후, 상등액을 버리고, 세포를 프로테아제 저해제 콕테일 (로슈 (Roche), 컴플리트 (Complete))을 함유하는 완충액 A (20 mM HEPES, 10 mM EDTA, pH 7.4) 10 mL 중에 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 28'000 rpm의 폴리트론 (Polytron) 균질화기를 사용하여 각각 30초의 간격으로 2회 균질화시켰다. 막을 수집하기 위해, 균질화액을 SS34 회전자를 사용하여 4°C에서 20분 동안 18'000 rpm으로 원심분리하였다. 상등액을 버리고, 펠렛을 프로테아제 저해제를 함유하는 완충액 B (20 mM HEPES, 0.1 mM EDTA, pH 7.4) 10 mL 중에 볼텍싱하여 재현탁시키고, 이어서 추가로 균질화 (28'000 rpm으로 2 x 30초, 폴리트론)시켰다. 또다른 원심분리 단계 (4°C에서 20분, 18'000 rpm) 후, 펠렛을 완충액 B 5 mL 중에 볼텍싱하여 재현탁시키고, 후속적으로 균질화 (폴리트론, 10초)시켰다.

<1532>

제막의 단백질 농도는 표준으로서 바이오래드 (BioRAD) 단백질 분석법 및 인간 IgG를 사용하여 측정하였다. 제막의 단백질 농도를 1 내지 3 mg/mL로 조정하고, 에펜도르프 (Eppendorf) 튜브 안에 분취시키고 액체 질소로 급속동결시키거나, 또는 별법으로, 제막을 액체 질소 중에 적가하고 (연동 펌프에 의함), 듀어 (Dewar) 용기의 바닥에서 동결 펠렛 (50 내지 100 μL)으로서 수집하였다. 막을 -80°C에서 저장하였다.

<1533>

SPA-결합 분석:

<1534>

hCCR1 막 125 μg을 해동하고, 빙냉 완충액 2 (75 mM HEPES; pH 7.4, 300 mM NaCl, 6 mM CaCl₂, 15 mM MgCl₂, 1.5% BSA, 프로테아제 저해제 콕테일 (컴플리트 미니 (Mini), 로슈 #61540601), 10 mL의 1정) 340 μl 중에 희석하였다. 최종 용적이 1 mL가 되도록 빙냉 완충액 3 (20 mM HEPES, 0.1 mM EDTA, pH 7.4)으로 조정하였다. 현탁액을 3회의 스트로크로 균질화시키고 빙상에 두었다.

<1535>

분석은 옵티플레이트 (OptiPlate)-96웰 플레이트에서 웰 당 200 μl의 최종 용적으로 수행하였다. 성분을 웰 당 다음의 순서로 첨가하였다:

<1536>

50 μL - 상기 기술된 바와 같이 희석된 CCR1-막 (2.5 μg/웰)

<1537>

50 μL - 완충액 1 (HBSS (1x) (깁코 (Gibco) #1 4025-050), 10 mM HEPES; pH 7.4, 0.1% BSA (플루카 (Fluka) #05480)) 중 WGA-SPA 비드 (1 mg/웰)

<1538>

완충액 1 중에 희석된 저해제

<1539>

50 μL - 완충액 1 중에 희석된 80 pM[125I]MIP-1α (웰 중 20 pM의 최종 농도를 수득하기 위함).

<1540>

모든 성분의 첨가 후, 플레이트를 톱-셀 (Top-Seal)로 밀봉하고, 일정하게 진탕시키면서 120분 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후, 플레이트를 3000 rpm으로 10분 동안 원심분리하고, 탑 카운트 (TOP COUNT)

기기 (팩커드 (Packard))로 웰 당 3분 동안 10시간 내에 계수하였다.

<1541> 본 발명의 화합물의 인간 CCR1 수용체에 대한 MIP1 α 의 결합 저해도는 0.1 nM 내지 1000 nM 범위의 IC₅₀으로 나타났다.

<1542> 칼슘 유동:

<1543> THP-1 세포를 10% FCS로 보충된 RPMI 1640 배지 중에서 배양하였다. 세포를 수거하고, 스핀다운시키고, BSA가 결여된 HBSS 20 mM Hepes 중에 ml 당 약 2,106개 세포로 재현탁시켰다. 이를 2 μ M 플루오 (Fluo)-4의 존재 하에 37°C 수조 안에서 30분 동안 로딩하였다. HBSS 20 mM Hepes로 2회 행군 후, 0.1% BSA로 보충된 상기 완충액 중에 0.67 x 10⁶개 세포/ml로 재현탁시키고, 10⁵개 세포를 함유하는 150 μ l를 투명/흑저 96-웰 플레이트에 웰 당 분배하였다.

<1544> 시험 화합물을 순수 DMSO 중의 20 mM 저장액으로부터 0.1% BSA로 보충된 HBSS 20 mM Hepes 중 10⁻⁵ M 내지 10⁻¹¹ M의 최종 농도에 이르도록 제조하였다. 효능제 rh-MIP-1 α 를 상기 완충액 중 8배 농축된 용액으로서 제조하였다. 일반적으로 3 nM의 최종 농도가 스크리닝에 사용된다.

<1545> 화합물 25 μ l를 세포 150 μ l와 혼합하고, 플레이트를 암흑의 실온에서 추가의 30분 동안 정치시켜 세포가 침강되고 화합물과 상호작용하게 하였다. 이어서 플레이트를 세포의 플루오-4 형광이 기준선 측정 16초 후 총 2분 동안 연속적으로 측정되는 플렉스스테이션 (Flexstation) (몰레큘라 디바이스즈 (Molecular Devices) 형광광도계)으로 이동시키고, MIP1 α 용액 25 μ l를 단일 속도 (약 26 μ l/초) 및 160 μ l 고도에서 150 μ l 고도 및 단일 속도의 25 μ l의 용적을 사용한 2종의 혼합 주기로 세포에 주입하였다.

<1546> 상대적 형광 단위의 최대 형광으로서 나타나는 칼슘 반응을 IC₅₀ 농도로 측정된 화합물 농도에 대해 플로팅하였다.

<1547> 본 발명의 화합물의 MIP1 α 에 대한 Ca²⁺ 동원 저해도는 0.1 nM 내지 1000 nM 범위의 IC₅₀으로 나타났다.

<1548> 상기 분석에서 제시된 바와 같이, 본 발명의 작용제는 MIP1 α 의 영향 및 CCR1을 효능적으로 차단한다. 따라서, 본 발명의 작용제는 하기와 같은 제약적 효능을 갖는다:

<1549> 본 발명의 작용제는 CCR1 또는 MIP1 α 매개 질환 또는 의학적 증상의 예방 및 치료에 유용하다. CCR1 및 MIP1 α 는 염증 부위로의 백혈구 교환, 특히 단핵구 이동에 있어 중요한 역할을 하므로, 본 발명의 작용제는 단핵구 이동을 저해시키는데, 예컨대 염증성 증상, 알레르기 및 알레르기성 증상, 자가면역 질환, 이식편거부, 백혈구 침윤과 관련한 암, 협착증 또는 재협착증, 죽상경화증, 심근염, 신장 질환, 류마티스 관절염 및 골관절염의 치료에 사용될 수 있다.

<1550> 본 발명의 작용제로 치료될 수 있는 질환 또는 증상은 천식, 알레르기성 비염, COPD, 과민성 폐질환, 과민성 폐렴, 간질성 폐질환 (ILD) (예컨대 특발성폐섬유증, 또는 RA, SLE 등과 같은 자가면역 질환과 연관된 ILD)과 같은 알레르기성 호흡기 질환을 비롯한 염증성 또는 알레르기성 증상; 과민증 또는 과민성 반응, 약물 알레르기 (예컨대 페니실린 또는 세팔로스포린에 대해) 및 곤충 사상 알레르기; 크론병 (Crohn's disease) 및 궤양성 대장염과 같은 염증성 장질환; 척추관절증; 경피증, 건선, 및 피부염, 습진, 아토피 피부염, 알레르기 접촉 피부염, 두드러기와 같은 염증성 피부병; 혈관염; 자가면역 질환, 특히 골 손실, 염증성 통증, 과민 (기도 과민 및 피부 과민 둘 다 포함함) 및 알레르기과 관련한 염증성 증상 및 류마티스성 질환을 비롯한, 관절염 (예를 들어 류마티스 관절염, 만성 진행 관절염, 건선 관절염 및 변형 관절염) 및 류마티스 질환과 같은 염증 성분을 포함한 병인을 갖는 자가면역 질환을 포함한다. 본 발명의 작용제가 사용될 수 있는 특이 자가면역 질환은 혈액학적 자가면역 장애 (예컨대 용혈빈혈, 재생불량빈혈, 진정적혈구계빈혈 및 특발성저혈소판증을 포함함), 전신홍반루푸스, 다발성연골염, 경피증, 베게너육아종증, 피부근염, 만성활동간염, 중증 근무력증, 건선, 스티븐-존슨 증후군 (Steven-Johnson syndrome), 특발성스프루, 염증성 자가면역 장질환 (예컨대 궤양성 대장염, 크론병 및 과민성 대장 증후군을 포함함), 자가면역 갑상선염, 베체트병 (Behcet's disease), 내분비 눈병증, 그레이브스 병 (Graves disease), 사르코이드증, 다발성경화증, 원발성 담관성간경화증, 소아당뇨병 (당뇨병 유형 I), 포도막염 (전부 및 후부), 건조각막결막염 및 춘계각막결막염, 간질성 폐섬유증, 및 사구체신염 (신증후군 있거나 없음, 예컨대 특발성 신증후군 또는 미세변화신병증을 포함함); 동종이식편거부 또는 이종이식편거부 또는 이식편대숙주병을 비롯한 이식편거부 (예컨대 심장, 폐, 심장-폐 복합, 간, 신장, 췌장, 피부 또는 각막 이식을 비

못한 이식술에서의), 및 장기 이식 연관 동맥경화증; 죽상경화증; 피부 또는 기관의 백혈구 침윤으로의 압; 혈관내 시술로부터 기인한 협착증 또는 재협착증을 비롯한 혈관계, 특히 동맥, 예컨대 관상동맥의 협착증 또는 재협착증, 및 신생혈관내막 증식; 및 재관류 손상, 혈액암, 시토킨 유도 독성 (예컨대 패혈성 쇼크 또는 내독소성 쇼크), 다발성근염, 피부근염, 및 사르코이드증을 비롯한 육아종성 질환을 비롯한, 염증성 반응과 관련한 기타 질환 또는 증상을 포함한다.

<1551> 추가로, 화합물은 뇌혈관 장벽을 통과한다. 따라서, 방사성동위원소를 함유하는 본 발명의 작용제는 뇌영상화에서, 예를 들어 알츠하이머병과 같은 질환의 치료 진단에서 마커로서의 제약적 효능을 갖는다.

<1552> 본원에 사용되는 용어 "치료"는 치료학적 및 예방학적 방식의 치료법, 예컨대 신생물의 치료에 대해, 임상적으로 또는 전임상적으로 명백한 신생물의 발병을 예방하기 위한 치료법, 또는 악성 세포의 개시를 예방하기 위한 치료법, 또는 전암성 세포의 악성 세포로의 진행을 정지시키거나 역전시키기 위한 치료법뿐만 아니라 신생물 성장 또는 전이의 예방 또는 저해를 포함하는 것으로서 이해되어야 한다. 이 맥락에서, 본 발명은, 특히, 피부암, 예컨대 자외선 노출의 결과로 인한, 예컨대 태양에의 만성 노출로부터 생성되는 편평세포암종 또는 기저세포암종의 발병을 저해하거나 예방하는 본 발명의 화합물의 용도를 포함하는 것으로서 이해되어야 한다.

<1553> 특히, 본 발명의 작용제는 골관절염, 골다공증 및 다른 염증성 관절염 (예컨대 류마티스 관절염)을 비롯한 골 및 연골 대사 질환, 및 일반적으로 노인성 골 손실, 특히 치주병을 비롯한 골 손실 질환을 치료하는데 유용하다.

<1554> 또한, 본 발명의 작용제는 안구 장애의 치료, 특히 염증성 안구 장애의 치료, PRK 또는 백내장 수술과 같은 안구 수술과 연관된 통증을 비롯한 안구 통증의 치료, 안구 알레르기의 치료, 다양한 병인의 수명 (photophobia)의 치료, 섬유주 유도가능 글루코코르티코이드 반응 (TIGR) 단백질의 생성 저해에 의한 상승된 안압 (녹내장에서)의 치료, 및 안구건조증의 치료를 포함하는 안구 용도에 사용될 수 있다.

<1555> 상기 증상에 대해, 적절한 투여량은 물론, 예를 들어 사용될 본 발명의 특정 작용제, 치료될 대상체, 투여 방식, 및 치료될 증상의 특성 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 그러나, 예방적 용도에 있어, 만족할 만한 결과는 일반적으로 체중 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 10 mg, 더 바람직하게는 약 0.05 mg 내지 약 10 mg의 투여량에서 획득되는 것으로 지시된다. 본 발명의 작용제는 편리하게 경구로, 비경구로, 정맥내, 예컨대 전주정맥 또는 다른 말초정맥 내로, 근육내로 또는 피하로 투여된다. 예를 들어, 치료는 전형적으로 본 발명의 작용제를 매일 1회 내지 1일 3회 이하로 투여하는 것을 포함한다.

<1556> 또한, 본 발명의 화합물은 항-TNF 작용제, 예컨대 엔브렐 (Enbrel) (에타네르셉트 (etanercept)), 레미케이드 (Remicade) (인플릭시맵 (infliximab)), 휴미라 (Humira) (아달리무맵 (adalimumab)); 항 IL-1 작용제, 예컨대 아나킨라 (Anakinra); 항 시토킨 수용체 작용제, 예컨대 항 IL-6 R Ab; B-세포 및 T-세포 조절 약물, 예컨대 항 CD20 Ab; 질환-완화성 항-류마티스 작용제 (DMARD), 예컨대 메토폅트렉세이트 (methotrexate), 숄파살라진 (sulfasalazine); 및 비스테로이드성 항 염증제 (NSAID), 예컨대 COX-2 저해제 부류로부터 선택되는 하나 이상의 다른 적합한 활성제와 조합하여 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

<1557> 본 발명의 제약 조성물은 통상적 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 작용제는 임의의 통상적 경로, 예를 들어 음료용 용액제, 정제 또는 캡슐제 형태로의 경구로, 또는 예를 들어 주사액제 또는 현탁액제 형태로의 비경구로 투여될 수 있다. 일부 경우, 본 발명의 작용제가 또한 국소로 또는 피부로, 예를 들어 피부 크립 또는 젤 또는 유사 제제 형태이거나 또는 눈의 적용 목적을 위한 점안 크림, 젤 또는 점안액제 형태로 투여되거나; 또는 예를 들어 천식 치료를 위한 흡입에 의해 투여될 수 있지만, 통상적으로는 전신 투여의 경우, 경구 투여 형태가 바람직하다. 적합한 경구 투여용 단위 투여량 형태는 예컨대 단위 투여량 당 본 발명의 작용제 25 mg 내지 1000 mg을 포함한다.

<1558> 상기에 따라 본 발명은 또한 추가의 일련의 실시양태를 제공한다:

<1559> A. 유효량의 본 발명의 작용제를 케모킨 수용체 1 (CCR-1)의 저해 또는 염증의 감소를 필요로 하는 대상체 (즉, 포유동물, 특히 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 케모킨 수용체 1 (CCR-1)을 저해시키거나 염증을 감소시키는 방법, 또는 임의의 상기 언급된 증상, 특히 염증성 또는 자가면역 질환 또는 증상, 예컨대 류마티스 관절염을 치료하는 방법, 또는 임의의 상기 언급된 상태의 하나 이상의 증상을 완화시키는 방법.

<1560> B. 제약으로서 유용한, 예컨대 면역억제제 또는 항염증제로서 유용하거나, 또는 상기 기술된 바와 같은 임의의 질환 또는 증상, 예컨대 자가면역 또는 염증성 질환 또는 증상의 예방, 개선 또는 치료에 유용한 본 발명의 작

용제.

- <1561> C. 본 발명의 작용제를 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 예컨대 면역억제제 또는 항염증제로서 유용하거나, 또는 상기 기술된 바와 같은 임의의 질환 또는 증상, 예컨대 자가면역 또는 염증성 질환 또는 증상의 예방, 개선 또는 치료에 유용한 제약 조성물.
- <1562> D. 면역억제제 또는 항염증제로서 유용하거나, 또는 상기 기술된 바와 같은 임의의 질환 또는 증상, 예컨대 자가면역 또는 염증성 질환 또는 증상의 예방, 개선 또는 치료에 유용한 약제 제조에서의 본 발명의 작용제의 용도.
- <1563> E. 뇌영상화에서, 예를 들어 알츠하이머병의 진단에서 마커로서 유용한 방사성표지를 함유하는 본 발명의 작용제.
- <1564> F. 뇌영상화에서, 예를 들어 알츠하이머병의 진단에서 마커로서의, 방사성표지를 함유하는 본 발명의 작용제의 용도.
- <1565> G. 알츠하이머병 진단용 약제 제조에서의 방사성표지를 함유하는 본 발명의 작용제의 용도.