(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 207/273
C07D 405/12

(11) 공개번호 10-2004-0072666
(43) 공개일자 2004년08월18일

(21) 출원번호 10-2004-7009675
(22) 출원일자 2004년06월18일
번역문 제출일자 2004년06월18일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/014826
(87) 국제공개번호 WO 2003/053925
(86) 국제출원출원일자 2002년12월20일
(87) 국제공개일자 2003년07월03일

(30) 우선권주장 0130705.7 2001년12월21일 영국(GB)

(71) 출원인 글락소 그룹 리미티드
영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포오드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스

(72) 발명자 보쓰위크,알란,데이비드
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 거널스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

찬,추엔
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 거널스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

켈리,헨리,앤더슨
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 거널스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

킹,니겔,폴
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 거널스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

클린토우스,사바스
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 거널스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

메이슨,앤드류,맥머트리
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 거널스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

핀토,이반,레오
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 거널스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

폴라드,데렉,롤란드
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 거널스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

셍거,스테판
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 거널스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

샨,기타,펀자바이
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 거널스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

와트슨,니겔,스티븐
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 거널스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

영,로버트,존
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 거널스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

(74) 대리인 장수길
김영

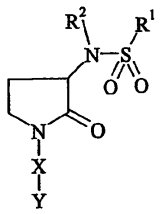
심사청구 : 없음

(54) 인자 X a 억제제로서의 피롤리딘-2-온

요약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 (I) 화합물의 제조 방법, 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 의약에서 화학식 (I) 화합물의 용도 (특히, 인자 Xa 억제제가 처방되는 임상적 증상의 완화에 있어서의 용도)에 관한 것이다.

<화학식 I>



색인어

인자 Xa 억제제, 피롤리딘-2-온, 혈액 응고, 혈전

명세서

기술분야

본 발명은 신규 부류의 화합물, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 제약 조성물, 및 의약에서 그의 용도 (특히, 인자 Xa 억제제가 처방되는 임상적 증상의 완화에 있어서의 용도)에 관한 것이다.

배경기술

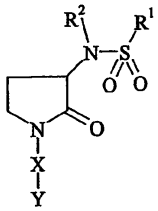
인자 Xa는 티로신-유사 세린 프로테아제 부류의 효소에 속하는 구성원이다. 인자 Xa는 응고 캐스케이드 (coagulation cascade)에서 중요한 효소이다. 인자 Xa 및 Va가 칼슘 이온 및 인지질과 1 대 1로 결합하면 프로트롬빈이 트롬빈으로 전환된다. 트롬빈은 가용성 혈장 단백질인 피브리노겐을 불용성 피브린으로 전환시킴으로써 혈액 응고 메카니즘에서 중추적인 역할을 한다. 불용성 피브린 매트릭스는 1차 지혈 플러그의 안정화에 필요하다. 다수의 중요한 질환 상태가 비정상적인 지혈과 관련되어 있다. 관상동맥 맥관구조 (coronary arterial vasculature)에 있어서, 확립된 아테롬성동맥경화 플라크 (established atherosclerotic plaque)로 인한 비정상적인 혈전 형성은 급성 심근경색 및 불안정형 협심증의 주요 원인이다. 혈전 용해 요법에 의한 폐색성 관상동맥 혈전의 치료 및 경피적 관상동맥 성형술 (PTCA; percutaneous transluminal coronary angioplasty) 둘 다는 대체로 환부 혈 관의 급성 혈전성 재폐쇄를 수반하며, 이는 즉시 해결되어야만 한다. 정맥 맥관구조에 있어서, 하부 사지 또는 복부에 큰 수술을 받는 환자들 중 높은 비율의 환자가 정맥 맥관구조에서의 혈전 형성으로 고통받고 있으며, 이러한 혈전 형성은 환부인 사지로의 혈류량을 감소시키고 폐색전증에 대한 소양을 유발할 수 있다. 범발성 혈관내 응고증 (disseminated intravascular coagulopathy)은 통상적으로 패혈성 쇼크, 특정 바이러스 감염 및 암의 과정 동안 2가지 모두의 혈관계에서 발생하며, 응고 인자의 신속한 소모 및 전신 응고를 특징으로 하는데, 이는 맥관구조 전반에 걸쳐 생명을 위협하는 혈전이 형성되게 함으로써 광범위한 기관 기능부전을 초래한다. 피브린이 풍부한 응혈 형성에서의 직접적인 역할 이외에도, 트롬빈은 맥관구조 및 혈액내의 다수의 세포 성분에 대해 방대한 생체조절 효과를 갖는 것으로 보고된 바 있다 (Shuman, M.A., Ann. NY Acad. Sci., 405: 349 (1986)).

인자 Xa 억제제는 관상동맥 혈전증 (예를 들어, 심근경색 및 불안정형 협심증), 혈전색전증, 혈전 용해 요법 및 경피적 관상동맥 성형술과 관련된 급성 혈관 폐쇄, 일과성 허혈성 발작, 폐색전증, 심정맥 혈전증, 말초 동맥 폐색과 같은 급성 혈관 질환의 치료, 혈관강 협소화 (재협착)의 예방, 및 심방 세동과 관련된 혈전색전성 사건 (예를 들어, 뇌졸중)의 예방에 유용할 수 있다. 인자 Xa 억제제는 또한 생체내 및 생체외 둘 다에서의 항-응고제로서 유용하며, 또한 부종 및 염증에서도 유용하다. 혈전은 폐 섬유아세포 증식에 기여하는 것으로 보고된 바 있으며, 따라서 인자 Xa 억제제는 몇몇 폐 섬유증 질환의 치료에 유용할 수 있다. 인자 Xa 억제제는 또한 종양 전이의 치료에 유용하며, 특정 종양 세포에 의해 생성된 시스테 인 프로테이나제에 의한 인자 Xa의 부적절한 활성화에 의해 유발된 전이 및 피브린 침착을 예방한다. 트롬빈은 뉴트라이트 (neutrite)의 수축을 유도할 수 있으며, 따라서 인자 Xa 억제제는 파킨슨 질환 및 알츠하이머 질환과 같은 신경퇴행성 질환에 잠재적 효능을 나타낼 수 있다. 이는 혈전 용해제와 함께 사용될 수 있음이 보고된 바 있고, 따라서 혈전 용해제를 보다 낮은 투여량으로 사용할 수 있다.

발명의 상세한 설명

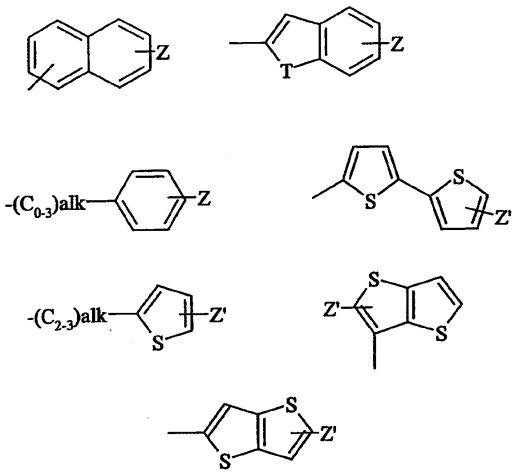
본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 유도체를 제공한다.

화학식 I



상기 식에서,

R^1은 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고



(상기 기들은 각각 임의로 추가의 헤테로원자 N을 함유할 수 있고,

Z는 임의의 치환기 할로겐, $-CH_2NH_2$, $-NR^aR^b$ 또는 -CN을 나타내고,

Z'은 임의의 치환기 할로겐, $-CH_2NH_2$ 또는 -CN을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S, O 또는 NH를 나타냄);

R^2는 수소, $-C_{1-3}$알킬$CONR^aR^b$, $-C_{1-3}$알킬CO_2C_{1-4}알킬, $-C_{1-3}$알킬모르폴리노, $-CO_2C_{1-4}$알킬 또는 $-C_{1-3}$알킬CO_2H를 나타내고;

X는 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$알킬, $-C_{2-4}$알케닐, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}$알킬)(CHO), $-NHCOC_{1-4}$알킬, $-NHSO_2R^c$, C_{0-4}알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 및 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

Y는 (i) 수소, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$알킬, $-C_{2-4}$알케닐, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}$알킬)(CHO), $-NHCOC_{1-4}$알킬, $-NHSO_2R^c$, C_{0-4}알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 또는 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 치환기, 또는 (ii) 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, C_{0-4}알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, =O, 고리 N에 대한 옥시드, -CHO, $-NO_2$, 및 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$알킬을 나타내거나, 또는 이들이 결합된 N 원자와 함께, 임의로 O, N 또는 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고 C_{1-4}알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고 (여기서, 헤테로원자 S는 O에 의해 임의로 치환되어 $S(O)_n$을 나타낼 수 있음);

R^c는 $-C_{1-6}$알킬을 나타내고;

R^d는 수소 또는 $-C_{1-6}$알킬을 나타내며;

n은 0 내지 2를 나타낸다.

본 발명의 추가 측면은

- 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 담체 및(또는) 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물

- 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물

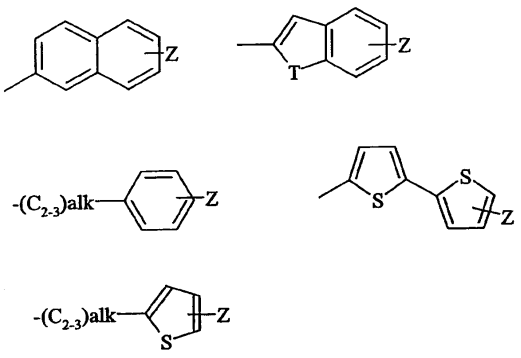
- 본 발명에 따른 화합물의, 인자 Xa 억제제에 의해 완화될 수 있는 증상을 앓고 있는 환자의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의 용도

- 본 발명의 화합물을 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 인자 Xa 억제제에 의해 완화될 수 있는 증상을 앓고 있는 환자의 치료 방법

에 관한 것이다.

또한, 본 발명은

R^1이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고



(Z는 임의의 치환기 할로겐을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S, O 또는 NH를 나타냄);

R^2가 수소를 나타내고;

X가 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

Y가 (i) 수소, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 치환기, 또는 (ii) 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

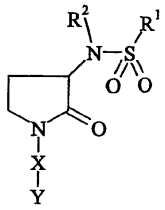
R^a 및 R^b가 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내거나, 또는 이들이 결합된 N 원자와 함께, 임의로 O, N 또는 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고 C_{1-4} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고 (여기서, 헤테로원자 S는 O에 의해 임의로 치환되어 $S(O)_n$을 나타낼 수 있음);

R^c가 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고;

n이 0 내지 2를 나타내는 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다.

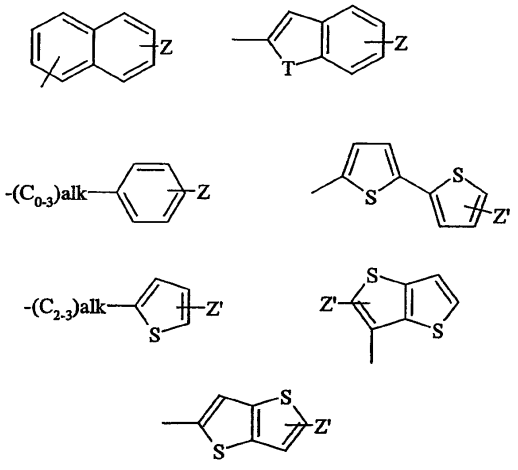
다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (IA)로 표시되는 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 유도체를 제공한다.

화학식 IA



상기 식에서,

R^1은 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고



(상기 기들은 각각 임의로 추가의 헤테로원자 N을 함유할 수 있고,

Z는 임의의 치환기 할로겐, $-CH_2NH_2$, $-NR^aR^b$ 또는 -CN을 나타내고,

Z'은 임의의 치환기 할로겐, $-CH_2NH_2$ 또는 -CN을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S, O 또는 NH를 나타냄);

R^2 는 수소, $-C_{1-3}$ 알킬$CONR^aR^b$, $-C_{1-3}$ 알킬CO_2C_{1-4} 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬모르폴리노, $-CO_2C_{1-4}$ 알킬 또는 $-C_{1-3}$ 알킬CO_2H를 나타내고;

X는 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2R^c$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 및 $-S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

Y는 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, =O, 고리 N에 대한 옥시드, -CHO, $-NO_2$, 및 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내거나, 또는 이들이 결합된 N 원자와 함께, 임의로 O, N 또는 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있 고 C_{1-4} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고 (여기서, 헤테로원자 S는 O에 의해 임의로 치환되어 $S(O)_n$ 을 나타낼 수 있음);

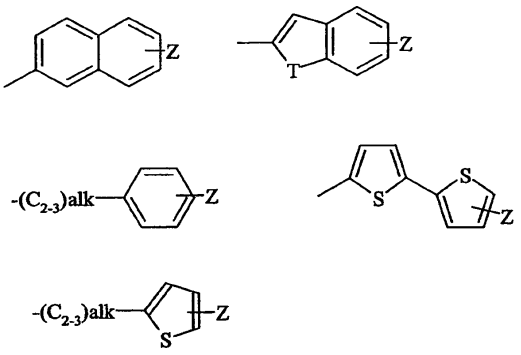
R^c 는 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고;

R^d 는 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내며;

n은 0 내지 2를 나타낸다.

또한, 본 발명은

R^1 이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고



(Z는 임의의 치환기 할로겐을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S, O 또는 NH를 나타냄);

R^2 가 수소를 나타내고;

X가 할로겐, -CN, -C_{1-4} 알킬, -CF_3, -NR^aR^b, -$(CH_2)_nOR^c$, -$C(O)R^c$, -$C(O)NR^aR^b$, -$S(O)_nR^c$, -$S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐을 나타내고;

Y가 할로겐, -CN, -C_{1-4} 알킬, -CF_3, -$(CH_2)_nNR^aR^b$, -$(CH_2)_nOR^c$, -$C(O)R^c$, -$C(O)NR^aR^b$, -$S(O)_nR^c$, -$S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐을 나타내고;

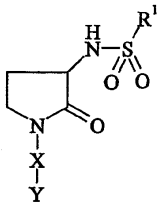
R^a 및 R^b가 독립적으로 수소, -C_{1-6} 알킬을 나타내거나, 또는 이들이 결합된 N 원자와 함께, 임의로 O, N 또는 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고 C_{1-4} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고 (여기서, 헤테로원자 S는 O에 의해 임의로 치환되어 $S(O)_n$을 나타낼 수 있음);

R^c가 -C_{1-6} 알킬을 나타내고;

n이 0 내지 2를 나타내는 화학식 (IA)의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다.

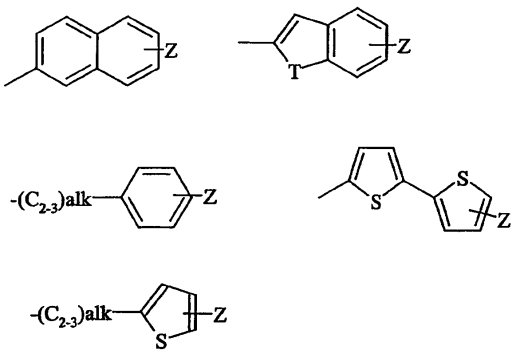
다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (IB)로 표시되는 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다.

화학식 IB



상기 식에서,

R^1은 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고



(Z는 임의의 치환기 할로겐을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S, O 또는 NH를 나타냄);

X는 할로겐, -CN, -C_{1-4} 알킬, -CF_3, -$(CH_2)_nOR^c$, -$C(O)R^c$, -$C(O)NR^aR^b$, -$S(O)_nR^c$, -$S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐을 나타내고;

Y는 -NR^aR^b를 나타내고;

R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, -C_{1-6} 알킬을 나타내거나, 또는 이들이 결합된 N 원자와 함께, 임의로 O, N 또는 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고 C_{1-4} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 헤

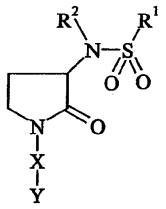
테로시클릭 고리를 형성하고 (여기서, 헤테로원자 S는 O에 의해 임의로 치환되어 $S(O)_n$을 나타낼 수 있음);

R^c는 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고;

n은 0 내지 2를 나타낸다.

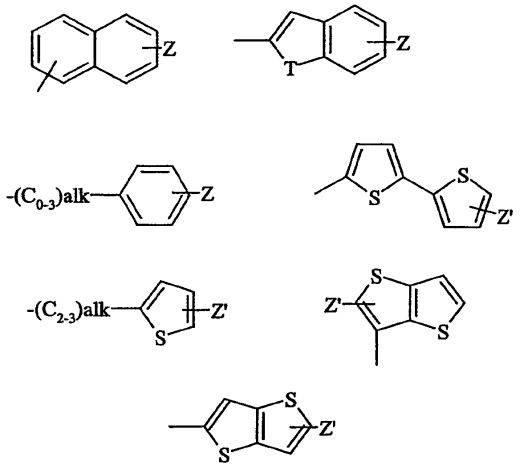
다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (IC)로 표시되는 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 유도체를 제공한다.

화학식 IC



상기 식에서,

R^1은 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고



(상기 기들은 각각 임의로 추가의 헤테로원자 N을 함유할 수 있고,

Z는 임의의 치환기 할로겐, $-CH_2NH_2$, $-NR^aR^b$ 또는 -CN을 나타내고,

Z'은 임의의 치환기 할로겐, $-CH_2NH_2$ 또는 -CN을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S, O 또는 NH를 나타냄);

R^2는 수소, $-C_{1-3}$ 알킬$CONR^aR^b$, $-C_{1-3}$ 알킬CO_2C_{1-4} 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬모르폴리노, $-CO_2C_{1-4}$ 알킬 또는 $-C_{1-3}$ 알킬CO_2H를 나타내고;

X는 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2R^c$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 및 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

Y는 수소, 할로겐, -CN, -C_{1-4} 알킬, -C_{2-4} 알케닐, -CF_3, -NR^aR^b, -NO_2, -N(C_{1-4} 알킬)(CHO), -NHCOC_{1-4} 알킬, -$NHSO_2R^c$, C_{0-4} 알킬OR^d, -$C(O)R^c$, -$C(O)NR^aR^b$, -$S(O)_nR^c$ 또는 -$S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 선택된 치환기를 나타내고;

R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, -C_{1-6} 알킬을 나타내거나, 또는 이들이 결합된 N 원자와 함께, 임의로 O, N 또는 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고 C_{1-4} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고 (여기서, 헤테로원자 S는 O에 의해 임의로 치환되어 $S(O)_n$ 을 나타낼 수 있음);

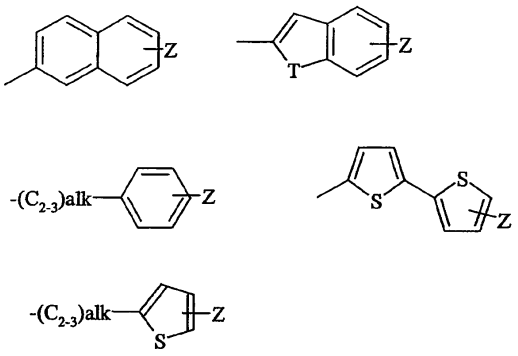
R^c 는 -C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^d 는 수소 또는 -C_{1-6} 알킬을 나타내며;

n은 0 내지 2를 나타낸다.

또한, 본 발명은

R^1 이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고



(Z는 임의의 치환기 할로겐을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S, O 또는 NH를 나타냄);

R^2 가 수소를 나타내고;

X가 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, -C_{1-4} 알킬, -CF_3, -NR^aR^b, -$(CH_2)_nOR^c$, -$C(O)R^c$, -$C(O)NR^aR^b$, -$S(O)_nR^c$, -$S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

Y가 수소, 할로겐, -CN, -C_{1-4} 알킬, -CF_3, -NR^aR^b, -$(CH_2)_nOR^c$, -$C(O)R^c$, -$C(O)NR^aR^b$, -$S(O)_nR^c$, -$S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 선택된 치환기를 나타내고;

R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, -C_{1-6} 알킬을 나타내거나, 또는 이들이 결합된 N 원자와 함께, 임의로 O, N 또는 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고 C_{1-4} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고 (여기서, 헤테로원자 S는 O에 의해 임의로 치환되어 $S(O)_n$ 을 나타낼 수 있음);

R^c 가 -C_{1-6} 알킬을 나타내고;

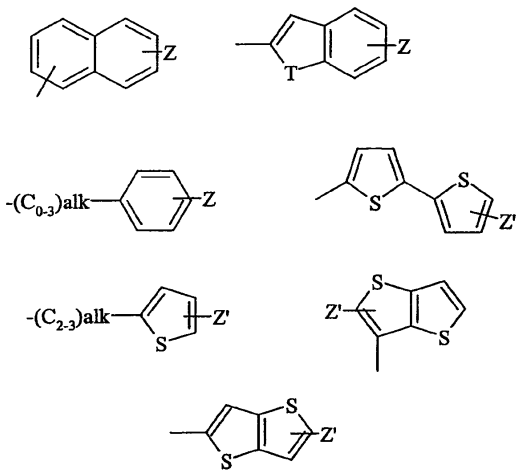
n이 0 내지 2를 나타내는 화학식 (IC)의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 X 및 Y가 상기 정의한 바와 같고 R^1 이 클로로나프틸렌, 바람직하게는 6-클로로나프틸렌을 나타내는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

화학식 (I)의 화합물은 키랄 (비대칭) 중심을 함유한다. 각각의 입체이성질체 (거울이성질체 및 부분입체이성질체) 및 이들의 혼합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다.

화학식 (I)의 화합물에서,

바람직하게는, R^1 이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내며,



상기 기들은 각각 임의로 추가의 헤테로원자 N을 함유할 수 있고,

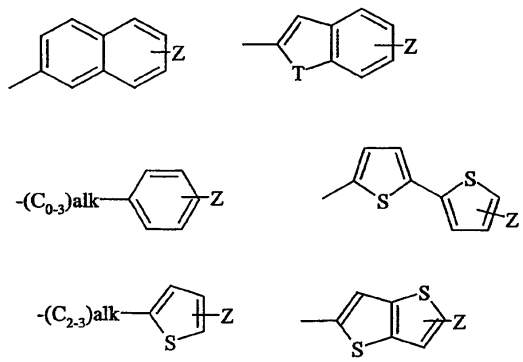
Z는 임의의 치환기 할로겐, $-CH_2NH_2$, $-NR^aR^b$ 또는 -CN을 나타내고,

Z'은 임의의 치환기 할로겐, $-CH_2NH_2$ 또는 -CN을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S 또는 O를 나타낸다.

보다 바람직하게는, R^1 이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내며,



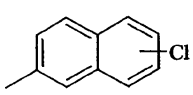
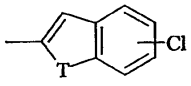
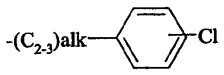
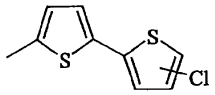
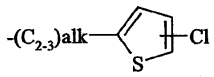
상기 기들은 각각 임의로 추가의 헤테로원자 N을 함유할 수 있고,

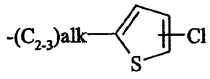
Z는 임의의 치환기 할로겐을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S 또는 O를 나타낸다.

보다 더 바람직하게는, R^1 이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타낸다.

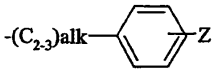
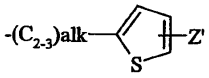






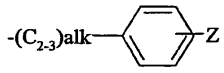
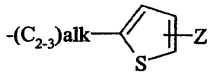
보다 더 바람직하게는, R^1이  를 나타낸다.

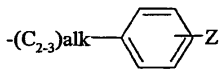
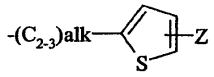
바람직하게는, R^2가 수소, CH_2CONH_2, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2CO_2C_4$ 알킬, CH_2CO_2H, CO_2C_4 알킬, $(CH_2)_2$ 모르폴리노를 나타낸다. 바람직하게는, R^2가 수소 또는 CH_2CONH_2를 나타낸다. 바람직하게는, R^2가 C_2H_4 모르폴리노를 나타내는 경우, 이 모르폴리노 고리는 알킬 쇄에 N-결합되어 있는 것이다.

바람직하게는, X가 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-NR^aR^b$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-NO_2$, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $NH_2SO_2R^c$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$ 및 $-C(O)NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 보다 바람직하게는, X가 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-NR^aR^b$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-NO_2$, $-NHSO_2R^c$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$ 및 $-C(O)NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 보다 더 바람직하게는, X가 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-C(O)R^c$ 및 $-C(O)NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 보다 더 바람직하게는, X가 할로겐에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 헤테로시클릭기를 나타낸다. 보다 더 바람직하게는, X가 수소 또는 할로겐에 의해 치환된 페닐, 또는 피리딘을 나타낸다. 가장 바람직하게는, X가 2-위치에서 불소에 의해 치환된 페닐, 또는 피리딘을 나타낸다.

바람직하게는, Y가 (i) 수소, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-NR^aR^b$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-NO_2$, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2R^c$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$ 또는 $-C(O)NR^aR^b$로부터 선택된 치환기, 또는 (ii) 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, 고리 N에 대한 옥시드, -CHO, $-NO_2$, 및 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 보다 바람직하게는, Y가 (i) 수소, 할로겐, -CN, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-NR^aR^b$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-NO_2$, $-NHSO_2R^c$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$ 또는 $-C(O)NR^aR^b$로부터 선택된 치환기, 또는 (ii) 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, 고리 N에 대한 옥시드, -CHO, $-NO_2$, 및 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 보다 더 바람직하게는, Y가 (i) 수소, 할로겐, -CN, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-C(O)R^c$ 또는 $-C(O)NR^aR^b$로부터 선택된 치환기, 또는 (ii) 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NO_2$ 및 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 가장 바람직하게는, Y가 (i) 수소, 할로겐, -CN, $-C(O)R^c$ 또는 $-C(O)NR^aR^b$로부터 선택된 치환기, 또는 (ii) 페닐, 피라졸, 이미다졸 또는 피리딘 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NO_2$ 및 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 다른 바람직한 측면에서, Y는 (i) 수소, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2R^c$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 또는 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 치환기, (ii) 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C($

O)R ^{c}, -C(O)NR ^{a}R ^{b}, -S(O) $_{n}$R ^{c}, -S(O) $_{2}$NR ^{a}R ^{b}, -CHO, -NO $_{2}$ 및 -N(R ^{a})(SO $_{2}$R ^{c})로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, (iii) O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 -S(O) $_{n}$R ^{c}, -S(O) $_{2}$NR ^{a}R ^{b}, -NO $_{2}$ 또는 -N(R ^{a})(SO $_{2}$R ^{c})로부터 선택된 기에 의해 치환됨), 또는 (iv) R ^{1}이  또는  를 나타내는 경우, O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, -C $_{1-4}$ 알킬, -CF $_{3}$, -(CH $_{2}$) $_{n}$NR ^{a}R ^{b}, -(CH $_{2}$) $_{n}$N $^{+}$R ^{a}R ^{b}CH $_{2}$CONH $_{2}$, C $_{0-4}$ 알킬OR ^{d}, -C(O)R ^{c}, -C(O)NR ^{a}R ^{b}, -S(O) $_{n}$R ^{c}, -S(O) $_{2}$NR ^{a}R ^{b}, -CHO, -NO $_{2}$ 및 -N(R ^{a})(SO $_{2}$R ^{c})로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다.

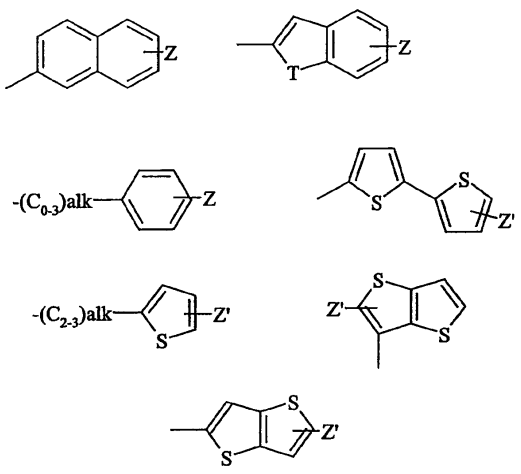
보다 바람직하게는, Y가 (i) 수소, 할로겐, -CN, -C $_{1-4}$ 알킬, -CF $_{3}$, -NR ^{a}R ^{b}, -(CH $_{2}$) $_{n}$OR ^{c}, -C(O)R ^{c}, -C(O)NR ^{a}R ^{b}, -S(O) $_{n}$R ^{c} 또는 -S(O) $_{2}$NR ^{a}R ^{b}로부터 선택된 치환기, (ii) 할로겐, -CN, -C $_{1-4}$ 알킬, -CF $_{3}$, -(CH $_{2}$) $_{n}$NR ^{a}R ^{b}, -(CH $_{2}$) $_{n}$OR ^{c}, -C(O)R ^{c}, -C(O)NR ^{a}R ^{b}, -S(O) $_{n}$R ^{c} 및 -S(O) $_{2}$NR ^{a}R ^{b}로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, (iii) O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 -S(O) $_{n}$R ^{c} 또는 -S(O) $_{2}$NR ^{a}R ^{b}로부터 선택된 기에 의해 치환됨), 또는 (iv) R ^{1}이  또는  를 나타내고 Z가 임의의 치환기 할로겐을 나타내는 경우, O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향 족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, -C $_{1-4}$ 알킬, -CF $_{3}$, -(CH $_{2}$) $_{n}$NR ^{a}R ^{b}, -(CH $_{2}$) $_{n}$OR ^{c}, -C(O)R ^{c}, -C(O)NR ^{a}R ^{b}, -S(O) $_{n}$R ^{c}, -S(O) $_{2}$NR ^{a}R ^{b}로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다.

가장 바람직하게는, Y가 (i) 수소, 할로겐, -CN, -C $_{1-4}$ 알킬, -CF $_{3}$, -NR ^{a}R ^{b}, -(CH $_{2}$) $_{n}$OR ^{c}, -C(O)R ^{c}, -C(O)NR ^{a}R ^{b}, -S(O) $_{n}$R ^{c} 또는 -S(O) $_{2}$NR ^{a}R ^{b}로부터 선택된 치환기, (ii) 할로겐, -CN, -C $_{1-4}$ 알킬, -CF $_{3}$, -(CH $_{2}$) $_{n}$NR ^{a}R ^{b}, -(CH $_{2}$) $_{n}$OR ^{c}, -C(O)R ^{c}, -C(O)NR ^{a}R ^{b}, -S(O) $_{n}$R ^{c} 및 -S(O) $_{2}$NR ^{a}R ^{b}로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, 또는 (iii) R ^{1}이  또는  를 나타내고 Z가 임의의 치환기 할로겐을 나타내는 경우, 피라졸, 이미다졸 또는 피리딘 (이들은 각각 할로겐, -CN, -C $_{1-4}$ 알킬, -CF $_{3}$, -(CH $_{2}$) $_{n}$NR ^{a}R ^{b}, -(CH $_{2}$) $_{n}$OR ^{c}, -C(O)R ^{c}, -C(O)NR ^{a}R ^{b}, -S(O) $_{n}$R ^{c}, -S(O) $_{2}$NR ^{a}R ^{b}로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 바람직하게는, X가 페닐인 경우, Y는 페닐 고리의 4-위치 (즉, 분자의 나머지에 대해 파라 위치)에서 치환된 치환기이다.

바람직하게는, R ^{a} 및 R ^{b}가 독립적으로 수소 또는 -C $_{1-6}$ 알킬을 나타낸다.

화학식 (IA)의 화합물에서,

바람직하게는, R ^{1}이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내며,



상기 기들은 각각 임의로 추가의 헤테로원자 N을 함유할 수 있고,

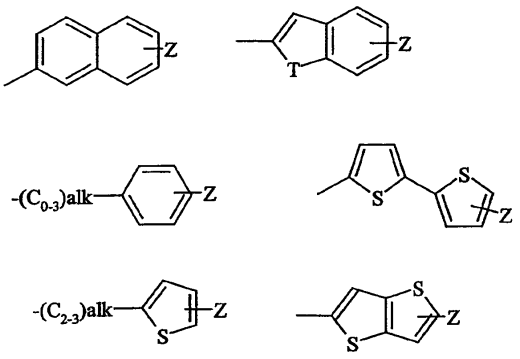
Z는 임의의 치환기 할로겐, -CH $_2$NH $_2$, -NR ^{a}R ^{b} 또는 -CN을 나타내고,

Z'은 임의의 치환기 할로겐, -CH $_2$NH $_2$ 또는 -CN을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S 또는 O를 나타낸다.

보다 바람직하게는, R ^{1} 이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내며,



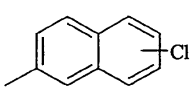
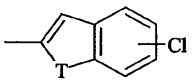
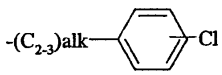
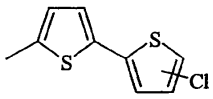
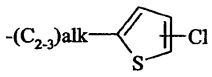
상기 기들은 각각 임의로 추가의 헤테로원자 N을 함유할 수 있고,

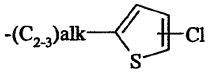
Z는 임의의 치환기 할로겐을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S 또는 O를 나타낸다.

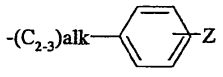
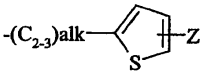
보다 더 바람직하게는, R ^{1} 이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타낸다.

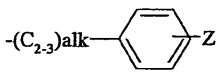
가장 바람직하게는, R^1이 를 나타낸다.

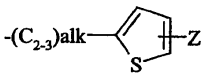
바람직하게는, R^2가 수소, CH_2CONH_2, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2CO_2C_4$ 알킬, CH_2CO_2H, CO_2C_4 알킬, $(CH_2)_2$ 모르폴리노를 나타낸다. 바람직하게는, R^2가 수소 또는 CH_2CONH_2를 나타낸다. 바람직하게는, R^2가 C_2H_4 모르폴리노를 나타내는 경우, 이 모르폴리노 고리는 알킬 쇄에 N-결합되어 있는 것이다.

바람직하게는, X가 할로겐에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 헤테로시클릭기를 나타낸다. 보다 바람직하게는, X가 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐으로부터 선택된 1 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 보다 더 바람직하게는, X가 할로겐에 의해 치환된 페닐, 또는 피리딘을 나타낸다. 가장 바람직하게는, X가 2-위치에서 불소에 의해 치환된 페닐, 또는 피리딘을 나타낸다.

바람직하게는, Y가 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, 고리 N에 대한 옥시드, -CHO, $-NO_2$, 또는 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 보다 바람직하게는, Y가 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NO_2$ 또는 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 가장 바람직하게는, Y가 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NO_2$ 또는 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, 피리딘 또는 피라졸을 나타낸다. 다른 바람직한 측면에서, Y는 (i) 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, -CHO, $-NO_2$ 및 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, (ii) O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NO_2$ 또는 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로 부터 선택된 기에 의해 치환됨), 또는 (iii) R^1이 
또는 
를 나타내는 경우, O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, -CHO, $-NO_2$, $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다.

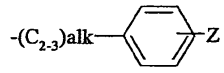
보다 바람직하게는, Y가 (i) 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 및 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, (ii) O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 $-S(O)_nR^c$ 또는 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 기에 의해 치환됨), 또는 (iii) R

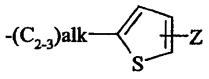




R^1이 또는 를 나타내는 경우, O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또 는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 및 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다.

가장 바람직하게는, Y가 (i) 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 및 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, 또는 (ii) R^1이 또는 를 나타내는 경우, 페닐, 피라졸, 이미다졸 또는 피리딘 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 및 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다.



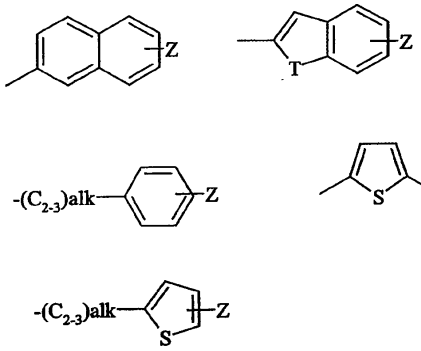


바람직하게는, X가 페닐인 경우, Y는 페닐 고리의 4-위치 (즉, 분자의 나머지에 대해 파라 위치)에서 치환된 치환기이다.

바람직하게는, R^a 및 R^b가 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타낸다.

화학식 (IC)의 화합물에서,

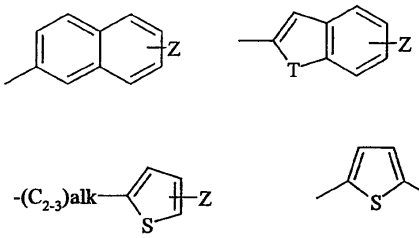
바람직하게는, R^1이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내며,



Z는 임의의 치환기 할로겐을 나타내고,

T는 S를 나타낸다.

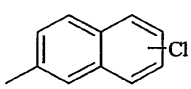
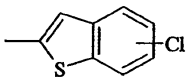
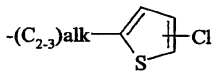
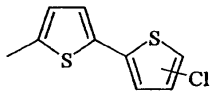
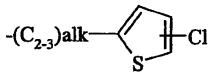
보다 더 바람직하게는, R^1이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내며,



Z는 임의의 치환기 할로겐을 나타내고,

T는 S를 나타낸다.

보다 바람직하게는, R^1이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타낸다.

가장 바람직하게는, R^1 이 를 나타낸다.

바람직하게는, R^2 가 수소 또는 CH_2CONH_2 를 나타낸다.

바람직하게는, X가 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-NR^aR^b$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-NO_2$, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2R^c$, C_{0-4} 알킬OH, $-C(O)R^c$ 및 $-C(O)NR^aR^b$ 로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 보다 바람직하게는, X가 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-NR^aR^b$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-NO_2$, C_{0-4} 알킬OH, $-C(O)R^c$ 및 $-C(O)NR^aR^b$ 로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의 로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 보다 더 바람직하게는, X가 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-C(O)R^c$ 및 $-C(O)NR^aR^b$ 로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타낸다. 보다 더 바람직하게는, X가 할로겐에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 헤테로시클릭기를 나타낸다. 보다 더 바람직하게는, X가 할로겐에 의해 치환된 페닐, 또는 피리딘을 나타낸다. 보다 더 바람직하게는, X가 할로겐에 의해 치환된 페닐을 나타낸다. 가장 바람직하게는, X가 2-위치에서 할로겐에 의해 치환된 페닐을 나타낸다.

바람직하게는, Y가 수소, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-NR^aR^b$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2R^c$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$ 또는 $-C(O)NR^aR^b$ 로부터 선택된 치환기를 나타낸다. 보다 바람직하게는, Y가 수소, 할로겐, -CN, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-NR^aR^b$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), C_{1-4} 알킬OH, $-C(O)R^c$ 또는 $-C(O)NR^aR^b$ 로부터 선택된 치환기를 나타낸다. 보다 더 바람직하게는, Y가 수소, 할로겐, -CN, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), C_{1-4} 알킬OH, $-C(O)R^c$ 또는 $-C(O)NR^aR^b$ 로부터 선택된 치 환기를 나타낸다. 가장 바람직하게는, Y가 수소, 할로겐, -CN, $-C(O)R^c$ 또는 $-C(O)NR^aR^b$ 로부터 선택된 치환기를 나타낸다. 바람직하게는, X가 페닐인 경우, Y는 페닐 고리의 4-위치 (즉, 분자의 나머지에 대해 파라 위치)에서 치환된 치환기이다.

본 발명은 본원의 상기에 설명된 바람직한 기, 보다 바람직한 기, 보다 더 바람직한 기 및 가장 바람직한 기의 모든 조합을 포함하는 것으로 이해해야 한다.

본원에 사용된 용어 '알킬'은 직쇄 및 분지쇄의 포화된 탄화수소 기를 의미한다. 알킬기의 예로는 메틸 ($-CH_3$), 에틸 ($-C_2H_5$), 프로필 ($-C_3H_7$) 및 부틸 ($-C_4H_9$)이 있다.

본원에 사용된 용어 '알킬렌'은 직쇄 및 분지쇄의 포화된 탄화수소 연결기를 의미한다. 알킬렌기의 예로는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$) 및 프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$)이 있다.

본원에 사용된 용어 '알케닐렌'은 직쇄 및 분지쇄의 불포화된 탄화수소 연결기를 의미하며, 여기서 불포화는 이중결합으로서만 존재한다. 알케닐렌기의 예로는 에테닐렌 (-CH=CH-) 및 프로페닐렌 ($-CH_2-$CH=CH-)이 있다.

본원에 사용된 용어 '헤테로시클릭기'는 질소, 황 및 산소 원자로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 임의로 치환될 수 있는 고리를 의미한다. 헤테로고리는 방향족 또는 비-방향족일 수 있다 (즉, 포화되거나, 부분적으로 불포 화되거나, 또는 완전히 불포화될 수 있음). 5-원 기의 예로는 티에닐, 푸라닐, 피롤리디닐, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 이미다졸릴이 있다. 6-원 기의 예로는 피리딜, 피페리디닐, 피리미디닐 및 모르폴리닐이 있다. 7-원 기의 예로는 헥사메틸렌이미닐이 있다. 특정 헤테로시클릭기, 예컨대 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜 및 피리미디닐 분자의 나머지 부분에 C-결합된 것이다. 다른 헤테로시클릭기, 예컨대 피롤리디닐, 이미다졸릴, 피페리딜, 모르폴리닐 및 헥사메틸렌이미닐은 분자의 나머지 부분에 C-결합되거나 N-결합된 것일 수 있다.

본원에 사용된 용어 '할로겐'은 불소, 염소, 브롬 및 요오드로부터 선택된 원자를 의미한다.

본원에 사용된 용어 '제약상 허용되는'은 제약 용도에 사용하기 적합한 화합물을 의미한다.

본원에 사용된 용어 '제약상 허용되는 유도체'는 화학식 (I) 화합물의 임의의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물 (예를 들어, 에스테르 또는 카르바메이트), 또는 그러한 전구약물의 염 또는 용매화물을 의미하며, 이는 수용자에게 투여시 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 활성 대사물 또는 잔기를 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있어야 한다. 제약상 허용되는 바람직한 유도체로는 염, 용매화물, 에스테르, 카르바메이트 및 포스페이트 에스테르가 있다. 제약상 허용되는 특히 바람직한 유도체로는 염, 용매화물 및 에스테르가 있다. 제약상 허용되는 가장 바람직한 유도체로는 염 및 용매화물이 있다.

본 발명에 따른 적합한 염으로는 유기 및 무기의 산 및 염기와 반응하여 형 성된 염들이 있다. 제약상 허용되는 산 부가 염으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산과 같은 무기산으로부터 형성된 염; 및 시트르산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 숙산산, 옥살산, 포름산, 푸마르산, 말레산, 옥살로아세트산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산 및 이세티온산과 같은 유기산으로부터 형성된 염이 있다. 제약상 허용되는 특히 바람직한 염으로는 염산, 트리플루오로아세트산 및 포름산으로부터 형성된 염이 있다.

유기화학 분야의 당업자는 다수의 유기 화합물들이 이들이 반응하는 용매, 또는 이들이 침전 또는 결정화되는 용매와 복합체를 형성할 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 복합체는 '용매화물'로서 공지되어 있다. 예를 들어, 물과의 복합체는 '수화물'로서 공지되어 있다. 화학식 (I) 화합물의 용매화물은 본 발명에 범위 내에 포함된다.

의약에 사용하기 적합한 화학식 (I) 화합물의 염 및 용매화물은, 카운터이온이나 관련 용매가 제약상 허용되는 것이다. 그러나, 카운터이온이나 관련 용매가 제약상 허용되지 않는 것일지라도, 이들이 화학식 (I)의 다른 화합물 및 제약상 허용되는 염 및 용매화물의 제조에서 중간체로서 사용되는 경우에는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

본원에 사용된 용어 '전구약물'은 체내에서 혈중 가수분해 등에 의해 의약 효과를 나타내는 활성 형태로 전환되는 화합물을 의미한다. 제약상 허용되는 전구약물은 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987] 및 [D. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra 'Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs' Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130]에 기재되어 있으며, 이들 문헌은 이 거명을 통해 본원에 참고로 포함되는 것으로 간주한다. 에스테르는 그 자체로 활성이 있고(있거나) 인체의 생체내 조건하에서 가수분해가능할 수 있다. 제약상 허용되고 생체내에서 가수분해가능한 적합한 에스테르기로는, 인체에서 용이하게 분해되어 모 산 (parent acid) 또는 그의 염을 생성하는 것들이 있다.

본 발명의 바람직한 화합물로는

6-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(디메틸아미노)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)에텐술폰아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드

5-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-1-벤조푸란-2-술폰아미드

N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘- 3-일}이소퀴놀린-5-술폰아미드

(E)-2-(4-클로로페닐)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드

5'-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-2,2'-비티오펜-5-술폰아미드

6-(디메틸아미노)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}퀴놀린-8-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

5-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(4-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1H-이미다졸-1-일}-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-1-벤조티오펜-2-술폰아미드 포르메이트 염 (1:1)

(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1H-이미다졸-1-일}-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로프-1-엔-1-술폰아미드 포르메이트 염 (1:1)

N-{(3S)-1-[2'-(아미노술포닐)-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-6-클로로-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

4'-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)프로프-1-에닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3'-플루오로-1,1'-비페닐-2-술폰아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[5-(2-니트로페닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(3-플루오로-2'-니트로-1,1'-비페닐-4-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]에텐술폰아미드

4'-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3'-플루오로-N-메틸-1,1'-비페닐-2-술폰아미드

4'-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3'-플루오로-1,1'-비페닐-2-술폰아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(5-{2-[(메틸술포닐)아미노]페닐}피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]에텐술폰아미드

(E)-N-{(3S)-1-[5-(2-tert-부틸페닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술폰아미드

5-클로로-N-((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-벤조푸란-2-술폰아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-((3S)-2-옥소-1-{5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-일}피롤리딘-3-일)에텐술폰아미드

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}-N,N-디메틸벤즈아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[5-(2-시아노페닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}벤젠술폰아미드

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}-N,N-디메틸벤젠술폰아미드

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}-N-메틸벤젠술폰아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(5-{2-[메틸(메틸술포닐)아미노]페닐}피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]에텐술폰아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[5-(2-이소프로폭시페닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-2-옥소-1-(5-페닐피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

5-클로로-N-((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)티에노[2,3-b]피리딘-2-술폰아미드

4-시아노-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}벤젠술폰아미드

3-시아노-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}벤젠술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-1-벤조푸란-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}티에노[3,2-b]피리딘-2-술폰아미드

5-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}티에노[3,2-b]피리딘-2-술폰아미드

(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}프로프-1-엔-1-술폰아미드

tert-부틸 [{[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]아세테이트

[{[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]아세트산

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)-N-(2-모르폴린-4-일에틸)에텐술폰아미드 포르메이트 염 (1:1)

2-[{[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]아세트아미드

tert-부틸 [(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}카르바메이트

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비 페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-N-(2-모르폴린-4-일에틸)에텐술폰아미드

2-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}아미노)아세트아미드

tert-부틸 ({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}아미노)아세테이트

{[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]아세트산

({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}아미노)아세트산

4'-[(S)-3-(6-클로로-나프탈렌-2-술포닐아미노)-2-옥소-피롤리딘-1-일]-3'-플루오로-비페닐-3-카르복실산 아미드

6-클로로-나프탈렌-2-술폰산 [(S)-1-[5-(2-메틸술파닐페닐)-티아졸-2-일]-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드

6-클로로-나프탈렌-2-술폰산 [(S)-1-[5-(2-메탄술포닐페닐)-티아졸-2-일]-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드

3-(아미노메틸)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}벤젠술폰아미드

4-(아미노메틸)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}벤젠술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-피리딘-4-일페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일] 나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-피리딘-3-일페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(4-프로필피리딘-3-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-((3S)-1-{2-플루오로-4-[6-(메틸티오)피리딘-3-일]페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일)나프탈렌-2-술폰아미드

N-{(3S)-1-[4-(5-브로모피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}-6-클로로나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(4-메톡시피리딘-3-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-피리미딘-5-일페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

N-{(3S)-1-[3'-(아미노메틸)-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-6-클로로나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(3-푸릴)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프 탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(4-메틸티엔-2-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-티엔-3-일페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(5-메틸티엔-2-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(4-메틸티엔-3-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(3-포르밀티엔-2-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(5-클로로티엔-2-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(5-메틸-2-푸릴)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(3-플루오로-1,1'-비페닐-4-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1H-이미 다졸-1-일}-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]에텐술폰아미드 비스(트리플루오로아세테이트)

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-옥시도피리딘-4-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(2-클로로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(2-시아노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

(E)-N-{(3S)-1-[4-(3-클로로피리딘-4-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-피리미딘-2-일페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(3-클로로피리딘-4-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드 포르메이트

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-1,3-티아졸-5-술폰아미드

5-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}티에노[3,2-b]티오펜-2-술폰아미드

2-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}티에노[3,2-b]티오펜-3-술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(5-요오도피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]에텐술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리디닐]-1-벤조티오펜-2-술폰아미드 X

5'-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2,2'-비티오펜-5-술폰아미드

2-(5-클로로-2-티에닐)-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리디닐]에탄술폰아미드

6-클로로-N-[(3R)-1-(2-플루오로-4-니트로페닐)-2-옥소피롤리디닐]-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

(E)-2-(5-클로로-2-티에닐)-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-니트로페닐)-2-옥소피롤리디닐]에텐술폰아미드

5'-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-니트로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2,2'-비티오펜-5-술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]에텐술폰아미드

2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드

(E)-2-(5-클로로-2-티에닐)-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-이소프로페닐페닐)-2-옥소피롤리디닐]에텐술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

N-[(3S)-1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리디닐]-6-클로로-2-나프탈렌술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소피롤리디닐}-2-나프탈렌술폰아미드

4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드

(E)-2-(5-클로로-2-티에닐)-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-피롤리디닐카르보닐)페닐]-2-옥소피롤리디닐}에텐술폰아미드

6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]니코틴아미드

4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로벤즈아미드

4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로-N-메틸벤즈아미드

4-((3S)-3-{[(6-클로로-1-벤조티엔-2-일)술포닐]아미노}-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드

4-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)프로프-1-에닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드

4-((3S)-3-{[(6-클로로-1-벤조티엔-2-일)술포닐]아미노}-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-플루오로-N-이소프로필-N-메틸벤즈아미드

(E)-N-[(3S)-1-(4-아세틸-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술폰아미드

(E)-N-[(3S)-1-(5-아세틸피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술폰아미드

N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로-2-티에닐)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리디닐]-3-플루오로페닐}아세트아미드

N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로-2-티에닐)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리디닐]-3-플루오로페닐}프로판아미드

N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로페닐}-2-메틸프로판아미드

N-[4-((3S)-3-{[(6-클로로-1-벤조티엔-2-일)술포닐]아미노}-2-옥소피롤리디닐)-3-플루오로페닐]아세트아미드

N-[4-((3S)-3-{[(6-클로로-1-벤조티엔-2-일)술포닐]아미노}-2-옥소피롤리디닐)-3-플루오로페닐]프로판아미드

N-[4-((3S)-3-{[(6-클로로-1-벤조티엔-2-일)술포닐]아미노}-2-옥소피롤리디닐)-3-플루오로페닐]-2-메틸프로판아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-((3S)-1-{2-플루오로-4-[포르밀(이소프로필)아미노]페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일)에텐술폰아미드

6-클로로-N-((3S)-1-{2-플루오로-4-[포르밀(이소프로필)아미노]페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(2,4-디클로로페닐)-2-옥소피롤리디닐]-2-나프탈렌술폰아미드

N-[(3S)-1-(4-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-2-옥소피롤리디닐]-6-클로로-2-나프탈렌술폰아미드

N-[(3S)-1-(4-tert-부틸페닐)-2-옥소피롤리디닐]-6-클로로-2-나프탈렌술폰아미드

(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-2-옥소-1-피라진-2-일피롤리딘-3-일]프로프-1-엔-1-술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-2-옥소-1-(1,3-티아졸-2-일)피롤리디닐]-2-나프탈렌술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐]-2-옥소피롤리디닐}-2-나프탈렌술폰아미드

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐]-2-옥소피롤리디닐}-2-나프탈렌술폰아미드

N-[(3S)-1-(5-브로모-1,3-티아졸-2-일)-2-옥소피롤리디닐]-2-(5-클로로-2-티에닐)에탄술폰아미드

6-클로로-N-[(3S)-1-(피라진-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]-1-벤조티펜-2-술폰아미드

2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(5-요오도피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]에탄-1-술폰아미드

4-[(3S)-3-((2-아미노-2-옥소에틸){[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로벤즈아미드

4-[(3S)-3-((2-아미노-2-옥소에틸){[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-히드록시에틸)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드

(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(5-요오도피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로프-1-엔-1-술폰아미드

(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-((3S)-1-{2-플루오로-4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일)프로프-1-엔-1-술폰아미드

(E)-N-[(3S)-1-(4-아세틸페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술폰아미드

2-({(3S)-1-[2'-(아미노술포닐)-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}{[(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)프로프-1-에닐]술포닐}아미노)아세트아미드

2-({(3S)-1-[2'-(아미노술포닐)-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}{[(1Z)-2-(5-클로로티엔-2-일)프로프-1-에닐]술포닐}아미노)아세트아미드

2-{(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-술포닐)-[(S)-1-(3-플루오로-2'-술파모일-비페닐-4-일)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미노}-아세트아미드 포르메이트

2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1H-이미다졸-1-일}-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드

2-아미노-N-[(1-{4-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)프로프-1-에닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로페닐}-1H-이미다졸-2-일)메틸]-N,N-디메틸-2-옥소에탄아미늄 포르메이트

2-아미노-N-[(1-{4-[(3S)-3-({[2-(5-클로로티엔-2-일)에틸]술포닐}아미노)- 2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로페닐}-1H-이미다졸-2-일)메틸]-N,N-디메틸-2-옥소에탄아미늄 포르메이트

2-아미노-N-({1-[4-((3S)-3-{[(6-클로로-1-벤조티엔-2-일)술포닐]아미노}-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-플루오로페닐]-1H-이미다졸-2-일}메틸)-N,N-디메틸-2-옥소에탄아미늄 포르메이트

가 있다.

본 발명의 화합물은 유리한 특성을 나타내거나, 보다 효능이 높거나, 보다 높은 선택도를 나타내거나, 보다 적은 부작용을 나타내거나, 보다 긴 작용 기간을 갖거나, 바람직한 경로에 의한 생체이용률이 보다 높거나, 또는 유사한 공지 화합물보다 더욱 바람직한 다른 특성을 나타낼 수 있다.

화학식 (I)의 화합물은 인자 Xa 억제제이고, 따라서 인자 Xa 억제제의 투여에 의해 완화될 수 있는 임상적 증상의 치료에 유용하다. 그러한 증상에는 급성 혈관 질환, 예를 들어 관상동맥 혈전증 (예컨대, 심근경색 및 불안정형 협심증), 혈전색전증, 혈전 용해 요법 및 경피적 관상동맥 성형술 (PTCA)과 관련된 급성 혈관 폐쇄, 일과성 허혈성 발작, 폐색전증, 심정맥 혈전증, 말초 동맥 폐색, 혈관강 협소화 (재협착)의 예방, 및 심방 세동과 관련된 혈전색전성 사건 (예컨대, 뇌졸중); 부종 및 PAF 매개의 염증성 질환, 예를 들어 성인성 호흡 쇼크 증후군 (adult respiratory shock syndrome), 패혈성 쇼크 및 재관류 손상; 폐 섬유증의 치료; 종양 전이의 치료; 신경퇴행성 질환, 예를 들어 파킨슨 질환 및 알츠하이머 질환; 바이러스 감염; 카사바하 메리트 증후군 (Kasabach Merritt Syndrome); 용혈성 요독 증후군; 관절염; 골다공증; 투석, 혈액 여과, 우회로 시술시의 체외 혈액에 대한 항응고제; 및 보철물, 인공 판막 및 카테터와 같은 삽입 의료기기에서 혈전 형성의 위험을 감소시키기 위한 코팅이 포함된다.

따라서, 본 발명의 한 측면은 의학 요법에 사용하기 위한 (특히, 인간을 비롯한 포유동물에서 인자 Xa 억제제가 처방되는 임상적 증상의 완화를 위한) 화학식 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 유도체를 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 인자 Xa 억제제에 의해 완화될 수 있는 증상을 앓고 있는 인간을 비롯한 포유동물의 치료 및(또는) 예방 방법을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (I) 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 유도체의, 인자 Xa 억제제에 의해 완화될 수 있는 증상의 치료 및(또는) 예방용 의약 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

바람직하게는, 인자 Xa 억제제에 의해 완화될 수 있는 증상은 급성 혈관 질환, 예를 들어 관상동맥 혈전증 (예컨대, 심근경색 및 불안정형 협심증), 혈전색전증, 혈전 용해 요법 및 경피적 관상동맥 성형술과 관련된 급성 혈관 폐쇄, 일과성 허혈성 발작, 폐색전증, 심정맥 혈전증, 말초 동맥 폐색의 치료, 혈관강 협소화 (재협착)의 예방, 및 심방 세동과 관련된 혈전색전성 사건 (예컨대, 뇌졸중)의 예방으로부터 선택된다.

보다 바람직하게는, 인자 Xa 억제제에 의해 완화될 수 있는 증상은 관상동맥 혈전증 (예컨대, 심근경색 및 불안정형 협심증), 폐색전증, 심정맥 혈전증 및 심방 세동과 관련된 혈전색전성 사건 (예컨대, 뇌졸중)의 예방으로부터 선택된다.

치료에 관해 언급하는 것은 급성 치료 또는 예방 뿐만 아니라, 확립된 징후의 완화도 포함하는 것으로 이해해야 한다.

치료법에 사용하는 경우에 본 발명의 화합물은 원료 화학물질로서 투여될 수도 있지만, 본 발명의 화합물은 제약 제제로서 활성 성분을 제공하는 것이 바람직하다.

추가의 측면에서, 본 발명은 1종 이상의 화학식 (I) 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 유도체를 제약상 허용되는 담체 및(또는) 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 담체 및(또는) 부형제는 조성물의 다른 성분들과 상용성이 있고 수용자에게 유해하지 않아야 한다는 점에서 '허용되는' 것이어야 한다.

따라서, 본 발명은 1종 이상의 화학식 (I) 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 유도체를 제약상 허용되는 담체 및(또는) 부형제와 함께 포함하는 제약 제제를 제공한다. 담체 및(또는) 부형제는 제제의 다른 성분들과 상용성이 있고 수용자에게 유해하지 않아야 한다는 점에서 '허용되는' 것이어야 한다.

다른 측면에서, 본 발명은 활성 성분으로서의 1종 이상의 화학식 (I) 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 유도체를 제약상 허용되는 담체 및(또는) 부형제와 함께 포함하는, 치료에 사용하기 위한 (특히, 인자 Xa 억제제에 의해 완화될 수 있는 증상을 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체의 치료를 위한) 제약 조성물을 제공한다.

추가로 본 발명에 의해, 1종 이상의 화학식 (I) 화합물 또는 제약상 허용되 는 그의 유도체를 제약상 허용되는 담체 및(또는) 부형제와 함께 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물을 제조하는 방법이 제공된다.

본 발명에 따라 사용되는 화합물은 경구 투여, 구강 투여, 비경구 투여, 국소 투여, 직장 투여 또는 경피 투여를 위해 제제화될 수도, 또는 흡입 또는 취입 (구강 또는 비강을 통해)에 의해 투여하기 적합한 형태일 수도 있다.

경구 투여의 경우, 제약 조성물은 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어 결합제 (예컨대, 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스), 충전재 (예컨대, 락토스, 미정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘), 윤활제 (예컨대, 마그네슘 스테아레이트, 활석 또는 실리카), 붕해제 (예컨대, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트), 또는 습윤제 (예컨대, 나트륨 라우릴 술페이트)와 함께 통상적인 수단에 의해 제조된 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제는 당업계에 잘 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액상 제제는, 예를 들어 용액제, 시럽 또는 현탁액제의 형태를 취할 수도, 또는 사용전에 물 또는 기타 적합한 비히클과 함께 구성되는 건조 제품으로서 제공될 수도 있다. 그러한 액상 제제는 제약상 허용되는 첨가제, 예를 들어 현탁화제 (예컨대, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화된 식용 지방), 유화제 (예컨대, 레시틴 또는 아카시아), 비-수성 비히클 (예컨대, 아몬드 오일, 오일성 에스테르, 에틸 알콜 또는 분획화된 식물성 오일), 및 보존제 (예컨대, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)와 함께 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 이 제제는 또한 완충염, 향미료, 착색제 및 감미제를 필요에 따라 함유할 수도 있다.

경구 투여용 제제는 활성 화합물의 제어된 방출을 제공하도록 적합하게 제제화될 수 있다.

구강 투여의 경우, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 주사 (예를 들어, 볼루스 주사 또는 연속 관주)에 의한 비경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 주사용 제제는, 예를 들어 앰풀이나 다중-투여 용기 중에서 첨가된 보존제와 함께 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 조성물은 현탁액, 용액, 또는 오일성 또는 수성 비히클 중의 에멀젼과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및(또는) 분산제와 같은 제제화 보조제를 함유할 수도 있다. 별법으로, 활성 성분은 사용전에 발열원이 제거된 멸균수와 같은 적합한 비히클과 함께 구성되는 분말 형태일 수도 있다.

본 발명에 따른 화합물은 취입 및 흡입에 의한 국소 투여용으로 제제화될 수 있다. 국소 투여용 제제 유형의 예로는 흡입기 또는 취입기 중에서 사용하는 스프레이 및 에어로졸이 있다.

외부 도포용 분말은 임의의 적합한 분말 기재, 예를 들어 락토스, 활석 또는 전분의 도움으로 형성될 수 있다. 스프레이 조성물은 수용액 또는 현탁액으로서, 또는 계량 투여 흡입기와 같은 가압 팩으로부터 적합한 추진체를 이용하여 전달되는 에어로졸로서 제제화될 수 있다.

또한, 본 발명에 따른 조성물은, 예를 들어 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상적인 좌약 기재를 함유하는 좌약 또는 정체 관장제와 같은 직장 조 성물로 제제화될 수도 있다.

상기 설명된 제제 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물은 데포 (depot) 제제로서 제제화될 수도 있다. 그러한 장기 작용성 제제는 이식 (예를 들어, 피하, 경피 또는 근육내 이식) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용가능한 오일 중의 에멀젼)이나 이온 교환 수지를 사용하여 제제화되거나, 또는 잘 녹지 않는 유도체 (예를 들어, 잘 녹지 않는 염)로서 제제화될 수 있다.

본 발명에 따른 화합물의 인간 (체중이 대략 70 kg임) 투여를 위한 권장 투여량은, 유리 염기의 중량으로 나타냈을 때 단위 투여량 당 0.1 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 500 mg의 활성 성분이다. 단위 투여량은, 예를 들어 하루에 1 내지 4회 투여될 수 있다. 투여량은 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 치료될 증상의 중증도 뿐만 아니라 환자의 연령 및 체중에 따라 투여량을 일상적으로 변화시킬 필요가 있음은 이해될 것이다. 또한, 투여량은 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 정확한 투여량 및 투여 경로는, 궁극적으로는 담당 의사 또는 수의사의 재량에 따라 결정될 것이다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 다른 치료제와 함께 사용될 수도 있다. 따라서, 본 발명은 추가의 측면에서 화학식 (I)의

화합물 또는 제약상 허용되는 그의 유도체를 추가의 치료제와 함께 포함하는 조합 제제를 제공한다.

화학식 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 유도체가 동일한 질환 상태에 대해 활성이 있는 제2 치료제와 함께 사용되는 경우, 각 화합물의 투여량은 화 합물이 단독으로 사용될 때와 달라질 수 있다. 당업자에게는 적당한 투여량이 용이하게 인식될 것이다. 치료에 사용하기 위해 필요한 본 발명 화합물의 양이 치료될 증상의 본질과 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 것이며, 그러한 양은 궁극적으로 담당 의사 또는 수의사의 재량에 따라 결정될 것임은 이해될 것이다. 본 발명의 화합물은 다른 항혈전 약물 (예를 들어, 트롬빈 억제제, 트롬복산 수용체 길항제, 프로스타시클린 모방체, 포스포디에스테라제 억제제, 피브리노겐 길항제), 혈전 용해성 약물 (예를 들어, 조직 팔미노겐 활성화제 및 스트렙토키나아제), 비-스테로이드계 소염성 약물 (예를 들어, 아스피린) 등과 함께 사용될 수 있다.

상기 언급한 조합 제제는 제약 제제의 형태로 사용하도록 편리하게 제공될 수 있으며, 따라서 상기 언급한 조합 제제를 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 제제는 본 발명의 추가의 측면을 구성한다. 그러한 조합 제제의 개별 성분은 임의의 통상적인 경로에 의해 개별 제약 제제 또는 조합 제약 제제로 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

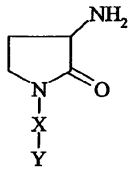
순차적으로 투여될 때, 인자 Xa 억제제 또는 제2 치료제 중 어느 하나를 먼저 투여할 수 있다. 동시에 투여될 때, 조합 제제는 동일하거나 상이한 제약 조성물 중에서 투여될 수 있다.

동일한 제제로 합해졌을 때, 2가지 화합물이 안정하고 서로에 대해 상용성이 있으며 제제의 다른 성분과 상용성이 있어야 한다는 것을 이해할 것이다. 개별적으로 제제화되었을 때, 이들 화합물은 임의의 통상적인 제제 중에서, 당업계에 그러한 화합물에 대해 공지된 방식으로 편리하게 제공될 수 있다.

화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 유도체는 본원의 하기에 기재되는 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이 방법은 본 발명의 추가의 측면을 구성한다. 하기 설명에서, 달리 언급하지 않는 한, 기는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같다.

본 발명의 추가의 측면에 따라, 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 화학식 (I) 화합물의 제조 방법 (A)가 제공된다. 이 반응은 염기 (예를 들어, 피리딘)의 존재하에 적합한 용매 (예를 들어, DCM) 중에서, 적합하게는 실온에서 편리하게 수행된다.

화학식 II



화학식 III

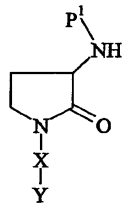


상기 식에서, V는 할라이드, 바람직하게는 클로라이드와 같은 반응성 기이다.

화학식 (III)의 화합물은 문헌에 공지된 방법 또는 당업자에게 공지된 공정에 의해 제조할 수 있다 [1].

화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물로부터, 표준 조건하에서 보호 기를 제거함으로써 제조할 수 있다.

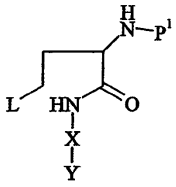
화학식 IV



상기 식에서, P ^{1} 은 적합한 아민 보호기, 예를 들어 Boc (t-부틸옥시카르보닐)이다. 예를 들어, P ^{1} 이 Boc를 나타내는 경우, 보호기의 제거는 산성 조건하에서, 예를 들어 TFA (트리플루오로아세트산)를 사용하여 디옥산 중의 DCM 또는 염화수소와 같은 용매 중에서, 적합하게는 실온에서 수행할 수 있다.

화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물로부터 고리화 반응에 의해 제조할 수 있다.

화학식 V

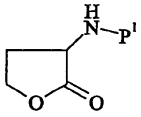


상기 식에서, L은 이탈기를 나타낸다. 예를 들어, L이 히드록실기를 나타내는 경우, 폐환 반응은 적합한 용매 (예를 들어, THF (테트라히드로푸란)) 중에서 아릴 또는 알킬 포스핀 (예를 들어, 트리-n-부틸포스핀) 및 디알킬 아조디카르복실 레이트 (예를 들어, 디이소프로필 아조디카르복실레이트)로 처리함으로써 수행할 수 있다.

당업자라면 화학식 (V)의 화합물이 표준 보호기에 의해 임의로 보호될 수 있는 다른 화학식 (V)의 화합물을 전구체로 사용한 상호전환에 의해 제조될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, L이 OH인 화학식 (V)의 화합물은, 당업계에 공지된 방법에 의해 L로서 다른 치환기 (예를 들어, 할로겐, $^{+}$ SMeRW $^{-}$ 또는 OSO $_{2}$ R)를 갖는 화학식 (V)의 화합물로 전환될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Smith, M.B. and March, J., Advanced Organic Chemistry, 5th Edition 2001, John Wiley & Sons] 참조). 일반적으로, R은 알킬 또는 아르알킬을 나타낼 것이고, W는 할라이드, 특히 요오다이드 또는 술페이트를 나타낼 것이다. 그러한 경우, 폐환 반응은 적합한 용매 (예를 들어, MeCN) 중에서 염기로 처리함으로써 수행할 수 있다.

L이 히드록실기인 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (VI)의 화합물을 화학식 (VII)의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 VI



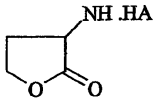
화학식 VII



상기 식에서, P^1 은 상기 설명한 바와 같은 적합한 보호기이다. 이 반응은 불활성 대기 (예를 들어, 질소)하의 적합한 용매 (예를 들어, DCM) 중에서, 적합하게는 실온에서 루이스산 (예를 들어, 트리메틸알루미늄)을 화학식 (VII)의 화합물에 첨가한 후, 상용성 용매 (예를 들어, DCM) 중 화학식 (VI)의 화합물을 첨가함으로써 편리하게 수행된다.

화학식 (VI)의 화합물은 HA가 적합한 염 (예를 들어, 히드로클로라이드)인 화학식 (VIII)의 화합물로부터 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 문헌 ['Protective groups in organic synthesis' by T.W. Greene and P.G.M. Wuts (John Wiley & Sons 1991)] 또는 ['Protecting Groups' by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994)]을 참조한다.

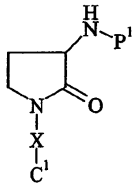
화학식 VIII



본 발명에서는, 화학식 (IV)의 화합물을 제조하는 추가의 방법 (B)가 제공된다.

방법 (B)에 따라, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (IX)의 화합물을 화학식 (X)의 화합물과 금속-촉매 커플링 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 IX



화학식 X



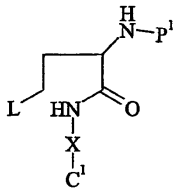
상기 식에서, C^1 및 C^2 는 적합한 커플링기이며, 예를 들어 고리 탄소 원자에 결합된 경우에는 C^1 및 C^2 가 보로네이트 [$B(OH)_2$], 할라이드 (바람직하게는, 요오다이드 (I)), 트리플루오로메탄술포네이트 (OTf) 또는 스탄난 (stannane; 예를 들어, 트리알킬주석)일 수 있으며 P^1 이 상기 정의한 바와 같다. 또한, Y의 헤테로원자에 직접 결합된 경우에는 C^2 가 수소일 수도 있다. 적합한 금속 촉매로는 팔라듐(0) 또는 그의 염이 있으며, 이는 리간드 (예를 들어, 트리페닐포스핀) 및 염기 (예를 들어, 탄산나트륨)의 존재하에, 그리고 임의로는 적합한 공용매 (예를 들어, 물)와 함께, 적합하게는 실온 내지 150℃의 온도 범위에서 작용한다. 예를 들어, C^1 이 $B(OH)_2$ 이고 C^2 가 브로마이드인 경우, 화학식 (IX) 화합물과 화학식 (X) 화합물의 커플링은 75℃의 수성 테트라히드로푸란 중 탄산나트륨의 존재하에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 사용하여 수행할 수 있다.

당업자라면, 화학식 (IX) 및 (X)의 화합물에서 커플링기 C^1 및 C^2 의 특정한 조합 및 특정한 금속 촉매가 바람직하다는 것을 이해할 것이다. 이러한 예는 문헌 [Smith, M.B. and March, J., Advanced Organic Chemistry, 5th Edition 2001, John Wiley & Sons]에서 찾아볼 수 있다. 또한 당업자라면, 화학식 (IX) 및 (X)의 화합물에서 커플링기 C^1 및 C^2 가 공지의 방법을 이용하여 상호전환될 수 있음도 이해할 것이다.

별법으로, Y-C^2가 NHR^aR^b기를 나타내는 경우 (즉, C^2가 Y의 헤테로원자에 직접 결합된 수소인 경우), 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (IX)의 화합물을 화학식 (X)의 화합물 (식 중, C^1 및 C^2는 적합한 커플링기 (예를 들어, 보로네이트 [$B(OH)_2$], 할라이드 (바람직하게는, 요오다이드 (I))이며, P^1은 상기 정의한 바와 같음)과 금속-촉매 커플링 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 적합한 금속 촉매로는 팔라듐(0) 또는 그의 염이 있으며, 이는 리간드 (예를 들어, 트리-o-톨릴포스핀) 또는 구리 염 (예를 들어, 요오드화구리(I)) 및 염기 (예를 들어, 나트륨 tert-부톡시드 또는 탄산칼륨)의 존재하에, 그리고 임의로는 적합한 공용매 (예를 들어, 트리에틸아민)와 함께, 적합하게는 실온 내지 150℃의 온도 범위에서 작용한다. 예를 들어, C^1이 요오다이드인 경우, 화학식 (IX) 화합물과 화학식 (X) 화합물의 커플링은 123℃의 디메틸술폭시드 중 탄산칼륨의 존재하에 요오드화구리(I)을 사용하 여 수행하거나, 또는 100℃의 디옥산 중 나트륨 tert-부톡시드의 존재하에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 및 트리-o-톨릴포스핀을 사용하여 수행할 수 있다.

따라서, 화학식 (IX)의 화합물은 화학식 (XI)의 화합물로부터 고리화 반응에 의해 제조할 수 있다.

화학식 XI

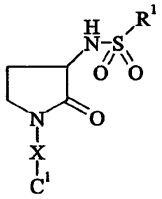


상기 식에서, P^1 및 C^1은 상기 정의한 바와 같고, L은 상기 정의한 바와 같이 이탈기를 나타낸다. 예를 들어, L이 히드록실기를 나타내는 경우, 폐환 반응은 적합한 용매 (예를 들어, THF (테트라히드로푸란)) 중에서 아릴 또는 알킬 포스핀 (예를 들어, 트리-n-부틸포스핀) 및 디알킬 아조디카르복실레이트 (예를 들어, 디이소프로필 아조디카르복실레이트)로 처리함으로써 수행할 수 있다.

L이 히드록실기인 화학식 (XI)의 화합물은 화학식 (VI)의 화합물을 NH_2-XC^1과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이 반응은 불활성 대기 (예를 들어, 질소)하의 적합한 용매 (예를 들어, DCM) 중에서, 적합하게는 실온에서 루이스산 (예를 들어, 트리메틸알루미늄)을 NH_2-XC^1에 첨가한 후, 상용성 용매 (예를 들어, DCM) 중 화학식 (VI)의 화합물을 첨가함으로써 편리하게 수행된다.

본 발명에서는, 화학식 (XII)의 화합물을 화학식 (X)의 화합물 (식 중, C^1 및 C^2는 적합한 커플링기 (예를 들어, 보로네이트 [$B(OH)_2$], 할라이드 (바람직하게는, 요오다이드 (I)), 트리플루오로메탄술포네이트 (OTf) 또는 스탄난 (예를 들어, 트리알킬주석))이며, P^1은 상기 정의한 바와 같음)과 금속-촉매 커플링 반응시킴으로써, 화학식 (XII)의 화합물로부터 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 추가의 방법 (C)가 제공된다. 적합한 금속 촉매로는 요오드화구리(I), 팔라듐(0) 또는 그의 염이 있으며, 이는 리간드 (예를 들어, 트리페닐포스핀) 및 염기 (예를 들어, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨)의 존재하에, 그리고 임의로는 적합한 공용매 (예를 들어, 물)와 함께, 적합하게는 실온 내지 150℃의 온도 범위에서 작용한다. 예를 들어, C^1이 $B(OH)_2$이고 C^2가 브로마이드인 경우, 화학식 (XII) 화합물과 화학식 (X) 화합물의 커플링은 75℃의 수성 테트라히드로푸란 중 탄산나트륨의 존재하에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 사용하여 수행할 수 있다.

화학식 XII

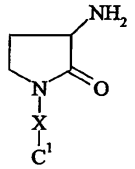


별법으로, Y-C^2가 NHR^aR^b기를 나타내는 경우 (즉, C^2가 Y의 질소 헤테로원자에 직접 결합된 수소인 경우), 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (XII)의 화합물을 화학식 (X)의 화합물 (식 중, C^1은 적합한 커플링기 (예를 들어, 보

로네이트 [B(OH) $_2$], 할라이드 (바람직하게는, 요오다이드 (I))이며, P ^{1} 은 상기 정의한 바와 같음)과 금속-촉매 커플링 반응시킴으로써, 화학식 (XII)의 화합물로부터 제조할 수 있다. 적합한 금속 촉매로는 팔라듐(0) 또는 그의 염이 있으며, 이는 리간드 (예를 들어, 트리-o-톨릴포스핀) 또는 구리 염 (예를 들어, 요오드화구리(I)) 및 염기 (예를 들어, 나트륨 tert-부톡시드 또는 탄산칼륨)의 존재하에, 그리고 임의로는 적합한 공용매 (예를 들어, 트리에틸아민)와 함께, 적합하게는 실온 내지 150℃의 온도 범위에서 작용한다. 예를 들어, C ^{1} 이 요오다이드인 경우, 화학식 (XII) 화합물과 화학식 (X) 화합물의 커플링은 123℃의 디메틸술폭시드 중 탄산칼륨의 존재하에 요오드화구리(I)을 사용하여 수행하거나, 또는 100℃의 디옥산 중 나트륨 tert-부톡시드의 존재하에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 및 트리-o-톨릴포스핀을 사용하여 수행할 수 있다.

화학식 (XII)의 화합물은 화학식 (XIII)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 XIII

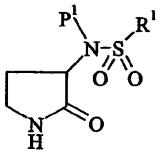


이 반응은 염기 (예를 들어, 피리딘)의 존재하에 적합한 용매 (예를 들어, DCM) 중에서, 적합하게는 실온에서 편리하게 수행된다.

화학식 (XIII)의 화합물은 상기 설명한 바와 같은 화학식 (IX) 화합물의 탈보호에 의해 제조할 수 있다.

본 발명에서는, 화학식 (XIV)의 화합물을 화학식 (XV)의 화합물 (식 중, C ^{3} 은 적합한 커플링기 (예를 들어, B(OH) $_2$ 또는 브로마이드와 같은 할라이드)임)과 커플링시킴으로써 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 추가의 방법 (D)가 제공된다.

화학식 XIV



화학식 XV



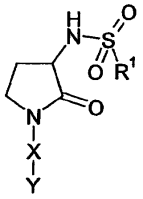
이 반응은 염기 (예를 들어, 트리에틸아민 또는 K $_2$ CO $_3$)의 존재하에 적합한 용매 (예를 들어, DCM 또는 크실렌) 중에서, 그리고 임의로는 분자 체 또는 다른 염기 (예를 들어, 트리스[2-(2-메톡시에톡시)에틸]아민)의 존재하에 실온 내지 200℃의 온도 범위에서, 금속 촉매 (예를 들어, Cu(OAc) $_2$ 또는 CuCl과 같은 구리염)하에서 적합하게 수행될 수 있다.

본 발명에서는, 상기 설명한 방법을 이용하여 화학식 (XIV)의 화합물을 C ^{3} -X-C ^{1} 과 커플링시킴으로써 화학식 (XII)의 화합물을 합성하는 추가의 방법 (E)가 제공된다.

화학식 (XIV)의 화합물은 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 공지의 3-아미노피롤리딘-2-온 또는 그의 염으로부터 제조할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Synthesis of (+-)-azetidine-2-carboxylic acid and 2-pyrrolidinone derivatives, Yamada, Yasuhiro; Emori, Tomio; Kinoshita, Shinichi; Okada, Hirosuke. Fac. Eng., Osaka Univ., Suita, Japan. Agr. Biol. Chem. (1973), 37(3), 649-52] 참조).

본 발명에서는, 화학식 (XVI)의 화합물을 화학식 (XVII)의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, R^2 가 수소 이외의 치환기인 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 추가의 방법 (F)가 제공된다.

화학식 XVI



화학식 XVII



상기 식에서, R^1 및 R^2 는 상기 정의한 바와 같고 T는 적합한 이탈기 (예를 들어, 브로마이드와 같은 할라이드)이다. 이 반응은 염기 (예를 들어, LiHMDS (리튬 헥사메틸디실릴아미드), 탄산칼륨 또는 탄산나트륨)의 존재하에 -78℃ 내지 +50℃ (바람직하게는, -78℃ 내지 실온)의 온도 범위에서, 적합한 유기 용매 (예를 들어, THF, DMF) 중에서 수행된다. 또한, 수소가 아닌 치환기 R^2 는 당업자에게 공지된 방법에 의해 다양한 중간 단계에서 도입될 수 있음을 이해할 것이다.

화학식 (XVI)의 화합물은, R^2 가 수소를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 설명한 방법에 따라 제조할 수 있다.

당업자라면, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 용매화물이 고상 화학 공정을 통해 적당한 중간체로부터 합성될 수 있음을 이해할 것이다.

당업자라면, 적합한 R^a 및 R^b 기를 함유하는 화합물이, Y가 헤테로고리인 그의 상응하는 화합물로 전환될 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 상호전환의 예는 문헌 [Smith, M.B. and March, J., Advanced Organic Chemistry, 5th Edition 2001, John Wiley & Sons]에서 찾아볼 수 있다.

당업자라면, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 용매화물을 제조함에 있어, 분자 또는 적당한 중간체 내에서 반응성이 높은 하나 이상의 기를 보호하여 원치않는 부반응을 예방하는 것이 필수적이고(이거나) 바람직할 것임을 이해할 것이다. 본 발명에 따라 사용하기 적합한 보호기는 당업자에게 잘 공지되어 있으며, 이는 통상적인 방식으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 ['Protective groups in organic synthesis' by T.W. Greene and P.G.M. Wuts (John Wiley & Sons 1991)] 또는 ['Protecting Groups' by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994)]을 참조한다. 적합한 아미노 보호기의 예로는 아실형 보호기 (예를 들어, 포르밀, 트리플루오로아세틸, 아세틸), 방향족 우레탄형 보호기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐 (Cbz) 및 치환된 Cbz), 지방족 우레탄 보호기 (예를 들어, 9-플루오레닐메톡시카르보닐 (Fmoc), t-부틸옥시카르보닐 (Boc), 이소프로필옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐) 및 알킬 또는 아르알킬형 보호기 (예를 들어, 벤질, 트리틸, 클로로트리틸)이 있다. 적합한 산소 보호기의 예로는 알킬 실릴기 (예를 들어, 트리메틸실릴 또는 tert-부틸디메틸실릴), 알킬 에테르 (예를 들어, 테트라히드로피라닐 또는 tert-부틸), 또는 에스테르 (예를 들어, 아세테이트)가 있다.

화학식 (II), (IV), (V), (IX), (XI), (XII), (XIII) 및 (XIV)의 특정 화합물 등을 비롯하여 상기 언급한 방법에서 사용된 다양한 중간체 화합물은 신규한 것이며, 따라서 본 발명의 추가 측면을 구성한다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 설명될 것이며, 이 실시예는 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

본 명세서에서 언급한 특허 및 특허 출원 등을 비롯한 모든 문헌은, 각각의 거명을 통해 각 문헌이 본원에 참고로 포함되어 구체적이고 개별적으로 기재된 것으로 간주한다.

실시예

약어

THF 테트라히드로푸란

TFA 트리플루오로아세트산

DCM 디클로로메탄

BOC t-부틸옥시카르보닐

Cbz 또는 Z 벤질옥시카르보닐

HOBT 1-히드록시벤조트리아졸

br 넓은 피크

m 다중 피크

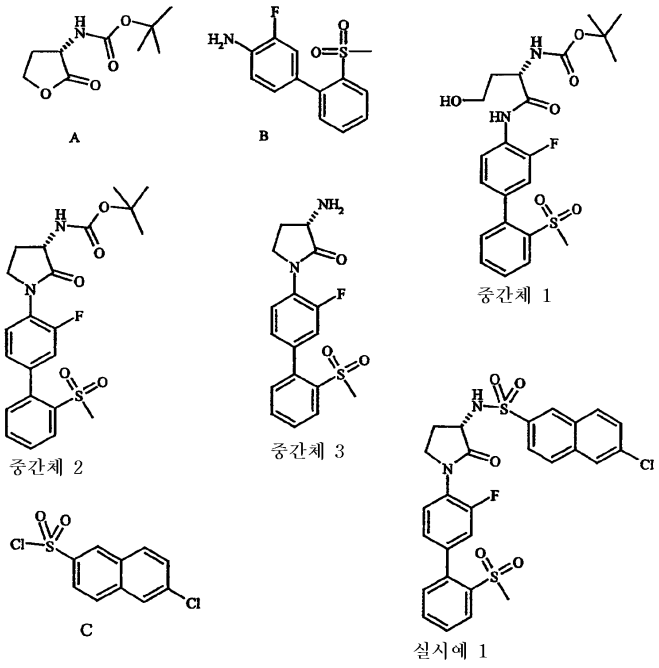
q 4중 피크

s 단일 피크

t 3중 피크

실시예 1

6-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리 딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드



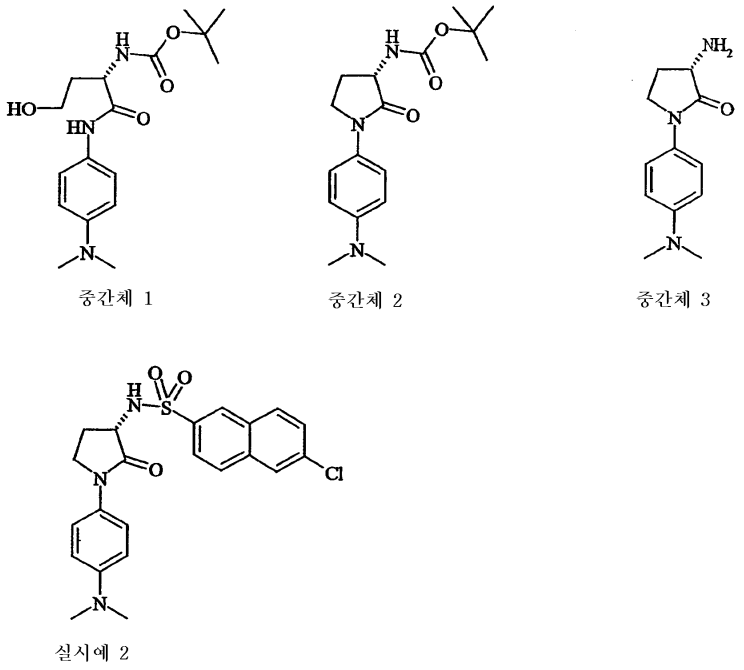
아민 ((3S)-3-아미노-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]피롤리딘-2-온) (0.042g)을 실온에서 무수 DCM (2ml)에 용해시켰다. 이 용액에 피리딘 (0.012ml) 및 (C) 6-클로로-2-나프틸 술포닐 클로라이드 [1] 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 상기 시간 후, 유기상을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 분리된 유기층을 세척하고 감압하에서 농축시켜 황색 유리질로서의 조 생성물을 수득하였고, 이를 이후에 질량 기준 (mass directed) 정제용 H.p.l.c.를 이용하여 정제함으로써 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.046g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 573

H.p.l.c.(1) Rt 3.52분

실시예 2

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(디메틸아미노)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드



(3S)-3-아미노-1-[4-(디메틸아미노)페닐]피롤리딘-2-온 (0.0074g)을 실온에서 무수 DCM (2ml)에 용해시켰다. 이 용액에 피리딘 (0.005ml) 및 6-클로로-2-나프틸 술포닐클로라이드 [1] (0.014g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 질소 스트림하에서 증발시켰다. 생성된 잔류물을 DMSO:메탄올 (1:1) 혼합물 (0.5ml)에 용해시키고, 질량 기준 정제용 H.p.l.c.에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.007g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 444

H.p.l.c. Rt 3.44분

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다:

실시예 3

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 538

H.p.l.c.(1) Rt 3.23분

실시예 4

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^- 554

H.p.l.c.(1) Rt 3.29분

실시예 5

5-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-1-벤조푸란-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 563

H.p.l.c.(1) Rt 3.19분

실시예 6

N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}이소퀴놀린-5-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 540

H.p.l.c.(1) Rt 2.78분

실시예 7

(E)-2-(4-클로로페닐)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 549

H.p.l.c.(1) Rt 3.27분

실시예 8

5'-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-2,2'-비티오펜-5-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 611

H.p.l.c.(1) Rt 3.48분

실시예 9

6-(디메틸아미노)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 582

H.p.l.c.(1) Rt 3.25분

실시예 10

N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}퀴놀린-8-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 540

H.p.l.c.(1) Rt 2.99분

실시예 11

6-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 579

H.p.l.c.(1) Rt 3.40분

실시예 12

5-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 579

H.p.l.c.(1) Rt 3.39분

실시예 13

6-클로로-N-[(3S)-1-(4-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1H-이미다졸-1-일}-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-1-벤조티오펜-2-술폰아미드 포르메이트 염 (1:1) (1:1)

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 548

H.p.l.c.(1) Rt 2.56분

실시예 14

(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1H-이미다졸-1-일}-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로프-1-엔-1-술폰아미드 포르메이트 염 (1:1)

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 538

H.p.l.c.(1) Rt 2.46분

실시예 15

N-{(3S)-1-[2'-(아미노술포닐)-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-6-클로로-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 580

H.p.l.c.(1) Rt 3.37분

실시예 16

4'-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)프로프-1-에닐]술포닐}아미노)-2-옥소피 롤리딘-1-일]-3'-플루오로-1,1'-비페닐-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 570

H.p.l.c.(1) Rt 3.33분

실시예 17

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[5-(2-니트로페닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^-$ 503

H.p.l.c.(1) Rt 3.50분

실시예 18

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(3-플루오로-2'-니트로-1,1'-비페닐-4-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^-$ 520

H.p.l.c.(1) Rt 3.44분

실시예 19

4'-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3'-플루오로-N-메틸-1,1'-비페닐-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^-$ 568

H.p.l.c.(1) Rt 3.31분

실시예 20

4'-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3'-플루오로-1,1'-비페닐-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^-$ 568

H.p.l.c.(1) Rt 3.31분

실시예 21

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(5-{2-[(메틸술포닐)아미노]페닐}피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁻ 551

H.p.l.c.(1) Rt 3.23분

실시예 22

(E)-N-{(3S)-1-[5-(2-tert-부틸페닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁻ 514

H.p.l.c.(1) Rt 3.90분

실시예 23

5-클로로-N-((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-벤조푸란-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁺ 545

H.p.l.c.(1) Rt 3.33분

실시예 24

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-((3S)-2-옥소-1-{5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-일}피롤리딘-3-일)에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁻ 526

H.p.l.c.(1) Rt 3.73분

실시예 25

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}-N,N-디메틸벤즈아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁻ 529

H.p.l.c.(1) Rt 3.17분

실시예 26

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[5-(2-시아노페닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁻ 483

H.p.l.c.(1) Rt 3.47분

실시예 27

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}벤젠술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁻ 537

H.p.l.c.(1) Rt 3.18분

실시예 28

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}-N,N-디메틸벤젠술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^- 565

H.p.l.c.(1) Rt 3.42분

실시예 29

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}-N-메틸벤젠술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 553

H.p.l.c.(1) Rt 3.33분

실시예 30

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(5-{2-[메틸(메틸술포닐)아미노]페닐}피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 567

H.p.l.c.(1) Rt 3.32분

실시예 31

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[5-(2-이소프로폭시페닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 518

H.p.l.c.(1) Rt 3.79분

실시예 32

6-클로로-N-[(3S)-2-옥소-1-(5-페닐피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 562

H.p.l.c.(1) Rt 3.42분

실시예 33

5-클로로-N-((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)티에노[2,3-b]피리딘-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 472

H.p.l.c.(1) Rt 3.79분

실시예 34

4-시아노-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}벤젠술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MNH_4^+ 531

H.p.l.c.(1) Rt 3.17분

실시예 35

3-시아노-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}벤젠술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MNH_4^+ 531

H.p.l.c.(1) Rt 3.16분

실시예 36

6-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-1-벤조푸란-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 563

H.p.l.c.(1) Rt 3.35분

실시예 37

6-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}티에노[3,2-b]피리딘-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 580

H.p.l.c.(1) Rt 3.24분

실시예 38

5-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}티에노[3,2-b]피리딘-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 580

H.p.l.c.(1) Rt 3.19분

실시예 39

(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}프로프-1-엔-1-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MNH_4^+ 586

H.p.l.c.(1) Rt 3.37분

실시예 40

tert-부틸 [{[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]아세테이트

반응 바이알에서 실시예 3의 화합물 (0.05g)을 무수 DMF (1ml)에 용해시켰다. tert-부톡시카르보닐브로모아세테이트 (0.029g)를 첨가한 후, 탄산칼륨 (0.037g)을 첨가하고, 혼합물을 상온에서 21시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물

을 DCM으로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 감압하에서 농축시켜, 투명한 오일로서의 표제 화합물 (0.049g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 652

H.p.l.c.(1) Rt 3.81분

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다:

실시예 41

[{[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]아세트산

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 610

H.p.l.c.(1) Rt 3.41분

실시예 42

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)-N-(2-모르폴린-4-일에틸)에텐술폰아미드 포르메이트 염 (1:1)

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 651

H.p.l.c.(1) Rt 2.64분

실시예 43

2-[{[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]아세트아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 595

H.p.l.c.(1) Rt 3.11분

실시예 44

tert-부틸 [(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸 술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 655

H.p.l.c.(1) Rt 3.69분

실시예 45

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-N-(2-모르폴린-4-일에틸)에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 668

H.p.l.c.(1) Rt 2.88분

실시예 46

2-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-

옥소피롤리딘-3-일}아미노)아세트아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 612

H.p.l.c.(1) Rt 3.33분

실시예 47

tert-부틸 ({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}아미노)아세테이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 669

H.p.l.c.(1) Rt 3.91분

실시예 48

{[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}((3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]아세트산

실시예 40의 화합물 (0.0497g)을 무수 DCM (0.5ml)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (0.50ml)을 첨가하고, 혼합물을 상온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 SPE (실리카; DCM, 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트 및 아세토니트릴로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 크림색 고체로서의 표제 화합물 (0.03g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 596

H.p.l.c.(1) Rt 3.53분

유사한 화학적 방법 및 실시예 47의 방법을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다:

실시예 49

({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}아미노)아세트산

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 613

H.p.l.c.(1) Rt 3.53분

실시예 50

4'-[(S)-3-(6-클로로-나프탈렌-2-술포닐아미노)-2-옥소-피롤리딘-1-일]-3'-플루오로-비페닐-3-카르복실산 아미드

0.5M 탄산나트륨 용액 (1ml)을 함유하는 DME (5ml) 중 6-클로로-나프탈렌-2-술폰산 [(S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 (0.083g), 3-(아미노카르보닐)페닐 보론산 (0.03g) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0) (O.O1g)의 용액을 질소로 탈기시킨 후, 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; DCM으로 용출한 후에 에틸 아세테이트로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 크림색 고체로서의 표제 화합물 (0.066g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 538

H.p.l.c.(1) Rt 3.31분

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다:

실시예 51

6-클로로-나프탈렌-2-술폰산 [(S)-1-[5-(2-메틸술파닐페닐)-티아졸-2-일]-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 530

H.p.l.c.(1) Rt 3.58분

실시예 52

6-클로로-나프탈렌-2-술폰산 [(S)-1-[5-(2-메탄술포닐페닐)-티아졸-2-일]-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드

DCM (5ml) 중 실시예 51 화합물 (0.085g)의 용액에 메타-클로로퍼벤조산 (0.102g) 을 첨가하고, 용액을 4시간 동안 교반한 후, 포화 탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; DCM, DCM:에틸 아세테이트 5:1로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 백색 고체로의 표제 화합물 (0.032g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 562

H.p.l.c.(1) Rt 3.35분

실시예 53

3-(아미노메틸)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}벤젠술폰아미드

실시예 35의 화합물 (0.109g)을 에탄올 (4.5ml) 및 묽은 염산 (2N, 0.5ml)에 용해시켰다. 이 용액에, 탄소상 20% 수산화팔라듐 (0.0086g)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 수소 (60 psi)하에서 60시간 동안 60°C에서 교반하였다. 촉매를 셀라이트 (Celite, 등록상표)를 통해 여과하고, 여액의 휘발성 성분을 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 이온 교환 고상 추출법 (메탄올로 용출한 후에 메탄올 중 10% 수성 암모니아로 용출함)에 의해 정제하여 회백색 고무로서의 표제 화합물 (0.066g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 518

H.p.l.c.(1) Rt 2.17분

실시예 34의 방법 및 유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

실시예 54

4-(아미노메틸)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}벤젠술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 518

H.p.l.c.(1) Rt 2.24분

실시예 55

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-피리딘-4-일페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

디메톡시에탄 (질소로 퍼징함, 10ml) 중 중간체 70 화합물 (0.242g) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0) (0.025g)의 용액을 질소하에서 10분 동안 실온에서 교반하였다. 피리딘-4-보론산 (0.66g)을 첨가한 후, 0.5M 탄산나트륨 (2.7ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80-85°C에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 용액을 DCM으로 희석하고, 소수성 프릿 (frit)을 통해 여과하였다. 여액을 SCX-2 SPE 컬럼 (실리카; 메탄올로 용출한 후에 메탄올 중 2M 암모니아로 용출함)에 첨가하여 복숭아빛 고체로서의 표제 화합물 (0.14g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 496

H.p.l.c.(1) Rt 3.08분

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

실시예 56

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 557

H.p.l.c.(1) Rt 3.46분

실시예 57

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-피리딘-3-일페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 496

H.p.l.c.(1) Rt 3.22분

실시예 58

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 526

H.p.l.c.(1) Rt 3.53분

실시예 59

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(4-프로필피리딘-3-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 538

H.p.l.c.(1) Rt 3.48분

실시예 60

6-클로로-N-((3S)-1-{2-플루오로-4-[6-(메틸티오)피리딘-3-일]페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일)나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 542

H.p.l.c.(1) Rt 3.74분

실시예 61

N-{(3S)-1-[4-(5-브로모피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}-6-클로로나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 576

H.p.l.c.(1) Rt 3.68분

실시예 62

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(4-메톡시피리딘-3-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 526

H.p.l.c.(1) Rt 2.91분

실시예 63

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-피리미딘-5-일페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 497

H.p.l.c.(1) Rt 3.12분

실시예 64

N-{(3S)-1-[3'-(아미노메틸)-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-6-클로로나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 524

H.p.l.c.(1) Rt 2.79분

실시예 65

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(3-푸릴)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 485

H.p.l.c.(1) Rt 3.55분

실시예 66

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(4-메틸티엔-2-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 515

H.p.l.c.(1) Rt 3.79분

실시예 67

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-티엔-3-일페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 501

H.p.l.c.(1) Rt 3.90분

실시예 68

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(5-메틸티엔-2-일)페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 515

H.p.l.c.(1) Rt 3.70분

실시예 69

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(4-메틸티엔-3-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 515

H.p.l.c.(1) Rt 3.86분

실시예 70

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(3-포르밀티엔-2-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 529

H.p.l.c.(1) Rt 3.62분

실시예 71

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(5-클로로티엔-2-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 535

H.p.l.c.(1) Rt 4.01분

실시예 72

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 514

H.p.l.c.(1) Rt 3.40분

실시예 73

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(5-메틸-2-푸릴)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 499

H.p.l.c.(1) Rt 3.70분

실시예 74

6-클로로-N-[(3S)-1-(3-플루오로-1,1'-비페닐-4-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 495

H.p.l.c.(1) Rt 3.68분

실시예 75

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1H-이미다졸-1-일}-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]에텐술폰아미드 비스(트리플루오로아세테이트)

DCM (10ml) 중 중간체 72 화합물 (0.245g)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1ml)을 첨가하였다. 용액을 1시간 동

안 교반한 후, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 (10ml)에 용해시켰다. 5ml 분취액을 취하여 아세토니트릴 (5ml)로 희석하였다. 여기에 N,N-디이소프로프필에틸아민 (0.332ml) 및 (E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술포닐 클로라이드 (0.071g)를 첨가하였다. 질소하에서 18시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 SCX-2 SPE 컬럼 (실리카; 메탄올로 용출한 후에 메탄올 중 0.5M 암모니아로 용출함)에 로딩하여 표제 화합물의 불순한 샘플을 수득하였다. 질량 기준 정제용 H.p.l.c.를 이용하여 추가 정제함으로써 백색 고체로서의 표제 화합물의 순수한 샘플 (0.052g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 524

H.p.l.c.(1) Rt 2.45분

DMSO 중 ^{1}H NMR : δ10.08 (1H, br.s), 8.08(1H, d), 7.70-7.62(2H, m), 7.61(1H, d), 7.51(1H, d), 7.43(1H, d), 7.42(1H, dd), 7.25(1H, d), 7.20(1H, d), 7.00(1H, d), 4.48(2H, s), 4.29(1H, m), 3.79(1H, m), 3.68(1H, t), 2.81(6H, s), 2.54(1H, m), 2.05(1H, m) ppm.

실시예 76

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-옥시도피리딘-4-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

DCM 중 실시예 55 화합물 (0.045g)의 용액에 (57-86%) 3-클로로퍼벤조산 (0.031g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후 DCM으로 희석하고, 10% 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기상을 소수성 프릿을 통해 통과시키고, SPE 컬럼 (실리카; 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 아세톤, 및 최종적으로 메탄올로 용출함)에 로딩하여 황갈색 고체로서의 표제 화합물 (0.025g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 512

H.p.l.c.(1) Rt 3.06분

실시예 77

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

디메톡시에탄 (12.5ml, 탈기 상태) 중 2-브로모-1-메틸이미다졸 (0.161g), 칼륨 아세테이트 (0.294g), DCM (0.041g)과의 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로 팔라듐(II) 복합체, 및 비스피나콜레이토디보론 (0.279g)의 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세 테이트와 50% 포화 염화나트륨 용액 사이에 분배하였다. 분리된 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 1-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-이미다졸 (0.358g)을 수득하였다. 이를 디메톡시에탄 (17ml, 탈기 상태)에 용해시키고, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0) (0.115g)을 첨가하였다. 5분 후에, 칼륨 아세테이트 (0.294g), 중간체 70 화합물 (0.46g) 및 물 (4ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 80°C에서 84시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기상을 소수성 프릿을 통해 통과시키고, SPE SCX-2 컬럼 (실리카; 메탄올로 용출한 후에 메탄올 중 0.5M 암모니아로 용출함)에 로딩하여 갈색 고체로서의 표제 화합물 (0.045g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 499

H.p.l.c. Rt 2.65분

실시예 78

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(2-클로로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

DCM (20ml) 중 중간체 74 화합물 (0.067g)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1ml)을 첨가하였다. 1.5시간 동안 교반한 후, 용액을 감압하에서 농축시켜 (3S)-3-아미노-1-[4-(2-클로로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트 (0.083g)를 수득하였다. 이 물질을 아세토니트릴 (7.5ml)에 현탁하고, N,N-디 이소프로필에틸아민 (0.116ml) 및 6-클로로-2-나프틸 술포닐 클로라이드 [1] (0.044g)를 첨가하고, 생성된 용액을 질소하

에서 72시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 DCM과 포화 탄산수소나트륨 용액 사이에 분배하였다. 유기상을 소수성 프릿을 이용하여 건조시키고, SPE 컬럼 (실리카; DCM, 디에틸 에티르, 에틸 아세테이트로 용출함)에 로딩하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.023g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 530

H.p.l.c. Rt 3.44분

실시예 79

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(2-시아노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

중간체 75 화합물 및 상기 실시예 78에 기재된 합성 방법을 이용하여 연한 고무로서의 표제 화합물 (0.029g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 521

H.p.l.c. Rt 3.36분

실시예 80

(E)-N-{(3S)-1-[4-(3-클로로피리딘-4-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술폰아미드

아세토니트릴 (10ml) 중 중간체 76 화합물 (0.205g)의 현탁액을 N,N-디이소프로필 에틸아민 (0.24ml)으로 처리하고, 생성된 용액을 빙조에서 냉각시켰다. (E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술포닐 클로라이드 (0.068g)을 첨가하고, 용액이 실온으로 가온되도록 18시간 넘게 방치하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 SPE (실리카; DCM, 디에틸 에테르, 및 최종적으로 에틸 아세테이트로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물의 불순한 샘플을 수득하였다. SPE (메탄올로 용출한 후에 메탄올 중 0.5M 암모니아로 용출함)를 이용하여 추가 정제함으로써 갈색 오일로서의 표제 화합물 (O.100g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 512

H.p.l.c. Rt 3.36분

실시예 81

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-피리미딘-2-일페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

중간체 77 화합물, 6-클로로-2-나프틸 술포닐 클로라이드, 및 실시예 78에 기재된 합성 방법을 이용하여 담황색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 497

H.p.l.c. Rt 3.45분

실시예 82

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

중간체 78 화합물, 6-클로로-2-나프틸 술포닐 클로라이드, 및 실시예 78에 기재된 합성 방법을 이용하여 백색 발포체로서의 표제 화합물 을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 530

H.p.l.c. Rt 3.55분

실시예 83

6-클로로-N-{(3S)-1-[4-(3-클로로피리딘-4-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

중간체 71 화합물, 3-클로로-4-피리딘보론산 5수화물, 및 실시예 55에 기재된 합성 방법을 이용하여 회백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 530

H.p.l.c. Rt 3.46분

실시예 84

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드 포르메이트

중간체 70 화합물, 4-브로모-1-메틸-1H-이미다졸, 및 실시예 77에 기재된 합성 방법을 이용하여 황갈색 고무로서의 표제 화합물 을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 499

H.p.l.c. Rt 2.81분

실시예 85

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

중간체 70 화합물, 5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸, 및 실시예 77에 기재된 합성 방법을 이용하여 밤색 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 499

H.p.l.c. Rt 2.81분

실시예 86

2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}-1,3-티아졸-5-술폰아미드

무수 THF (3ml) 중 중간체 65 화합물 (0.1332g)의 용액에 -78℃ 및 질소하에서 n-부틸리튬 (헥산 중 1.6M, 0.46ml)을 첨가하였다. 25분 동안 교반한 후, 이산화황을 반응물에 약 10분 동안 축합시킨 후, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 고체를 무수 DCM (5ml) 중 N-클로로숙신이미드 (0.108g)과 5시간 동안 교반하고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 황색 고체로서의 조 2-(5'-클로로티엔-2'-일)-2-티아졸릴-5-술포닐 클로라이드 (0.203g)를 수득하였다.

아세토니트릴 (0.5ml) 중 (3S)-3-아미노-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]피롤리딘-2-온 (0.019g), 조 2-(5'-클로로티엔-2'-일)-2-티아졸릴-5-술포닐 클로라이드 (0.032g) 및 피리딘 (0.015ml)의 혼합물을 2분 동안 초음파처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 질소 스트림하에서 증발시켜 갈색 잔류물 (0.040g)을 수득하였으며, 이를 질량 기준 정제용 H.p.l.c.를 이용 하여 정제함으로써 회백색 미세 결정으로서의 표제 화합물 (0.0069g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 612

H.p.l.c.(1) Rt 3.48분

2-클로로티에노[3,2-b]티오펜 * 및 유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하고, 동일한 반응물로부터 단리하였다:

* : 문헌 [Bugge, Andreas, Chem. Scr. (1972), 2(3), 137-42] 참조

실시예 87

5-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}티에노[3,2-b]티오펜-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MNH_4^+ 602

H.p.l.c.(1) Rt 3.39분

실시예 88

2-클로로-N-(3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}티에노[3,2-b]티오펜-3-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MNH_4^+ 602

H.p.l.c.(1) Rt 3.28분

실시예 89

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

(3S)-3-아미노-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)피롤리딘-2-온 히드로클로라이드 (2.67g)를 DCM (80ml)에 현탁하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (2.13g)을 첨가한 후, 6-클로로-나프틸-2-술포닐 클로라이드 [1] (1.97g)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, SCX-2 SPE 컬럼에 붓고, DCM으로 세척하였다. DCM을 감압하에서 농축시켰다. 메탄올/디에틸 에테르 (1:1)로부터 결정화하여 백색 침상 화합물로서의 표제 화합물 (1.4g)을 수득하였다. 바이오티지 (Biotage, 상표명) 크로마토그래피 (DCM으로 용출한 후, 시클로헥산:에틸 아세테이트 2:1로 용출함)로 정제하여 모액으로부터 추가 물질 (1.56g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 545

H.p.l.c.(1) Rt 3.60분

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

실시예 90

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(5-요오도피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 510

H.p.l.c.(1) Rt 3.54분

실시예 91

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리디닐]-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 548

H.p.l.c.(1) Rt 3.65분

실시예 92

5'-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2,2'-비티오펜-5-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁻ 580

H.p.l.c.(1) Rt 3.80분

실시예 93

2-(5-클로로-2-티에닐)-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리디닐]에탄술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁺ 528

H.p.l.c.(1) Rt 3.59분

실시예 94

6-클로로-N-[(3R)-1-(2-플루오로-4-니트로페닐)-2-옥소피롤리디닐]-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁻ 468

H.p.l.c.(1) Rt 3.45분

실시예 95

(E)-2-(5-클로로-2-티에닐)-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-니트로페닐)-2-옥소피롤리디닐]에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁻ 444

H.p.l.c.(1) Rt 3.30분

실시예 96

5'-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-니트로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2,2'-비티오펜-5-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁻ 500

H.p.l.c.(1) Rt 3.60분

실시예 97

6-클로로-N-[(3S)-1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁻ 447

H.p.l.c.(1) Rt 3.36분

실시예 98

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH ⁻ 424

H.p.l. c.(1) Rt 3.19분

실시예 99

2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^-$ 426

H.p.l.c.(1) Rt 3.23분

실시예 100

(E)-2-(5-클로로-2-티에닐)-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-이소프로페닐페닐)-2-옥소피롤리디닐]에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 441

H.p.l.c.(1) Rt 3.53분

실시예 101

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

표제 화합물은 보론산 커플링 반응으로부터 부산물로서 수득하였다. 정제용 H.p.l.c.에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS ESI Rt 1.51분 (이온이 관찰되지 않음)

실시예 102

N-[(3S)-1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리디닐]-6-클로로-2-나프탈렌술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 501

H.p.l.c.(1) Rt 3.84분

실시예 103

6-클로로-N-{(3S)-1-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소피롤리디닐}-2-나프탈렌술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 504

H.p.l.c.(1) Rt 3.41분

실시예 104

4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^-$ 470

H.p.l.c.(1) Rt 2.89분

실시예 105

(E)-2-(5-클로로-2-티에닐)-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-피롤리디닐카르보닐)페닐]-2-옥소피롤리디닐}에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 498

H.p.l.c.(1) Rt 3.01분

실시예 106

6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]니코틴아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 427

H.p.l.c.(1) Rt 2.78분

실시예 107

4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로벤즈아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{-}$ 442

H.p.l.c.(1) Rt 3.80분

실시예 108

4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로-N-메틸벤즈아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{-}$ 456

H.p.l.c.(1) Rt 2.86분

실시예 109

4-((3S)-3-{[(6-클로로-1-벤조티엔-2-일)술포닐]아미노}-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{-}$ 494

H.p.l.c.(1) Rt 3.08분

실시예 110

4-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)프로프-1-에닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{-}$ 484

H.p.l.c.(1) Rt 2.98분

실시예 111

4-((3S)-3-{[(6-클로로-1-벤조티엔-2-일)술포닐]아미노}-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-플루오로-N-이소프로필-N-메틸벤즈아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{-}$ 522

H.p.l.c.(1) Rt 3.27분

실시예 112

(E)-N-[(3S)-1-(4-아세틸-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{-}$ 441

H.p.l.c.(1) 3.16분

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

실시예 113

(E)-N-[(3S)-1-(5-아세틸피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 426

H.p.l.c.(1) 3.11분

실시예 114

N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로-2-티에닐)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리디닐]-3-플루오로페닐}아세트아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 458

H.p.l.c.(1) Rt 2.96분

실시예 115

N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로-2-티에닐)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리디닐]-3-플루오로페닐}프로판아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 472

H.p.l.c.(1) Rt 3.09분

실시예 116

N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로페닐}-2-메틸프로판아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 486

H.p.l.c.(1) Rt 3.20분

실시예 117

N-[4-((3S)-3-{[(6-클로로-1-벤조티엔-2-일)술포닐]아미노}-2-옥소피롤리디닐)-3-플루오로페닐]아세트아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 482

H.p.l.c.(1) Rt 3.16분

실시예 118

N-[4-((3S)-3-{[(6-클로로-1-벤조티엔-2-일)술포닐]아미노}-2-옥소피롤리디닐)-3-플루오로페닐]프로판아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 496

H.p.l.c.(1) Rt 3.28분

실시예 119

N-[4-((3S)-3-{[(6-클로로-1-벤조티엔-2-일)술포닐]아미노}-2-옥소피롤리디닐)-3-플루오로페닐]-2-메틸프로판아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 510

H.p.l.c.(1) Rt 3.36분

실시예 120

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-((3S)-1-{2-플루오로-4-[포르밀(이소프로필)아미노]페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일)에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^- 484

H.p.l.c.(1) Rt 3.10분

실시예 121

6-클로로-N-((3S)-1-{2-플루오로-4-[포르밀(이소프로필)아미노]페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-벤조티오펜-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^- 508

H.p.l.c.(1) Rt 3.27분

실시예 122

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}나프탈렌-2-술폰아미드

DCM (5ml) 중 중간체 106 화합물 (0.05g)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.5ml)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 오일로서의 (3S)-3-아미노-1-[2-플루오로-4-(1H-이미다졸-1-일)페닐]피롤리딘-2-온 (0.071g)을 수득하였다. 아세토니트릴 (5ml)을 첨가한 후 N,N-디이소프로필에틸아민 (84.8㎕) 및 6-클로로-나프틸-2-술포닐 클로라이드 [1] (0.036g)를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, DCM과 포화 탄산수소나트륨 사이에 분배하였다. 유기상을 건조시키고 (소수성 프릿), SPE (실리카; DCM, 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트 및 아세톤으로 용출함)에 로딩하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.030g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 485

H.p.l.c.(1) Rt 2.79분

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

실시예 123

6-클로로-N-[(3S)-1-(2,4-디클로로페닐)-2-옥소피롤리디닐]-2-나프탈렌술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 473

H.p.l.c.(1) Rt 3.67분

실시예 124

N-[(3S)-1-(4-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-2-옥소피롤리디닐]-6-클로로-2-나프탈렌술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 464

H.p.l.c.(1) Rt 3.94분

실시예 125

N-[(3S)-1-(4-tert-부틸페닐)-2-옥소피롤리디닐]-6-클로로-2-나프탈렌술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 457

H.p.l.c.(1) Rt 3.90분

실시예 126

(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-2-옥소-1-피라진-2-일피롤리딘-3-일]프로프-1-엔-1-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 399

H.p.l.c.(1) Rt 3.08분

실시예 127

6-클로로-N-[(3S)-2-옥소-1-(1,3-티아졸-2-일)피롤리디닐]-2-나프탈렌술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 408

H.p.l.c.(1) Rt 3.31분

실시예 128

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐]-2-옥소피롤리디닐}-2-나프탈렌술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 499

H.p.l.c.(1) Rt 2.73분

실시예 129

6-클로로-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐]-2-옥소피롤리디닐}-2-나프탈렌술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 485

H.p.l.c.(1) Rt 3.37분

실시예 130

N-[(3S)-1-(5-브로모-1,3-티아졸-2-일)-2-옥소피롤리디닐]-2-(5-클로로-2-티에닐)에탄술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 471.5

H.p.l.c.(1) Rt 3.63분

실시예 131

6-클로로-N-[(3S)-1-(피라진-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]-1-벤조티펜-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 409

H.p.l.c.(1) Rt 3.26분

실시예 132

2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(5-요오도피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]에탄-1-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 512

H.p.l.c.(1) Rt 3.59분

실시예 133

4-[(3S)-3-((2-아미노-2-옥소에틸){[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미 노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로벤즈아미드

무수 아세토니트릴 (5ml) 중 실시예 107 화합물 (0.10g)의 용액을 탄산 세슘 (0.092g) 및 브로모아세트아미드 (0.039g)로 처리하고, 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 중탄산나트륨 용액 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 조 물질을 수득하였고, 이를 질량 기준 정제용 H.p.l.c.를 이용하여 정제함으로써 백색 분말로서의 표제 화합물 (0.038g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 501

H.p.l.c.(1) Rt 2.66분

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

실시예 134

4-[(3S)-3-((2-아미노-2-옥소에틸){[(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)에테닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{-}$ 529

H.p.l.c.(1) Rt 2.76분

실시예 135

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-히드록시에틸)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드

무수 메탄올 (5ml)에 현탁시킨 실시예 112의 화합물 (0.163g)을 수소화붕소나트륨 (0.028g)으로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 90분 동안 상온에서 교반하였다. 반응물을 물 3 방울로 켄칭하고, 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 DCM과 물 사이에 분비하였다. 분리된 유기층을 건조시키고 (소수성 프릿), 감압하에서 농축시켜 베이지색 발포성 고체로서의 표제 화합물 (0.149g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 445

H.p.l.c.(1) Rt 3.00분

실시예 136

(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(5-요오도피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로프-1-엔-1-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 524

H.p.l.c.(1) Rt 3.65분

실시예 89와 유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

실시예 137

(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-((3S)-1-{2-플루오로-4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일)프로프-1-엔-1-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 508

H.p.l.c.(1) Rt 3.10분

실시예 138

(E)-N-[(3S)-1-(4-아세틸페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 424

H.p.l.c.(1) Rt 3.16

실시예 139

(A) 2-({(3S)-1-[2'-(아미노술포닐)-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}{[(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)프로프-1-에닐]술포닐}아미노)아세트아미드 및 (B) 2-({(3S)-1-[2'-(아미노술포닐)-3-플루오로-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일}{[(1Z)-2-(5-클로로티엔-2-일)프로프-1-에닐]술포닐}아미노)아세트아미드

실시예 16의 화합물 및 2-브로모아세트아미드, 및 실시예 40의 화합물 제조에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 _ 표제 화합물 을 제조하였다.

실시예 A

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 627

H.p.l.c.(1) Rt 3.13분

실시예 B

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 627

H.p.l.c.(1) Rt 3.09분

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물도 제조하였다:

실시예 140

2-{(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-술포닐)-[(S)-1-(3-플루오로-2'-술파모일-비페닐-4-일)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미노}-아세트아미드 포르메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 637

H.p.l.c.(1) Rt 3.21분

실시예 141

2-(5-클로로티엔-2-일)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1H-이미다졸-1-일}-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]에탄술폰아미드

중간체 16의 화합물 및 중간체 146의 화합물, 및 실시예 1의 화합물 제조에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 526

H.p.l.c.(1) Rt 2.36분

실시예 142

2-아미노-N-[(1-{4-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)프로프-1-에닐]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로페닐}-1H-이미다졸-2-일)메틸]-N,N-디메틸-2-옥소에탄아미늄 포르메이트

실시예 14의 화합물 및 2-브로모아세트아미드, 및 실시예 40의 화합물 제조에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 _ 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 595

H.p.l.c.(1) Rt 2.44분

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물도 제조하였다:

실시예 143

2-아미노-N-[(1-{4-[(3S)-3-({[2-(5-클로로티엔-2-일)에틸]술포닐}아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로페닐}-1H-이미다졸-2-일)메틸]-N,N-디메틸-2-옥소에탄아미늄 포르메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 583

H.p.l.c.(1) Rt 2.36분

실시예 144

2-아미노-N-({1-[4-((3S)-3-{[(6-클로로-1-벤조티엔-2-일)술포닐]아미노}-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-플루오로페닐]-1H-이미다졸-2-일}메틸)-N,N-디메틸-2-옥소에탄아미늄 포르메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 605

H.p.l.c.(1) Rt 2.52분

중간체 1

tert-부틸(2S)-1-({[4-(디메틸아미노)페닐]아미노}카르보닐)-3-히드록시프로필카르바메이트

무수 DCM (2ml) 중 4-(N,N-디메틸아미노)아닐린 (0.061g)의 용액을, 질소하에 실온에서 트리메틸알루미늄 용액 (헥산 중 2.0M 용액; 0.224ml)을 약 10분에 걸쳐 적가하면서 상기 용액으로 처리하였다. 생성된 용액을 실온에서 추가 5분 동안 교반한 후, 무수 DCM (1ml) 중 (S)-N-(tert-부톡시카르보닐)호모세린 (0.060g)의 용액을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 0.5N 수성 염산을 첨가하여 켄칭하였다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, 소수성 프릿을 통해 여과하고, 질소 스트림하에서 증발시켰다. 생성된 잔류물을 레디셉 (상표명, Redisep) 카트리지 1Og (실리카; 5%에서 60%의 에틸 아세테이트:시클로헥산 구배로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물 (0.029g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 338

중간체 2

tert-부틸 (3S)-1-[4-(디메틸아미노)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

무수 THF (1ml) 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.023g)의 용액을 질소하에 실온에서 트리-n-부틸 포스핀 (0.028ml)으로 처리하고, 용액을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 질소하에서 0℃로 냉각시킨 무수 THF (1 ml) 중 tert-부틸 (2S)-1-({[4-(디메틸아미노)페닐]아미노}카르보닐)-3-히드록시프로필카르바메이트 (0.029g)의 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온시킨 후 추가로 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 질소 스트림하에서 증발시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (5ml)과 DCM (5ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 소수성 프릿를 통해 여과하고, 질소 스트림하에서 증발시켰다. 생성된 잔류물을 레디셉 카트리지 4g (실리카; 15분에 걸쳐 시클로헥산:에틸 아세테이트를 3:1에서 1:1까지 증가시키는 구배로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물 (0.026g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 320

중간체 3

(3S)-3-아미노-1-[4-(디메틸아미노)페닐]피롤리딘-2-온

tert-부틸 (3S)-1-[4-(디메틸아미노)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트 (0.026g)을 TFA-DCM (1:1, 1ml)으로 실온에서 처리하고, 용액을 1시간 동안 숙성시킨 후 질소 스트림하에서 증발시켰다. 잔류물을 DCM/메탄올에 재용해시키고, 미리 평형화시킨 SCX SPE 카트리지 (1g) 상에 로딩하였다. 기본 성분 이외의 성분을 메탄올로 용출하고, 필요한 아민을 5% 암모니아:메탄올로 용출하였다. 용매를 감압하에서 증발시켜 표제 화합물 (0.0074g)을 수득하였다.

H.p.l.c.(1) Rt 2.38분

중간체 4

tert-부틸 (2S)-1-({[{3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]아미노}카르보닐)-3-히드록시프로필카르바메이트

무수 DCM (3ml) 중 3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일아민 (0.318g)의 용액을, 질소하에 실온에서 트리메틸알루미늄 용액 (헵탄 중 2.0M 용액; 0.6ml)을 약 10분에 걸쳐 적가하면서 상기 용액으로 처리하였다. 생성된 용액을 실온에서 추가로 15분 동안 교반한 후, 무수 DCM (3ml) 중 (S)-N-(tert-부톡시카르보닐)호모세린 (0.200g)의 용액을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 수성 염산 (1N, 4ml)을 첨가하여 켄칭하였다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 레디 셉 (상표명) 카트리지 35g (실리카; 20분에 걸쳐 시클로헥산:에틸 아세테이트의 2:1에서 1:2까지 증가시키는 구배로 용출함)을 이용하여 정제함으로써 무색 유리질로서의 표제 화합물 (0.203g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 466

중간체 5

tert-부틸 (3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

무수 THF (3ml) 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.128g)의 용액을 질소하에 실온에서 트리-n-부틸 포스핀 (0.198ml)으로 처리하고, 용액을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 질소하에서 0℃로 냉각시킨 무수 THF (3 ml) 중 tert-부틸 (2S)-1-({[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]아미노}카르보닐)-3-히드록시프로필카르바메이트 (0.200g)의 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온시킨 후, 추가로 28시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 중탄산나트륨 용액과 DCM 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척한 후 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 연한 황색 고무로서의 조 표제 화합물 (0.300g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 449

상기 조 물질의 일부를 SPE (실리카; 21분에 걸쳐 30-40%의 시클로헥산:에틸 아세테이트 구배로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 무색 고무로서의 순수한 표제 화 합물 샘플을 수득하였다.

중간체 6

(3S)-3-아미노-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]피롤리딘-2-온

정제되지 않은 tert-부틸 (3S)-1-[3-플루오로-2'-(메틸술포닐)-1,1'-비페닐-4-일]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트 (0.150g)를 실온에서 트리플루오로아세트산-DCM (1:1, 1ml)으로 처리하고, 용액을 1시간 동안 숙성시킨 후에 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (2ml)에 재용해시키고, 미리 평형화시킨 SCX SPE 카트리지에 로딩하였다. 기본 성분 이외의 성분을 메탄올로 용출하고, 필요한 아민을 5% 암모니아/메탄올로 용출하였다. 용매를 감압하에서 농축시켜 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.042g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 348

중간체 7

1-브로모-2-(메틸술포닐)벤젠

2-브로모티오아니솔 (6.0g)을 DCM (234ml)에 용해시키고, 질소하에 -5℃ 및 빙/염조에서 교반하였다. 온도를 -5 내지 0℃로 유지하면서 3-클로로퍼옥시벤조산 (22.8g)을 수회로 나누어 첨가하였다. 첨가가 완결되었을 때, 반응 혼합물을 상온으로 가온시키고, 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 아황산나트륨 수용액 및 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 40-60 석유 에테르로 분쇄하고, 여과하고, 진공 하에 30℃에서 건조시켜 백색 고체로서의 표제 화합물 (7.58g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 237

중간체 8

tert-부틸 (1S)-3-히드록시-1-{[(5-요오도피리딘-2-일)아미노]카르보닐}프로필카르바메이트

질소하에서 0℃로 냉각시킨 무수 DCM (150ml) 중 2-아미노-5-요오도피리딘 (20g)의 용액에 트리메틸알루미늄 용액 (헥산 중 2M, 45.15ml)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다 (10℃로 가온됨). 무수 DCM (150ml) 중 (S)-N-(tert)부톡시카르보닐)호모세린 (15.1g)의 냉각된 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 1시간에 걸쳐 상온으로 가온시켰다. 추가로 26시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM (200ml)으로 희석하고, 불화나트륨 (15.2g)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물 (4.87ml)을 적가하였다. 0℃에서 추가로 10분 동안 격렬하게 교반한 후에 상온에서 30분 동안 교반하고, 이 혼합물을 셀라이트 (상표명)를 통하여 여과하고, DCM으로 세척하였다. 합한 유기 용액을 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이를 역상 바이오티지 (상표명) 크로마토그래피 (실리카; 10%에서 100%의 아세토니트릴:물로 용출함)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (12.7g)을 수득하였다.

$CDCl_3$ 중 ^1H NMR : δ9.10(1H, br.s), 8.17(1H, d), 8.05(1H, br.d), 7.96(1H, dd), 5.75(1H, br.d), 4.55(1H, br.s), 3.85(2H, m), 2.15-1.90(2H, 2xm), 1.45(9H, s) ppm.

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

중간체 9

tert-부틸(1S)-1-{[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]카르보닐}-3-히드록시프로필카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 439

중간체 10

tert-부틸 (3S)-1-(5-요오도피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

무수 THF (50ml) 중 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트 (8.9g)의 용액에 0℃에서 질소하에 트리-n-부틸포스핀 (9.61ml)을 첨가한 후, 무수 THF (100ml) 중 중간체 8 화합물 (12.5g)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반한 후, 상온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, DCM 및 포화 중탄산나트륨 수용액으로 처리하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 유기상을 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; 시클로헥산:에틸 아세테이트 5:2에서 2:1로 용출함)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (12.5g)을 수득하였다.

$CDCl_3$ 중 ^1H NMR : δ8.55δ(1H, d), 8.25(1H, d), 7.95(1H, dd), 5.15(1H, m), 4.55(1H, br.m), 4.20-3.80(2H, 2xm), 2.73-1.97(2H, 2xm), 1.60(9H, s) ppm.

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

중간체 11

tert-부틸 (3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 421

중간체 12

tert-부틸 (3S)-2-옥소-1-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일카르바메이트

중간체 8의 화합물 (1.0g)을 무수 DMF (12ml)에 용해시키고, 상온에서 질소하에 교반하였다. 칼륨 아세테이트 (0.733g) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (0.067g)을 첨가한 후 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐(II) (0.09g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 질소하에서 5.5시간 동안 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 포화 염수와 물로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 고 진공하에서 건조시켜 갈색 고체로서의 표제 화합물 (1.42g)을 수득하였다.

Tlc (SiO_2, 시클로헥산:에테르, 1:3), R_f 0.40

중간체 13

tert-부틸 (3S)-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

중간체 12의 화합물 (1.42g)을 무수 DME (40ml)에 용해시키고, 질소하에 상온에서 교반하였다. 중간체 7의 화합물 (1.0g)을 첨가하고, 탄산칼륨 (2.43g) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐(II) (0.213g)을 첨가하였다. 암갈색 반 응 혼합물을 80℃에서 22시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 상온으로 냉각시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 수성층을 분리하고, 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 바이오티지 (상표명) 크로마토그래피 (실리카; 시클로헥산:에테르 1:7로 용출함)을 이용하여 정제함으로써 황색 발포체로서의 표제 화합물 (0.49g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 432

중간체 14

(3S)-3-아미노-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}피롤리딘-2-온

중간체 13의 화합물 (0.49g)을 무수 DCM (15ml)에 용해시키고, 빙조에서 질소하에 교반하였다. 반응 혼합물에 트리플루오로아세트산 (15ml)을 서서히 첨가한 후, 상온으로 가온시키고, 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 SPE (실리카; 메탄올에서 시작하여 메탄올 중 2-5% 수성 암모니아로 용출함)에 의해 정제하여 백색 발포체로서의 표제 화합물 (0.310g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 332

중간체 15

tert-부틸 (3S)-1-(4-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1H-이미다졸-1-일}-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

무수 디메틸술폭시드 (5ml) 중 중간체 11 화합물 (2.10g), 2-(N,N-디메틸아미노)메틸 이미다졸 (0.682g), 무수 탄산칼륨 (0.737g), 8-히드록시퀴놀린 (0.047g)의 현탁액을 질소하에서 상온에서 교반하였다. 요오드화구리(I) (0.045g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 122℃로 가열하고, 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시켰다. 17%

수성 수산화암모늄을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 17% 수성 수산화암모늄으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 바이오티지 (상표명) 크로마토그래피 (실리카; DCM:메탄올 9:1로 용출함)를 이용하여 정제함으로서 암갈색 오일로서의 표제 화합물 (1.75g)을 수득하였다.

Tlc (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH:H_2O, 65:30:5), R_f 0.7

중간체 16

(3S)-3-아미노-1-(4-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1H-이미다졸-1-일}-2-플루오로페닐)피롤리딘-2-온

중간체 15의 화합물 (1.75g)을 DCM (11ml)에 용해시키고, 질소하에 상온에서 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (11ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 SPE (실리카;메탄올:수성 암모니아 50:1로 용출한 후 19:1로 용출함)를 이용하여 정제한 후 바이오티지 (상표명) 크로마토그래피 (실리카; DCM:메탄올 9:1로 용출함)를 이용하여 정제함으로서 갈색 오일로서의 표제 화합물 (0.679g)을 수득하였다.

Tlc (SiO_2, $CHCl_3$:MeOH:H_2O, 65:30:5), R_f 0.40

중간체 17

디(tert-부틸) (2-브로모페닐)술포닐이미도디카르보네이트

1-브로모벤젠술폰아미드 (15.40g)를 부분적으로 무수 아세토니트릴 (300ml)에 용해시키고, 상온에서 질소하에 교반하였다. 디-tert-부틸 디카르보네이트 (68g)를 수회로 나누어 첨가한 후, 4-디메틸아미노피리딘 (3.30g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 디-tert-부틸 디카르보네이트 (34.0g)를 수회로 나누어 첨가한 후, 4-디메틸아미노피리딘 (2.55g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 진공 크로마토그래피 (실리카; 시클로헥산:에테르 3:1로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 황색 고체로서의 표제 화합물 (17.3g)을 수득하였다.

Tlc ($Si0_2$, 시클로헥산:에테르, 3:1), R_f 0.32

중간체 18

tert-부틸 (3S)-1-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

중간체 11의 화합물 (2.0g)을 무수 DMF (23ml)에 용해시키고, 질소하에 상온에서 교반하였다. 칼륨 아세테이트 (1.41g) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (1.29g)을 첨가한 후 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐(II) (0.173g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 80℃에서 5시간 동안 질소하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 포화 염수와 물로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 고 진공하에서 건조시켜 갈색 고체로서의 표제 화합물 (2.8g)을 수득하였다.

Tlc (SiO_2, 시클로헥산:에테르, 1:3), R_f 0.30

중간체 19

디(tert-부틸) (4'-{(3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-옥소피롤리딘-1-일}-3'-플루오로-1,1'-비페닐-2-일)술포닐이미도디카르보네이트

중간체 18의 화합물 (2.5g)을 무수 DME (70ml)에 용해시키고, 질소하에 상온에서 교반하였다. 중간체 17의 화합물 (2.58g)을 첨가한 후, 탄산칼륨 (4.11g) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐(II) (0.36g)을 첨가하였다. 암갈색 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 수성층을 분리하고, 에틸 아세테이트로 2회 재추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 바이오티지 (상표명) 크로마토그래피 (실리카; 시클로헥산:에테르 1:3로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 크림색 포말로서의 표제 화합물 (0.53g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 651

중간체 20

디(tert-부틸) {4'-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3'-플루오로-1,1'-비페닐-2-일}술포닐이미도디카르보네이트

중간체 19의 화합물 (0.53g)을 무수 DCM (5ml)에 용해시키고, 질소하에 상온에서 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (5ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반한 후 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 SPE (실리카; 메탄올, 메탄올:수성 암모니아 50:1, 19:1로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 크림색 포말로서의 표제 화합물 (0.287g)을 수득하였다

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 350

중간체 21

tert-부틸 (3S)-1-[5-(2-니트로페닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

에틸렌글리콜 디메틸에테르 (8ml) 중 조 중간체 12의 화합물 (0.128g)의 용액을 1-요오도-2-니트로벤젠 (0.095g), 탄산칼륨 (0.219g) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드 (0.018g)로 순차적으로 처리하였다. 혼합물을 80℃로 6시간 동안 질소하에서 가열하였다. 생성된 흑색 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 포화 염화나트륨 용액 및 물로 세척하면서 에틸 아세테이트로 희석하였다. 분리된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 조질의 갈색 고무를 수득하였다. 이 고무형 고체를 SPE (실리카; 시클로헥산:에틸 아세테이트 19:1에서 1:1로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 연황색 고무로서의 표제 화합물 (0.095g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 399

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

중간체 22

tert-부틸 (3S)-1-(3-플루오로-2'-니트로-1,1'-비페닐-4-일)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 416

중간체 23

(3S)-3-아미노-1-[5-(2-니트로페닐)피리딘-2-일]피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

중간체 21의 화합물 (0.095g)을 4N 염산/디옥산 (10ml) 중에서 0℃로 1시간 동안 교반하고, 18시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 생성된 연황색 현탁액을 감압하에서 농축시켜 황색 분말로서의 표제 화합물 (0.081g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 299

유사한 화학적 방법 및 중간체 22의 화합물을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

중간체 24

(3S)-3-아미노-1-(3-플루오로-2'-니트로-1,1'-비페닐-4-일)피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 316

중간체 25

tert-부틸 (3S)-2-옥소-1-(5-페닐피리딘-2-일)피롤리딘-3-일카르바메이트

에틸렌글리콜 디메틸에테르:물 (15ml, 2:1) 중 중간체 10 화합물 (0.15g)의 용액을 탄산나트륨 (0.103g), 페닐 보론산 (0.054g) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0) (0.015g)으로 순차적으로 처리하였다. 연황색 용액을 80℃로 5

시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르와 물 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 조질의 오렌지색 잔류물을 수득하였으며, 이를 SPE (실리카; 시클로헥산:에틸 아세테이트 4:1로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 백색 분말로서의 표제 화합물 (0.10g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 354

중간체 26

1-브로모-2-이소프로폭시벤젠

무수 N'N-디메틸포름아미드 (10ml) 중 2-브로모페놀 (1.0g)의 용액을 탄산칼륨 (1.2g)으로 처리한 후 2-브로모프로판 (0.711g)으로 처리하였다. 혼합물을 60°C로 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르와 1N 수산화나트륨 사이에 분배하고, 분리된 유기층을 포화 염화나트륨 용액 및 물로 세척하였다. 분리된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 무색 오일로서의 표제 화합물 (1.18g)을 수득하였다.

$CDCl_3$중 ^1H NMR : δ1.38 (d, 6H), 4.55 (septet, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.53 (d, 1H)ppm.

중간체 27

tert-부틸 (2-브로모페닐)술포닐카르바메이트

테트라히드로푸란 (100ml) 중 2-브로모벤젠술포닐 클로라이드 (5.0g)의 교반된 용액에 5°C에서 수성 암모니아 용액 (50ml)을 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반한 후 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 물로 분쇄하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, DCM (100ml)에 현탁하였다. 4-(디메틸아미노)피리딘 (0.25g) 및 트리에틸아민 (3.2ml)을 첨가한 후, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (5.8g)를 첨가하고, 용액을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 1N 염산 및 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 백색 분말로서의 표제 화합물 (5.8g)을 수득하였다.

H.p.l.c.(1) Rt 3.08분

중간체 28

tert-부틸 (2-브로모페닐)술포닐{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}카르바메이트

무수 THF (15ml) 중 중간체 27 화합물 (1.0g)의 용액을 0°C에서 수소화나트륨 (0.14g)으로 수회로 나누어 처리하였다. 혼합물을 45분 동안 교반한 후, 무수 THF (10ml) 중 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (0.63ml)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 생성된 백색 현탁액을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르와 물 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 연황색 오일로서의 조 물질을 수득하였다. 이를 SPE (실리카; 시클 로헥산:에틸아세테이트 20:1 및 4:1로 용출함)을 이용하여 정제함으로써 연황색 오일로서의 표제 화합물 (1.29g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 485

중간체 29

N-(2-브로모페닐-N-메틸메탄술폰아미드

무수 아세토니트릴 (5ml) 중 N-(2-브로모페닐)메탄술폰아미드 (0.2g)의 용액을 0°C에서 탄산칼륨 (0.167g)으로 처리한 후, 요오도메탄 (0.34g)으로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기층을 소수성 프릿를 통하여 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 SPE (실리카; 시클로헥산:에틸아세테이트 20:1에서 2:1)를 이용하여 정제함으로써 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.19g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 266

중간체 30

tert-부틸(2-브로모페닐)술포닐(메틸)카르바메이트

무수 THF (30ml) 중 중간체 27 화합물 (1.0g)의 용액을 0°C에서 수소화나트륨 (0.14g) 수회로 나누어 처리하였다. 혼합물을 45분 동안 교반하고, 요오도메탄 (1.27g)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분 배하였다. 분리된 유기층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 이를 SPE (실리카; 시클로헥산:에틸아세테이트 20:1에서 2:1로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.56g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치 MNH_4^+ 369

이 반응물으로부터의 부산물은 다음과 같다:

중간체 31

2-브로모-N,N-디메틸벤젠 술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 266

중간체 32

N-(2-브로모페닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}메탄술폰아미드

N-(2-브로모페닐)메탄술폰아미드 및 중간체 28 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치 MNH_4^+ 399

중간체 33

1-브로모-2-tert-부틸벤젠

인 트리브로마이드 (0.47ml)가 들어있는 냉각된 플라스크에 브롬 (0.25ml)을 적가하였다. 여기에 2-tert-부틸 페놀 (3g)을 첨가하고, 혼합물을 230°C로 2.5시간 동 안 가열하였다. 냉각된 반응물을 디에틸 에테르와 10% 티오황산나트륨 수용액 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 2N 수산화칼륨로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 조질의 오렌지색 오일을 수득하였다. 잔류물을 바이오티지 (상표명) 크로마토그래피 (실리카; 시클로헥산:에틸아세테이트 19:1로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 무색 오일로서의 표제 화합물 (0.54g)을 수득하였다.

$CDCl_3$ 중 ^1H NMR : δ1.50(s, 9H), 7.02(t, 1H), 7.23(t, 1H), 7.42(d, 1H), 7.59(d, 1H) ppm.

중간체 34

tert-부틸(3S)-1-(3-플루오로-2'-니트로-1,1'-비페닐-4-일)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

1-요오도-2-니트로벤젠, 및 중간체 21 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 416

중간체 35

tert-부틸(4'-{(3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-옥소피롤리딘-1-일}-3'-플루오로-1,1'-비페닐-2-일)술포닐(메틸)카르바메이트

중간체 29의 화합물, 및 중간체 21 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MNH_4^+ 399

중간체 36

tert-부틸(4'-{(3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-옥소피롤리딘-1-일}-3'-플루오로-1,1'-비페닐-2-일)술포닐{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}카르바메이트

중간체 28의 화합물, 및 중간체 21 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MNH_4^+ 697

중간체 37

tert-부틸(3S)-1-{5-[2-((메틸술포닐){[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}아미노)페닐]피리딘-2-일}-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

중간체 32의 화합물, 및 중간체 21 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 577

중간체 38

tert-부틸(3S)-1-[5-(2-tert-부틸페닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

1-요오도-2-니트로벤젠, 및 중간체 21 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 410

중간체 39

tert-부틸(3S)-2-옥소-1-{5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-일}피롤리딘-3-일카르바메이트

중간체 10의 화합물, 및 중간체 25 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 422

중간체 40

tert-부틸(3S)-1-(5-{2-[(디메틸아미노)카르보닐]페닐}피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

2-요오도-N,N-디메틸벤즈아미드, 및 중간체 21 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 425

중간체 41

tert-부틸 (3S)-1-[5-(2-시아노페닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

2-브로모벤조니트릴, 및 중간체 21 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 379

중간체 42

tert-부틸[2-(6-{(3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-옥소피롤리딘-1-일}피리딘-3-일)페닐]술포닐{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}카르바메이트

중간체 28의 화합물, 및 중간체 21 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 663

중간체 43

tert-부틸(3S)-1-(5-{2-[(디메틸아미노)술포닐]페닐}피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

중간체 31의 화합물, 및 중간체 21 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 461

중간체 44

tert-부틸[2-(6-{(3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-옥소피롤리딘-1-일}피리딘-3-일)페닐]술포닐(메틸)카르바메이트

중간체 30의 화합물, 및 중간체 21 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 547

중간체 45

tert-부틸(3S)-1-(5-{2-[메틸(메틸술포닐)아미노]페닐}피리딘-2-일)-2-옥소피롤리 딘-3-일카르바메이트

중간체 29의 화합물, 및 중간체 21 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 461

중간체 46

tert-부틸(3S)-1-[5-(2-이소프로폭시페닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

중간체 26의 화합물, 및 중간체 21 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 461

중간체 47

4'-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3'-플루오로-N-메틸-1,1'-비페닐-2-술폰아미드 히드로클로라이드

중간체 35의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^- 362

중간체 48

4'-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3'-플루오로-1,1'-비페닐-2-술폰아미드 히드로클로라이드

중간체 36의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MNH_4^+ 367

중간체 49

N-(2-{6-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}페닐)메탄술폰아미드 히드로클로라이드

중간체 37의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 346

중간체 50

(3S)-3-아미노-1-[5-(2-tert-부틸페닐)피리딘-2-일]피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

중간체 39의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 346

중간체 51

(3S)-3-아미노-1-{5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-일}피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

중간체 38의 화합물, 및 중간체 23 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 322

중간체 52

2-{6-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}-N,N-디메틸벤즈아미드 히드로클로라이드

중간체 40의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 325

중간체 53

2-{6-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}벤조니트릴 히드로클로라이드

중간체 41의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 279

중간체 54

2-{6-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}벤젠술폰아미드 히드로클로라이드

중간체 42의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표 제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 333

중간체 55

2-{6-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}-N,N-디메틸벤젠술폰아미드 히드로클로라이드

중간체 43의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 361

중간체 56

2-{6-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}-N-메틸벤젠술폰아미드 히드로클로라이드

중간체 44의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 347

중간체 57

N-(2-{6-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}페닐)-N-메틸메탄술폰아미드 히드로클로라이드

중간체 45의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 361

중간체 58

(3S)-3-아미노-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

중간체 13의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 332

중간체 59

(3S)-3-아미노-1-{5-[2-(메틸술포닐)페닐]피리딘-2-일}피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

중간체 46의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 312

중간체 60

(3S)-3-아미노-1-(5-페닐피리딘-2-일)피롤리딘-2-온

중간체 25의 화합물, 및 중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 254

중간체 61

[(S)-1-(5-브로모-티아졸-2-일카르바모일)-3-히드록시-프로필]-3-카르밤산 tert-부틸 에스테르

중간체 8 화합물에 대해 기재된 화학적 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 379

중간체 62

[(S)-1-(브로모-티아졸-2-일)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-카르밤산-tert-부틸 에스테르

중간체 61의 화합물, 및 중간체 10 화합물에 대해 기재된 화학적 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 362

중간체 63

(S)-3-아미노-1-(5-브로모-티아졸-2-일)-피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

중간체 62의 화합물, 및 중간체 23 화합물에 대해 기재된 화학적 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 262

중간체 64

6-클로로-나프탈렌-2-술폰산 [(S)-1-(5-브로모-티아졸-2-일)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드

중간체 63의 화합물, 및 실시예 1 화합물에 대해 기재된 화학적 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 326

중간체 65

2-(5-클로로티엔-2-일)-1,3-티아졸

DME (10ml) 중 2-브로모티아졸 (0.325g)과 5-클로로티오펜-2-보론산 (0.322g)의 혼합물에 질소하에서 물 (10ml) 중 탄산나트륨 (0.546g) 용액을 첨가한 후, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)-클로로포름 부가물 (0.051g) 및 DME (10ml) 중 트리페닐포스핀 (0.052g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 질소하에서 가열하고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 SPE (실리카; 시클로헥산:에틸 아세테이트 19:1에서 9:1로 용출함)를 이용하여 부분 정제함으로써 표제 중간체의 불순한 샘플을 수득하였다. 일부 (0.088g)를 정제용 TLC (20cm X 20cm, 1mm 두께 와트만 (Whatman) PK6F SiO_2 60A 플레이트, 시클로헥산:에틸 아세테이트 1:9로 2회 용출함)에 의해 추가 정제하여 회백색 고체로서의 표제 중간체의 순수 배치 (0.058g)를 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 202

중간체 66

N-Boc-N^1-(2-플루오로-4-브로모페닐)-L-호모세린아미드

2-플루오로-4-브로모아닐린, 및 중간체 8 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 391

중간체 67

tert-부틸 (3S)-1-(2-플루오로-4-브로모페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

중간체 66의 화합물, 및 중간체 11 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 373

중간체 68

(3S)-3-아미노-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

디옥산 (70ml) 중 4N 염산을 중간체 11의 화합물 (5.23g)에 첨가하고, 실온에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르에서 분쇄하였다. 고체를 여과하고, 세척하고, 건조시켜 백색 고체로서의 표제 화합물 (3.79g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 321

유사한 화학적 방법 및 중간체 67의 화합물을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

중간체 69

(3S)-3-아미노-1-(2-플루오로-4-브로모페닐)피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 273

중간체 70

6-클로로-N-[(3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]나프탈렌-2-술폰아미드

중간체 68의 화합물, 및 실시예 1 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 545

유사한 화학적 방법 및 중간체 69의 화합물을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

중간체 71

N-[(3S)-1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-6-클로로나프탈렌-2-술폰아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 497

중간체 72

tert-부틸 (3S)-1-(4-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1H-이미다졸-1-일}-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질소 하에서, 진공-질소 사이클로 4회 탈기시킨 디메틸술폭시드 (2.5ml) 중 중간체 11 화합물 (0.420g), N-(1H-이미다졸-2-일메틸)-N,N-디메틸아민 (0.327g) 및 탄산칼륨 (0.345g)의 혼합물에 요오드화구리(I)를 첨가하였다. 동일한 방법을 이용하 여 혼합물을 다시 4회 탈기시킨 후, 123℃에서 18시간 동안 가열하였다. 45℃로 냉각시킨 후, 17 % 수산화암모늄 용액 (5ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 분리된 수성상을 에틸 아세테이트로 추가 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척한 후, 10 % 시트르산으로 추출하였다. 이 용액을 2N NaOH로 중성화시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 황갈색 발포체로서의 표제 화합물 (0.390g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 418

중간체 73

4-프로필피리딘-3-일보론산

테트라히드로푸란 (20ml) 중 3-브로모-4-프로필피리딘 (4.6g)의 용액을 -95℃에서 질소하에 테트라히드로푸란 (100ml) 중 n-부틸 리튬 (15.4ml, 헥산 중 1.62M)의 용액에 적가하였다. 용액을 -78℃로 가온시키고, 5분 동안 교반하고, 테트라히드로푸란 (10ml) 중에서 트리이소프로필 보레이트 (6.0g)로 적가하여 처리하였다. 생성된 현탁액을 실온으로 가온시키고, 30분 동안 교반하고, 물 (200ml)로 처리하였다. 혼합물을 염산 (2N, 약 12ml)으로 중성화시키고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 황산마그네슘 상에서 건조된 유기 추출물을 감압하에서 농축시켜 연황색 고체로서의 표제 화합물 (1.75g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 166

중간체 74

tert-부틸 (3S)-1-[4-(2-클로로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

탈기된 디메톡시에탄 (5ml) 중 중간체 18 화합물 (0.084g), DCM과의 복합체 형태인 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐 (0.016mg), 칼륨 아세테이트 (0.138g) 및 2-클로로-3-브로모피리딘 (0.046g)의 혼합물을 80℃에서 밤새 질소하에 가열한 후, 메탄올로 희석하고, SPE (SCX-2) 컬럼 (메탄올로 용출함)에 넣어 회백색 고체로서의 표제 화합물 (0.067g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 406

중간체 75

tert-부틸 (3S)-1-[4-(2-시아노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

중간체 18의 화합물 및 3-브로모-2-시아노피리딘, 및 중간체 74 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 (0.053g)을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 397

중간체 76

(3S)-3-아미노-1-[4-(3-클로로피리딘-4-일)-2-플루오로페닐]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트

탈기된 디메톡시에탄 (20ml) 중 중간체 11 화합물 (0.420g) 및 테트라키스트리페닐 포스핀 팔라듐(0) (0.025g)의 용액을 5분 동안 질소로 퍼징하였다. 3-클로로피리딘-4-일보론산 5수화물 (0.248g) 및 탈기된 0.5M 탄산나트륨 (6ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 85℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, DCM과 물 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 건조시키고 (소수성 프릿), SPE (SCX-2) 컬럼 (실리카; 메탄올로 용출한 후, 1N 암모니아/메탄올로 용출함)에 로딩하여 tert-부틸 (3S)-1-[4-(2-클로로피리딘-4-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트 (0.269g)를 수득하였다. 이어서, 이 물질을 DCM (10ml)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (1ml)을 첨가하고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 감압하에서 농축시켜 갈색 오일로서의 표제 화합물 (0.205g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 306

중간체 77

tert-부틸 (3S)-1-(2-플루오로-4-피리미딘-2-일페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

중간체 18의 화합물 및 2-브로모피리미딘, 및 중간체 74 화합물에 대해 기재된 합성 방법으로 이용하여 표제 화합물을 제조하였다.

질량스펙트럼: 실측치: MH^+ 372

중간체 78

tert-부틸 (3S)-1-[4-(3-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일 카르바메이트

중간체 18의 화합물 (0.25), 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0) (0.025g), 2,3-디클로로피리딘 (0.074g), 2M 인산칼륨 (0.5ml) 및 톨루엔 (1.5ml)의 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 건조시켰다 (소수성 프릿 사용). 조 용액을 SPE (SCX-2; 메탄올로 용출한 후, 메탄올 중 0.5M 암모니아로 용출함)에 의해 정제하여 갈색 고무로서의 표제 화합물 (0.086g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 406

중간체 79

에틸 2-(5-클로로티엔-2-일)-2-히드록시프로판-1-술포네이트

THF (20ml) 중 에틸 메탄술포네이트 (4.97g)의 용액을 리튬 헥사메틸디실릴아민 용액 (THF (+ 20ml THF)의 1M 용액 42.0ml)에 -78℃에서 질소하에 적가하고, 용액을 30분 동안 교반하였다. 여기에 THF (70ml) 중 2-아세틸-5-클로로티오펜 (6.75g)의 용액을 15분에 걸쳐 첨가하고, 온도를 90분 동안 -78℃로 유지하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 조 오일를 수득하였으며, 이를 바이오티지 (상표명) 크로마토그래피 (실리카; 에테르-시클로헥산 1:3으로 용출함)에 의해 정제하여 무색 오일로서의 표제 화 합물 (10.9g)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ6.79(1H, d), 6.73(1H, d), 4.26(2H, m), 4.14(1H, s), 3.32(1H, d), 3.52(1H, d), 1.8(3H, s), 1.36(3H, t) ppm.

중간체 80

에틸 (1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)프로프-1-엔-1-술포네이트

DCM (300ml) 중 중간체 79 화합물 (10.9g)의 용액을 질소하에서 0℃로 냉각시키고, 여기에 메탄술폰산 (15.0ml)을 적가하였다. 90분 동안 교반한 후, 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가한 후, 물 및 염수를 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수성층을 DCM으로 다시 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 조 혼합물을 바이오티지 (상표명) 크로마토그래피 (실리카; 시클로헥산 중 클로로포름 및 15% tert-부틸메틸 에테르로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 백색 결정질 고체로서의 표제 화합물 (2.9g)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.16(1H, d), 6.92(1H, d), 6.47(1H, d) 4.26(2H, q), 2.50(3H, d), 1.42 (3H, t) ppm.

중간체 81

(1E)-2-(5-클로로티엔-2-일)프로프-1-엔-1-술포닐 클로라이드

아세톤 (180ml) 중 중간체 80 화합물 (2.9g)의 용액에 질소하에서 테트라부틸암모늄 요오다이드 (4.03g)를 첨가하고, 용액을 환류하에서 17시간 동안 가열하였다. 용액을 냉각시키고, 감압하에서 농축시켜 황갈색 고체를 수득하였다. 이를 인 옥시클로라이드 (30ml) 중에서 3.5시간 동안 실온에서 교반한 후, 휘발성 물질을 감 압하에서 농축시키고, 잔류물을 톨루엔과 함께 2회 증발시켰다. 잔류물을 바이오티지 (상표명) 크로마토그래피 (실리카; 시클로헥산 및 시클로헥산:디에틸 에테르 1:1로 용출함)을 이용하여 정제함으로써 황색 결정질 고체로서의 표제 화합물 (2.1g)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.31(1H, d), 6.99(1H, d), 6.96(1H, q), 2.64(3H, d) ppm.

중간체 82

tert - 부틸(1S)-1-{[(2-플루오로-4-니트로페닐)아미노]카르보닐}-3-히드록시프로필 카르바메이트

중간체 8 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 358

하기 화합물을 상기와 유사하게 제조하였다:

중간체 83

tert-부틸(1S)-1-{[(4-시아노-2-플루오로페닐)아미노]카르보닐}-3-히드록시프로필 카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 338

중간체 84

tert-부틸 (1S)-1-{[(2,4-디클로로페닐)아미노]카르보닐}-3-히드록시프로필카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 363

중간체 85

tert-부틸 (1S)-1-{[(4-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)아미노]카르보닐}-3-히드록시프로필카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 357

중간체 86

tert-부틸 (1S)-1-({[4-(벤질옥시)페닐]아미노}카르보닐)-3-히드록시프로필카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 400

중간체 87

tert-부틸 (1S)-1-({[4-(디메틸아미노)페닐]아미노}카르보닐)-3-히드록시프로필카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 337

중간체 88

tert-부틸 (1S)-1-{[(4-tert-부틸페닐)아미노]카르보닐}-3-히드록시프로필카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ = 350

중간체 89

tert-부틸 (1S)-1-[(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일아미노)카르보닐]-3-히드록시프로필 카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 334

중간체 90

tert-부틸 (1S)-3-히드록시-1-{[(4-페녹시페닐)아미노]카르보닐}프로필카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 386

중간체 91

tert-부틸 (1S)-3-히드록시-1-[(1,3-티아졸-2-일아미노)카르보닐]프로필카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 302

중간체 92

tert-부틸 (1S)-1-[(1,3-벤조티아졸-2-일아미노)카르보닐]-3-히드록시프로필카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 352

중간체 93

tert-부틸 (1S)-1-{[(3-플루오로-4-모르폴린-4-일페닐)아미노]카르보닐}-3

히드록시프로필카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 398

중간체 94

tert-부틸(1S)-3-히드록시-1-{[(피라진-2-일)아미노]카르보닐}프로필카르바메이트:

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 297

H.p.l.c.(1) R_T 2.12분

중간체 95

tert-부틸 (3S)-1-(2-플루오로-4-니트로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

중간체 10 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^{+}$ 340

하기 화합물을 상기와 유사하게 제조하였다:

중간체 96

tert-부틸 (3S)-1-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 320

중간체 97

tert-부틸 (3S)-1-(2,4-디클로로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 345

중간체 98

tert-부틸 (3S)-1-(4-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: $MH(-Boc)^+$ 240

중간체 100

tert-부틸 (3S)-1-(4-tert-부틸페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 333

중간체 101

tert-부틸 (3S)-1-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: $MH(-Boc)^+$ 217

중간체 102

tert-부틸 (3S)-2-옥소-1-(4-페녹시페닐)피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: $MH(-Boc)^+$ 269

중간체 103

tert-부틸 (3S)-2-옥소-1-(1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 284

중간체 104

tert-부틸 (3S)-1-(1,3-벤조티아졸-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 334

중간체 105

tert-부틸 (3S)-1-(2-플루오로-4-이소프로페닐페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질소하에서 -78℃로 냉각시킨 무수 THF (3ml) 중 2-브로모프로펜 (0.18ml)의 용액에 n-부틸 리튬 용액 (헥산 중 2.5M, 0.86ml)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 추가로 15분 동안 교반한 후, 염화아연 용액 (디에틸 에테르 중 1M, 2.14ml)을 서서히 첨가하였다. 생성된 이 용액을 추가로 30분 동안 -78℃에서 질소하에 교반한 후, -78℃로 냉각시킨

무수 THF (3.5ml) 중 중간체 11 화합물 (0.300g) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (0.060g)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 가온시키고, 추가로 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 수성 염화암모늄과 DCM 사이에 분배하였다. 유기상을 감압하에서 농축시키고, 생성된 조 생성물을 바이오티지 (상표명) 크로마토그래피 (실리카; 시클로헥산:에틸 아세테이트 4:1 내지 2:1로 용출함)에 의해 정제한 후, 질량 기준 정제용 H.p.l.c.(1)에 의해 정제하여 회백색 고체로서의 표제 화합물 (120mg)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 335

H.p.l.c.(1) Rt 3.19분

중간체 106

tert-부틸 (3S)-1-[2-플루오로-4-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

디옥산 (2ml) 중 중간체 11 화합물 (0.420g), 1H-이미다졸 (0.068g), 요오드화구리 (I) (0.0048g), 인산칼륨 (0.446g) 및 트랜스 디아미노시클로헥산의 혼합물을 질소하에 43시간 동안 110℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기상을 건조시키고 (소수성 프릿), SPE 컬럼 (DCM, 메탄올 및 최종적으로 0.5M 암모니아/메탄올로 용출함)에 로딩하여 표제 화합물의 불순한 샘플을 수득하였다. 이를 SPE (실리카; DCM, 클로로포름, 디에틸 에테르로 용출함) 상에서 추가 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.05g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 361

H.p.l.c.(1) Rt 2.17분

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

중간체 107

tert-부틸 (3S)-1-[2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 375

중간체 108

tert-부틸(3S)-1-[2-플루오로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 361

중간체 109

tert-부틸 (3S)-1-(피라진-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 279

중간체 110

(3S)-3-아미노-1-(5-요오도피리딘-2-일)피롤리딘-2-온 디히드로클로라이드

중간체 24 화합물에 대해 기재된 합성 방법을 이용하여 표제 화합물 을 제조하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 304

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

실시예 111

(3S)-3-아미노-1-(2-플루오로-4-니트로페닐)피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 240

실시예 112

4-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로벤조니트릴 히드로클로라이드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 220

중간체 113

(3S)-3-아미노-1-(2-플루오로-4-이소프로페닐페닐)피롤리딘-2-온

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 235

중간체 114

4-N-(3S)-3-아미노-1-(피라진-2-일)피롤리딘-2-온 디히드로클로라이드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 179

중간체 115

(3S)-3-아미노-1-(3-플루오로-4-모르폴린-4-일페닐)피롤리딘-2-온

무수 THF (2ml) 중 디이소프로필아조디카르복실레이트 (0.288g) 및 트리-n 부틸포스핀 (0.45ml)의 혼합물을 질소 하에 5분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 이 용액을 무수 THF (4ml) 중 tert-부틸 (1S)-1-{[(3-플루오로-4-모르폴린-4-일페닐)아미노]카르보닐}-3-히드록시프로필카르바메이트 (0.379g)의 용액에 적가하고, 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켜 크림빛 백색 고체 (1.09g)를 수득하였으며, 이를 DCM/TFA 1:1 (9ml)로 처리하였다. 실온에서 3.5시간 동안 정치시킨 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 포화 중탄산나트륨 수용액으로 염기화시켰다. 이를 DCM으로 추출하여 연갈색 오일 (0.913g)을 수득하였다. 이 조생성물을 메탄올에 용해시키고, SCX-2 이온-교환 카트리지 (메탄올 및 농축 수성 암모니아/메탄올 1:9로 용출함)에 로딩하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.25g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 280

중간체 116

4-N(3S)-3-아미노-1-(피라진-2-일)피롤리딘-2-온 디히드로클로라이드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 179

중간체 117

tert-부틸 (3S)-1-{4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-플루오로페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

무수 N'N-디메틸포름아미드 (8ml) 중 tert-부틸 (3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트 (0.6g)의 용액을 디메틸아민 (테트라히드로푸란 중 2N) (3.56ml) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.06g)로 처리하였다. 일산화탄소 기체를 혼합물을 통해 10분 동안 버블링시킨 후, 반응물을 일산화탄소 양압하에서 18시간 동안 80℃로 가열하였다. 냉각된 반응물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 최소량의 DCM에 용해시키고, 미리 조건화된 실리카 상 SPE (시클로헥산:에틸아세테이트 10:1, 5:2 및 순수 에틸아세테이트로 용출함)에 로딩하여 백색 분말로서의 표제 화합물 (0.188g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 366

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

중간체 118

tert-부틸 (3S)-1-[2-플루오로-4-(피롤리딘--1일 카르보닐)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 392

중간체 119

tert-부틸 (3S)-1-[5-(아미노카르보닐)피리딘-2-일]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 321

중간체 120

디(tert-부틸) (3S)-1-[4-(아미노카르보닐)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일 이미도디카르보네이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 438

중간체 121

tert-부틸 (3S)-1-{2-플루오로-4-[(메틸아미노)카르보닐]페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 352

중간체 122

tert-부틸 (3S)-1-(2-플루오로-4-{[이소프로필(메틸)아미노]카르보닐}페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 394

중간체 123

(3S)-3-아미노-1-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1-일카르보닐)페닐]피롤리딘-2-온

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 292

중간체 124

6-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]니코틴아미드 히드로클로라이드

이 물질은 합성 과정의 다음 단계에서 조질의 형태로 사용하였다.

중간체 125

4-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로벤즈아미드 히드로클로라이드

이 물질은 합성 과정의 다음 단계에서 조질의 형태로 사용하였다.

중간체 126

4-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로-N-메틸벤즈아미드 히드로클로라이드

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 252

중간체 127

4-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드 히드로클로라이드

질량 스펙트럼: 실측치: MH + 266

중간체 128

4-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로-N-이소프로필-N-메틸벤즈아미드 히드로클로라이드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 294

중간체 129

디(tert-부틸)(3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일 이미도디카르보네이트

무수 아세토니트릴에 현탁시킨 tert-부틸 (3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트 (1.0g)을 0°C에서 무수 아세토니트릴 (2.5ml) 중 디-tert-부틸디카르보네이트 (0.571g) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (0.05g)으로 처리하였다. 반응물을 질소하에서 상온으로 가온시키고, 3.5시간 동안 교반하였다. 무수 아세토니트릴 (2.5ml) 중 디-tert-부틸디카르보네이트 (0.571g) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (0.05g)을 상기 혼합물에 더 첨가하고, 이를 질소하에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 중탄산나트륨 용액 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM에 용해시키고, 미리 조건화된 SPE (실리카; 시클로헥산:에틸아세테이트 20:1에서 9:1로 용출함)에 로딩하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.991g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼 실측치 MH $^+$ 521

중간체 130

tert-부틸 (3S)-1-(4-아세틸-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

무수 N'N-디메틸포름아미드 (20ml) 중 tert-부틸 (3S)-1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트 (1.05g)의 탈기된 용액을 탄산나트륨 (0.42g), 트리에틸아민 (0.67ml), 부틸 비닐 에테르 (1.62ml), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (0.124g) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (0.034g)로 순차적으로 처리하 였다. 혼합물을 질소하에서 7시간 동안 80°C로 가열하고, 냉각시키고, 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조 잔류물을 0.1% 포름산:물 (10ml) 및 아세토니트릴 (10ml)로 처리하였다. 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM에 용해시키고, 미리 조건화된 SPE (실리카; 시클로헥산:에틸아세테이트=5:1에서 순수 에틸아세테이트로 용출함)에 로딩하여 황색 분말로서의 표제 화합물 (0.362g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 337

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

중간체 131

tert-부틸 (3S)-1-(5-아세틸피리딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 320

중간체 132

(3S)-1-(4-아세틸-2-플루오로페닐)-3-아미노피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 237

중간체 133

(3S)-1-(5-아세틸피리딘-2-일)-3-아미노피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

질량 스펙트럼: 실측치: MH $^+$ 220

중간체 134

(E)-N-{(3S)-1-[4-(1-브로모에틸)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}-2-(5-클로로티엔-2-일)에텐술폰아미드

무수 DCM (6ml) 중 (E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-{(3S)-1-[2-플루오로-4-(1-히드록시에틸)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일}에텐술폰아미드 실시예 135 화합물 (0.149g)의 용액을 0℃에서 5분 동안 교반하면서 사브롬화탄소 (0.136g)로 처리하였다. 혼합물에 트리페닐포스핀 (0.106g)을 수회로 나누어 첨가하고, 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 사브롬화탄소 (0.136g) 및 트리페닐포스핀 (0.106g)을 더 첨가하였다. 반응물을 상온까지 가온시키고, 질소하에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 분리된 유기층을 건조시키고 (소수성 프릿), 감압하에서 적은 부피로 농축시키고, 미리-조건화된 SPE (실리카; 시클로헥산:에틸아세테이트 10:1에서 2:1로 용출함)에 로딩하여 베이지색 고체로서의 표제 화합물 (0.09g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^- 506

중간체 135

(E)-2-(5-클로로티엔-2-일)-N-((3S)-1-{4-[1-디포르밀아미노)에틸]-2-플루오로페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일)에텐술폰아미드

무수 N'N-디메틸포름아미드 (4ml) 중 중간체 134 화합물 (0.09g)의 용액을 나트륨 디포름아미드 (0.019g)로 처리한 후, 질소하에서 3.5시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응물을 상온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 건조시키고 (소수성 프릿) 감압하에서 재농 축시켜 오렌지색 고무로서의 표제 화합물 (0.075g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^- 498

중간체 136

tert-부틸 (3S)-1-[2-플루오로-4-(이소프로필아미노)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

에틸 알콜 (4ml) 중 tert-부틸 (3S)-1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트 (0.329g)의 용액을 무수 아세톤 (0.118ml) 및 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (0.106ml)로 처리하고, 이 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 수소화붕소나트륨 (0.027g)을 수회로 나누어 첨가하고, 반응물을 추가로 3시간 동안 교반한 후, 35% 수성암모니아 (1ml)로 켄칭하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압하에서 농축시켰다. 조 물질을 최소량의 DCM으로 용해시키고, 미리-조건화된 SPE (실리카; 시클로헥산:에틸아세테이트 10:1 내지 1:2로 용출함)에 의해 정제하여 황색 분말로서의 표제 화합물 (0.080g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 352

중간체 137

tert-부틸 (3S)-1-[2-플루오로-4-(이소부티릴아미노)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

tert-부틸 (3S)-1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트 (0.133g)를 DCM (4ml)에 용해시키고, 혼합물을 염 및 빙조를 이용하여 0℃로 냉각 시켰다. 2-메틸프로파노일 클로라이드 (0.041ml)를 적가하고, 혼합물을 4시간 동안 방치한 후, 감압하에서 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 이 고체를 SPE (실리카 상 벤젠술폰산, 메탄올 용출액)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.086g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 380

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

중간체 138

tert-부틸 (3S)-1-[4-(아세틸아미노)-2-플루오로페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 352

중간체 139

tert-부틸 (3S)-1-[2-플루오로-4-(프로피오닐아미노)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 366.2

중간체 140

tert-부틸 (3S)-1-{2-플루오로-4-[포르밀(이소프로필)아미노]페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

98% 포름산 (0.344ml)을 아세트산 무수물 (0.718ml)에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 2시간 동안 가열하고, 상온으로 냉각시키고, 무수 테트라히드로푸란 (6ml)으로 희석하였다. 반응물을 다시 0℃로 냉각시키고, 무수 테트라히드로푸란 (6ml) 중 tert-부틸 (3S)-1-[2-플루오로-4-(이소프로필아미노)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트 (O.10g)의 용액을 적가 방식으로 처리한 후, 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하여 핑크색 고무로서의 표제 화합물 (0.10g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MNH_4^+ 297

중간체 141

N-{4-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로페닐}-2-메틸프로판아미드

tert-부틸 (3S)-1-[2-플루오로-4-(이소부티릴아미노)페닐]-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트 (0.086g)을 메탄올 (2ml)에 용해시키고, 염/빙조를 이용하여 0℃로 냉각시켰다. 아세틸 클로라이드 (1ml)를 적가하고, 혼합물이 실온으로 가온되도록 방치하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반한 후, 질소 스트림하에서 농축시켜 투명한 고무로서의 표제 화합물 (0.063g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 280

유사한 화학적 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

중간체 142

N-{4-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로페닐}아세트아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 252.2

중간체 143

N-{4-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로페닐}프로판아미드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 266

중간체 144

4-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로페닐(이소프로필)포름아미드 히드로클로라이드

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 297

중간체 145

2-(2-브로모에틸)-5-클로로티오펜

무수 THF (150ml) 중 2-(5-클로로-2-티에닐)-에탄올 * (12.2g) 및 트리페닐포스핀 (21.4g)의 용액에 0℃에서 사브롬화탄소 (27.5g)를 첨가하였다. 반응물을 5℃에서 15분 동안 교반한 후, 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 에테르를 첨가한 후, 반응물을 여과하고, 여액을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; 시클로헥산:DCM 8:1로 용출함)에 의해 정제하여 오일로서의 표제 화합물 (15g)을 수득하였다.

$CDCl_3$ 중 ^1H NMR : δ3.27 (2H, t, J 8 Hz), 3.53 (2H, t, J 8 Hz), 6.66 (1H, d, J 4 Hz), 6.76 (1H, d, J 4Hz) ppm.

* : 문헌 [Schick et al., J. Amer. Chem. Soc., 70, 1948, 1646] 참조

중간체 146

2-(5-클로로티엔-2-일)에탄술포닐 클로라이드

아세톤 (125ml) 중 중간체 145 화합물 (14g)의 교반된 용액에 아황산나트륨 수용액 (물 125ml 중 10.5g)을 첨가하였다. 반응물을 환류 온도에서 18시간 동안 가열한 후, 농축시켜 핑크색 고체를 수득하였고, 이를 진공하에 18시간 동안 50°C에서 건조시켰다. 인 옥시클로라이드 (90ml) 중 염의 현탁액을 150°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 생성된 잔류물에 DCM 및 물을 첨가하였다. 유기상 부분을 수집하고, 농축시키고, 생성된 오일을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; 석유 에테르:톨루엔 7:3으로 용출함)에 의해 정제하여 갈색 오일로서의 표제 화합물 (12.47g)을 수득하였다.

$CDCl_3$중 ^1H NMR : δ3.70 (2H, m), 3.22 (2H, m), 6.72 (1H, d, J 4 Hz), 6.79 (1H, d, J 4Hz) ppm.

중간체 147

tert-부틸 (3S)-1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

에탄올 (220ml) 중 중간체 95 화합물 (2.50g)의 용액을 진공하에서 탄소상 10% 팔라듐 (1.54g, 50% 습도)에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 수소 분위기하에서 16시간 동안 교반한 후, 에탄올로 완전히 세척한 셀라이트 (상표명)를 통하여 여과하였다. 합한 여액을 감압하에서 증발시켜 회색 발포체를 수득하였고, 이를 SPE-SCX (메탄올 중 비중(SG; specific gravity) 0.88의 10% 수성 암모니아로 용출함)에 의해 정제하여 백색 발포체로서의 표제 화합물 (1.985g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 310

중간체 148

tert-부틸 (3S)-1-{2-플루오로-4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트

무수 DCM (1ml) 중 중간체 147 화합물 (O.1g)의 용액을 질소하에서 0°C로 냉각시키고, 무수 피리딘 (0.06ml) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.03ml)으로 순차적으로 처리한 후에 0°C에서 2시간 동안 교반하였다 (이 과정 중 용액의 색 변화가 나타남: 투명 - 황색 - 오렌지색 - 핑크색). 용액을 실온으로 가온시키고, DCM으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 황색 유기층을 건조시키고 (소수성 프릿), 질소하에서 증발시켜 핑크색 고체를 수득하였고, 이를 SPE (실리카; DCM으로 용출한 후에 에틸 아세테이트로 용출함)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.068g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 388

중간체 149

N-{4-[(3S)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-플루오로페닐}메탄술폰아미드 히드로클로라이드

메탄올 (5ml) 중 중간체 148 화합물 (0.066g)의 용액을 아세틸 클로라이드 (0.5ml)로 처리하고, 질소 분위기하에서 6시간 동안 교반한 후 48시간 동안 정치시켰다. 용액을 감압하에서 증발시켜 백색 발포체를 수득하였고, 이를 SPE (C18 컬럼, 물로 용출함)를 이용하여 정제함으로써 백색 발포체로서의 히드로클로라이드 염 (0.055g)을 수득하였다. 히드로클로라이드 염을 SPE (실리카; DCM:메탄올:0.88 (SG)수성 암모니아 100:10:1로 용출함)에 가하여 투명한 유리질로서의 표제 화합물 (0.033g)을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 실측치: MH^+ 288

참고문헌

1. Klirnkowski, Valentine Joseph; Kyle, Jeffrey Alan; Masters, John Joseph; Wiley, Michael Robert. PCT 국제 출원 (2000) WO 00/39092호.

인자 Xa 억제에 대한 시험관 내 분석 (1)

본 발명의 화합물 (실시예 2, 19, 20, 21, 22, 23, 52, 73, 83, 85, 89, 90, 102, 105, 123, 124, 125, 127)은, 발색 기질로 N-α-벤질옥시카르보닐-D-Arg-Gly-Arg-p-니트로아닐리드를 사용하는 발색 분석에서 인간 인자 Xa를 억제하는 상기 화합물들의 능력을 시험관 내에서 측정하는 방식으로, 이들의 인자 Xa 억제 활성에 대하여 시험하였다. 화합물을 10mM 원액으로부터 디메틸술폭시드 중에 적절한 농도로 희석하였다. 분석은 실온에서, 50mM 트리스-HCl, 150mM NaCl, 5mM $CaCl_2$, pH 7.4로 구성되고 인간 인자 Xa (최종 농도 0.0015 U/ml)를 함유하는 완충액을 사용하여 수행하였다. 화합물 및 효소는 기질을 첨가하기에 앞서 15분 동안 예비인큐베이션하였다 (최종 농도 200 μM). 30분 후에 대두 트립신 억제제 또는 H-D-PHE-PRO-ARG-클로로메틸케톤을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 바이오텍 (BioTek) EL340 또는 테 칸 스펙트라플루오로 플러스 (Tecan Spectrafluoro Plus) 플레이트 판독기를 이용하여 405nm에서의 흡광도를 모니터링하였다. IC_{50} 값을 얻기 위해 엑티비티 베이스 (Activity Base; 등록상표) 및 XLfit (등록상표)를 이용하여 데이타를 분석하였다.

인자 Xa 억제에 대한 시험관 내 분석 (2)

본 발명의 다른 모든 화합물은, 형광 기질로서 로다민 110, 비스-(CBZ-글리실글리실-L-아르기닌 아미드를 사용하는 형광 분석에서 인간 인자 Xa를 억제하는 능력에 의해 시험관 내에서 결정되는 이들의 인자 Xa 억제 활성에 대해 시험하였다. 화합물을 10mM 원액으로부터 디메틸술폭시드 중에 적절한 농도로 희석하였다. 분석은 실온에서, 50mM 트리스-HCl, 150mM NaCl, 5mM $CaCl_2$, pH 7.4로 구성되고 인간 인자 Xa (최종 농도 0.0003 U/ml)를 함유하는 완충액을 사용하여 수행하였다. 화합물 및 효소는 기질을 첨가하기에 앞서 15분 동안 예비인큐베이션하였다 (최종 농도 10 μM). 3시간 후에 H-D-PHE-PRO-ARG-클로로메틸케톤을 첨가하여 반응을 중단시켰다. LJL-어날리스트 (Analyst) 형광계를 이용하여 485 nm 여기/535 nm 방출하여 형광을 모니터링하였다. IC_{50} 값을 얻기 위해 엑티비티 베이스 (등록상표) 및 XLfit (등록상표)를 이용하여 데이타를 분석하였다.

Ki 값의 계산식: $Ki = IC_{50} / (1 + [기질]/Km)$

상기 분석의 경우 Ki 값은 IC_{50} 값을 1.6으로 나누어 얻을 수 있다.

모든 합성 실시예의 화합물은 상기 기재된 시험관 내 분석 중 하나에 의해, 인자 Xa에 대해 나타내는 억제 활성을 시험하였다.

바람직하게는, 화합물의 Ki 값이 1μM 미만이다 (실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 113, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 125, 128, 129, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144). 보다 바람직하게는, 화합물의 Ki 값이 200nM 미만이고 (실시예 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 112, 113, 120, 121, 122, 123, 125, 128, 129, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144); 보다 더 바람직하게는 화합물의 Ki 값이 20nM 미만이며 (실시예 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 55, 57, 62, 64, 70, 72, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 100, 104, 107, 110, 112, 120, 121, 122, 128, 129, 132, 133, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144); 가장 바람직하게는 화합물의 Ki 값이 10nM 미만이다 (실시예 1, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 57, 62, 64, 75, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 85, 87, 91, 92, 93, 97, 100, 104, 107, 109, 110, 112, 120, 122, 128, 129, 133, 134, 136, 139, 140, 141, 142, 143, 144).

프로트롬빈 시간 (PT) 측정 방법

혈액을 나트륨 시트레이트 용액 (9:1 비율)에 수집하여 시트레이트의 최종 농도가 0.38%이 되도록 하였다. 시트레이트 처리된 혈액 샘플을 4℃에서 1200xg로 20분 동안 원심분리하여 혈장을 생성하였다.

PT 시험은 37℃에서 자기 볼 베어링을 함유하는 플라스틱 큐벳 중에서 수행하였다. 시트레이트 처리된 혈장 50μℓ, 및 대조군용 2.8% DMSO 또는 시험 화합물 25μℓ (DMSO에 용해시키고, 물 및 2.8% DMSO로 희석하여 분석시 최종 0.4%의 DMSO가 되도록 함)를 원하는 최종 농도의 7배 농도로 각각의 큐벳에 피펫팅하였다. 이 혼합물을 37℃에서 1분 동안 인큐베이션한 후, 트롬보플라스틴 혼합물 (제조자 [시그마 (Sigma)]의 지침에 따라 증류수에 재구성시킨 동

결건조된 토끼 트롬보플라스틴 및 염화칼슘을 포함함) 100㎕를 첨가하였다. 트롬보플라스틴 혼합물을 첨가할 때, 타이머를 자동으로 작동시키고, 혈장이 응고될 때까지 지속시켰다. 응고 시간을 기록하였다 (인간 혈장은 통상적으로 10-13초임).

프로트롬빈 시간 (PT) 측정 방법 - 시험 2

혈액을 나트륨 시트레이트 용액 (9:1 비율)에 수집하여 시트레이트의 최종 농도가 0.38%이 되도록 하였다. 시트레이트 처리된 혈액 샘플을 4℃에서 1200xg로 20분 동안 원심분리하여 혈장을 생성하였다.

PT 시험은 플라스틱 카세트에서 MCA210 마이크로샘플 응고 분석기 (바이오/데이타 코포레이션 (Bio/Data Corporation))를 이용하여 37℃에서 수행하였다. 분석을 위해, 0.1 내지 100μM 범위의 농도로 시험 화합물을 함유하는 혈장 25㎕ (1mM 원액으로부터 10% DMSO 및 혈장 중에 제조됨) 및 트롬보플라스틴 C 플러스 (Thromboplastin C Plus) (데이드 베링 (Dade Berhing)) 25㎕를 카세트로 자동 주입하였다. 트롬보플라스틴 C 플러스를 첨가할 때, 기기에서 응고 시간을 측정하여 기록하였다 (인간 혈장은 통상적으로 10-13초임).

일반적인 정제 및 분석 방법

LC/MS 방법

분석용 HPLC는, 물 중 0.1% HCO_2H 및 0.01M 암모늄 아세테이트 (용매 A), 및 물 중 95% 아세토니트릴 및 0.05% HCO_2H (용매 B)로 용출하는 수펠코실 (Supelcosil) LCABZ+PLUS 컬럼 (3㎛, 3.3cm×4.6mm 내경)상에서, 유속 3ml/분으로 0-0.7분 0%B, 0.7-4.2분 0⇒100%B, 4.2-5.3분 100%B, 5.3-5.5분 100⇒0%B의 용출 구배를 이용하여 수행하였다 (시스템 1). 질량 스펙트럼 (MS)을 전기분무 양이온화 [MH^+ 및 $M(NH_4)^+$ 분자 이온을 제공하는 (ES+ve] 또는 전기분무 음이온화 [$(M-H)^-$ 분자 이온을 제공하는 (ES-ve] 모드를 이용하여 피손스 VG 플랫폼 (Fisons VG Platform) 질 량 분광계 상에 기록하였다.

^1H NMR 스펙트럼은 외부 표준값으로 테트라메틸실란을 사용하여 브루머 (Brumer) DPX 400MHz 분광계를 이용하여 기록하였다.

바이오티지 (상표명) 크로마토그래피는 다이악스 코포레이션 (Dyax Corporation)에 의해 시판되는 장비 (Flash 40i 또는 Flash 150i) 및 KPSil로 미리 패킹된 카트리지를 이용하여 수행하는 정제 방법을 나타낸다.

질량 기준 자동정제는, 물 중 0.1% HCO_2H 및 95% MeCN, 5% 물 (0.5% HCO_2H)로 HPLCABZ+ 5㎛ 컬럼 (5cm×10mm 내경) 상에서, 유속 8ml/분으로 0-1.0분 5%B, 1.0-8.0분 5⇒30%B, 8.0-8.9분 30%B, 8.9-9.0분 30⇒95%B, 9.0-9.9분 95%B, 9.9-10분 95⇒0%B의 구배 용출 조건을 이용하는 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 물질을 정제하는 방법을 나타낸다 (시스템 2). 길슨 (Gilson) 202-분획 수집기는 관심있는 질량을 검출하는 VG 플렛폼 질량 분광계에 의해 작동한다.

소수성 프릿은 와트만 (Whatman)에 의해 시판되는 여과 튜브를 나타낸다.

SPE (고상 추출법)는 인터내셔널 소르벤트 테크놀로지 리미티드 (International Sorbent Techno10gy Ltd.)에 의해 시판되는 카트리지의 사용을 나타낸다.

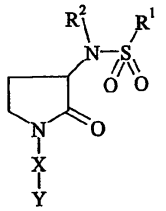
TLC (박층 크로마토그래피)는 머크 (Merck)에 의해 시판되는, 실리카 겔 60 $_{254}$ 로 코팅된 TLC 플레이트의 사용을 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

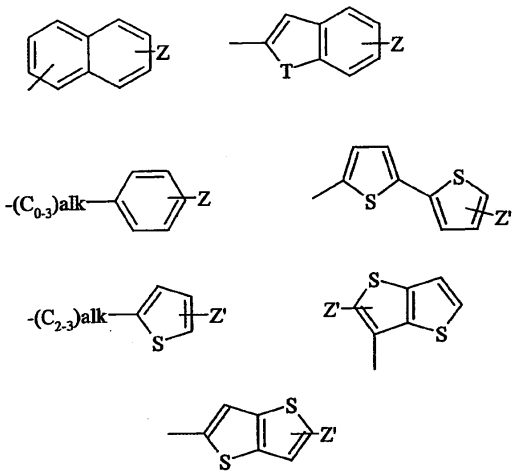
화학식 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 유도체.

<화학식 I>



상기 식에서,

R ^{1} 은 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고



(상기 기들은 각각 임의로 추가의 헤테로원자 N을 함유할 수 있고,

Z는 임의의 치환기 할로겐, -CH $_{2}$ NH $_{2}$, -NR ^{a} R ^{b} 또는 -CN을 나타내고,

Z'은 임의의 치환기 할로겐, -CH $_{2}$ NH $_{2}$ 또는 -CN을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S, O 또는 NH를 나타냄);

R ^{2} 는 수소, -C $_{1-3}$ 알킬CONR ^{a} R ^{b} , -C $_{1-3}$ 알킬CO $_{2}$ C $_{1-4}$ 알킬, -C $_{1-3}$ 알킬모르폴리노, -CO $_{2}$ C $_{1-4}$ 알킬 또는 -C $_{1-3}$ 알킬CO $_{2}$ H를 나타내고;

X는 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, -C $_{1-4}$ 알킬, -C $_{2-4}$ 알케닐, -CF $_{3}$, -NR ^{a} R ^{b} , -NO $_{2}$, -N(C $_{1-4}$ 알킬)(CHO), -NHCOC $_{1-4}$ 알킬, -NHSO $_{2}$ R ^{c} , C $_{0-4}$ 알킬OR ^{d} , -C(O)R ^{c} , -C(O)NR ^{a} R ^{b} , -S(O) $_{n}$ R ^{c} 및 -S(O) $_{2}$ NR ^{a} R ^{b} 로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

Y는 (i) 수소, 할로겐, -CN, -C $_{1-4}$ 알킬, -C $_{2-4}$ 알케닐, -CF $_{3}$, -NR ^{a} R ^{b} , -NO $_{2}$, -N(C $_{1-4}$ 알킬)(CHO), -NHCOC $_{1-4}$ 알킬, -NHSO $_{2}$ R ^{c} , C $_{0-4}$ 알킬OR ^{d} , -C(O)R ^{c} , -C(O)NR ^{a} R ^{b} , -S(O) $_{n}$ R ^{c} 또는 -S(O) $_{2}$ NR ^{a} R ^{b} 로부터 선택된 치환기, 또는 (ii) 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, -C $_{1-4}$ 알킬, -CF $_{3}$, -(CH $_{2}$) $_{n}$ NR ^{a} R ^{b} , -(CH $_{2}$) $_{n}$ N $^{+}$ R ^{a} R ^{b} CH $_{2}$ CONH $_{2}$, C $_{0-4}$ 알킬OR ^{d} , -C(O)R ^{c} , -C(O)NR ^{a} R ^{b} , -S(O) $_{n}$ R ^{c} , -S(O) $_{2}$ NR ^{a} R ^{b} , =O, 고리 N에 대한 옥시드, -CHO, -NO $_{2}$, 및 -N(R ^{a})(SO $_{2}$ R ^{c})로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

R ^{a} 및 R ^{b} 는 독립적으로 수소, -C $_{1-6}$ 알킬을 나타내거나, 또는 이들이 결합된 N 원자와 함께, 임의로 O, N 또는 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고 C $_{1-4}$ 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고 (여기서, 헤테로원자 S는 O에 의해 임의로 치환되어 S(O) $_{n}$ 을 나타낼 수 있음);

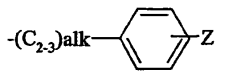
R^c는 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고;

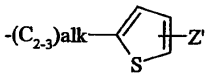
R^d는 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내며;

n은 0 내지 2를 나타낸다.

청구항 2.

제1항에 있어서, Y가 (i) 수소, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2R^c$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 또는 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 치환기, (ii) 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, -CHO, $-NO_2$ 및 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, (iii) O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NO_2$ 또는 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 기에 의해 치환됨), 또는 (iv) R^1이



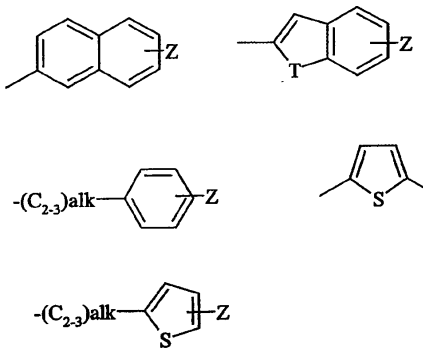
또는


를 나타내는 경우, O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, 고리 N에 대한 옥시드, -CHO, $-NO_2$ 및 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내는 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서,

R^1이 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고



(식 중, Z는 임의의 치환기 할로겐을 나타내고, alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고, T는 S, O 또는 NH를 나타냄);

R^2가 수소를 나타내고;

X가 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

Y가 (i) 수소, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 치환기, 또는 (ii) 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또 는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

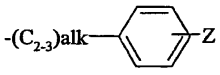
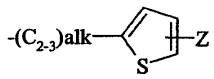
R^a 및 R^b가 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내거나, 또는 이들이 결합된 N 원자와 함께, 임의로 O, N 또는 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고 C_{1-4} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 헤

테로시클릭 고리를 형성하고 (여기서, 헤테로원자 S는 O에 의해 임의로 치환되어 $S(O)_n$을 나타낼 수 있음);

R^c가 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고;

n이 0 내지 2를 나타내는 화합물, 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 용매화물.

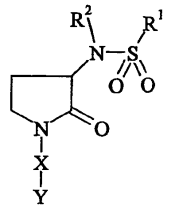
청구항 4.

제3항에 있어서, Y가 (i) 수소, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 또는 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 치환기, (ii) 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 및 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, (iii) O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 기에 의해 치환됨), 또는 (iv) R^1이  또는  를 나타내고 Z가 임의의 치환기 할로겐을 나타내는 경우, O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 및 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내는 화합물.

청구항 5.

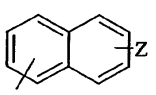
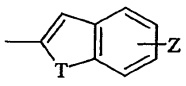
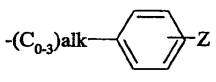
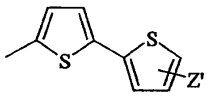
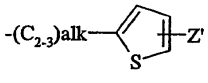
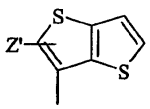
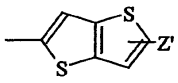
제1항에 있어서, 화학식 (IA)의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 유도체.

<화학식 IA>



상기 식에서,

R^1은 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고

(상기 기들은 각각 임의로 추가의 헤테로원자 N을 함유할 수 있고,

Z는 임의의 치환기 할로겐, $-CH_2NH_2$, $-NR^aR^b$ 또는 -CN을 나타내고,

Z'은 임의의 치환기 할로겐, $-CH_2NH_2$ 또는 -CN을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S, O 또는 NH를 나타냄);

R^2는 수소, $-C_{1-3}$ 알킬$CONR^aR^b$, $-C_{1-3}$ 알킬CO_2C_{1-4} 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬모르폴리노, $-CO_2C_{1-4}$ 알킬 또는 $-C_{1-3}$ 알킬CO_2H를 나타내고;

X는 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{2-4}$ 알케닐, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(CHO), $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2R^c$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$ 및 $-S(O)_2NR^aR^b$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

Y는 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, C_{0-4} 알킬OR^d, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, =O, 고리 N에 대한 옥시드, -CHO, $-NO_2$, 및 $-N(R^a)(SO_2R^c)$로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내거나, 또는 이들이 결합된 N 원자와 함께, 임의로 O, N 또는 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고 C_{1-4} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고 (여기서, 헤테로원자 S는 O에 의해 임의로 치환되어 $S(O)_n$을 나타낼 수 있음);

R^c는 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고;

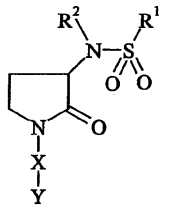
R^d는 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내며;

n은 0 내지 2를 나타낸다.

청구항 6.

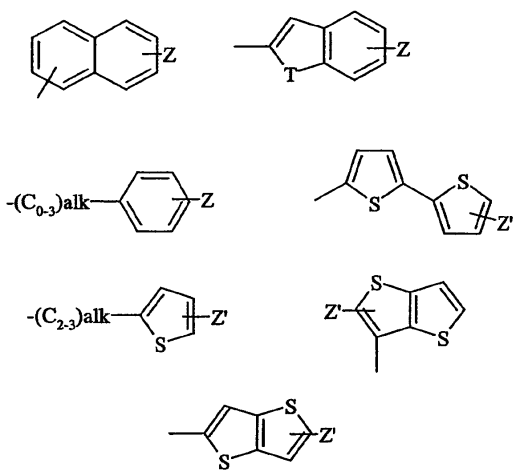
제1항에 있어서, 화학식 (IC)의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 유도체.

<화학식 IC>



상기 식에서,

R^1은 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고



(상기 기들은 각각 임의로 추가의 헤테로원자 N을 함유할 수 있고,

Z는 임의의 치환기 할로겐, -CH $_2$NH $_2$, -NR ^{a}R ^{b} 또는 -CN을 나타내고,

Z'은 임의의 치환기 할로겐, -CH $_2$NH $_2$ 또는 -CN을 나타내고,

alk는 알킬렌 또는 알케닐렌을 나타내고,

T는 S, O 또는 NH를 나타냄);

R ^{2}는 수소, -C $_{1-3}$ 알킬CONR ^{a}R ^{b}, -C $_{1-3}$ 알킬CO $_2$C $_{1-4}$ 알킬, -C $_{1-3}$ 알킬모르폴리노, -CO $_2$C $_{1-4}$ 알킬 또는 -C $_{1-3}$ 알킬CO $_2$H를 나타내고;

X는 페닐, 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 (이들은 각각 할로겐, -CN, -C $_{1-4}$ 알킬, -C $_{2-4}$ 알케닐, -CF $_3$, -NR ^{a}R ^{b}, -NO $_2$, -N(C $_{1-4}$ 알킬)(CHO), -NHCOC $_{1-4}$ 알킬, -NHSO $_2$R ^{c}, C $_{0-4}$ 알킬OR ^{d}, -C(O)R ^{c}, -C(O)NR ^{a}R ^{b}, -S(O) $_n$R ^{c} 및 -S(O) $_2$NR ^{a}R ^{b} 로부터 선택된 0 내지 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있음)를 나타내고;

Y는 수소, 할로겐, -CN, -C $_{1-4}$ 알킬, -C $_{2-4}$ 알케닐, -CF $_3$, -NR ^{a}R ^{b}, -NO $_2$, -N(C $_{1-4}$ 알킬)(CHO), -NHCOC $_{1-4}$ 알킬, -NHSO $_2$R ^{c}, C $_{0-4}$ 알킬OR ^{d}, -C(O)R ^{c}, -C(O)NR ^{a}R ^{b}, -S(O) $_n$R ^{c} 또는 -S(O) $_2$NR ^{a}R ^{b} 로부터 선택된 치환기를 나타내고;

R ^{a} 및 R ^{b} 는 독립적으로 수소, -C $_{1-6}$ 알킬을 나타내거나, 또는 이들이 결합된 N 원자와 함께, 임의로 O, N 또는 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고 C $_{1-4}$ 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고 (여기서, 헤테로원자 S는 O에 의해 임의로 치환되어 S(O) $_n$ 을 나타낼 수 있음);

R ^{c} 는 -C $_{1-6}$ 알킬을 나타내고;

R ^{d} 는 수소 또는 -C $_{1-6}$ 알킬을 나타내며;

n은 0 내지 2를 나타낸다.

청구항 7.
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 8.
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제약상 허용되는 담체 및(또는) 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 9.
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물의, 인자 Xa 억제제에 의해 완화될 수 있는 증상을 앓고 있는 환자의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의 용도.

청구항 10.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 인자 Xa 억제제에 의해 완화될 수 있는 증상을 앓고 있는 환자의 치료 방법.