(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[7]
C07D 471/02

(11) 공개번호 특2001-0052501
(43) 공개일자 2001년06월25일

(21) 출원번호 10-2000-7013635
(22) 출원일자 2000년12월01일
번역문제출일자 2000년12월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/12312 (87) 국제공개번호 WO 1999/62904
(86) 국제출원출원일자 1999년06월03일 (87) 국제공개일자 1999년12월09일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 가나 감비아 케냐 레소토 말라위 수단 시에라리온 스와질랜드 우간다 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄

EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 사이프러스 독일 덴마크 스페인 핀랜드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴

OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 기네비쏘 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고

국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀랜드 영국 그루지야 가나 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 슬로베니아 슬로바키아 시에라리온 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 유고슬라비아 짐바브웨

(30) 우선권주장 09/090,492 1998년06월03일 미국(US)
(71) 출원인 아벤티스 파마슈티칼즈 프로덕츠 인코포레이티드 오흘러 로스 제이.
미국 펜실베니아주 19426-0997 칼리지빌 피. 오. 박스 5093
(72) 발명자 최-슬레데스키용미
미국펜실베니아주19426칼리지빌다나드라이브5
폴스하인즈더블류.
미국펜실베니아주19426칼리지빌워딩톤써클3770
바튼제프리엔.
미국펜실베니아주19106-4118필라델피아사우스워싱톤스퀘어602
에윙윌리암알.
미국펜실베니아주19335다우닝타운그레이스톤레인805
그린다니엘엠.
미국펜실베니아주19002앰블러베씨레인49
벡커마이클알.
미국펜실베니아주19401노리스타운처치로드62
공용
미국펜실베니아주19403노리스타운이글스트림드라이브108아파트먼트피61
레벨줄리안
미국펜실베니아주19468로이어스포드폭스메도우써클2016
(74) 대리인 이병호

심사청구 : 없음

(54) 설폰산 또는 설포닐아미노 N-(헤테로아르알킬)-아자헤테로사이클릴아미드 화합물

요약

본 발명의 화학식 I의 화합물은 유용한 약리학적 활성을 나타내므로 약제학적 조성물에 혼입되어 특정한 의학적 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용된다. 보다 구체적으로는, 이들 화합물은 인자 Xa 활성의 억제제이다. 본 발명은 화학식 I의 화합물, 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물, 및 인자 Xa 활성의 억제제를 투여함으로써 경감될 수 있는 생리학적 질환을 앓고 있거나 질환에 걸린 환자를 치료하기 위한 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

색인어

설폰산, 인자 Xa, 활성 억제제, 생리학적 질환, 약리학적 활성

명세서

기술분야

화학식 I의 화합물은 유용한 약리학적 활성을 나타내므로 약제학적 조성물에 혼입되어 특정한 의학적 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용된다. 보다 구체적으로는, 이들 화합물은 인자 Xa 억제제이다. 본 발명은 화학식 I의 화합물, 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물, 및 인자 Xa 억제제를 투여함으로써 경감될 수 있는 질환을 앓고 있거나 질환에 걸린 환자를 치료하기 위한 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

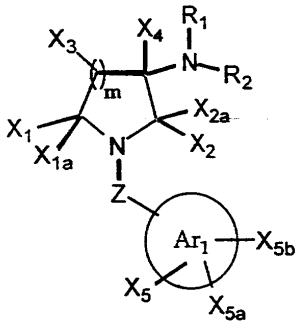
인자 Xa는 응집 캐스케이드의 끝에서 두 번째 효소이다. 유리 인자 Xa와 프로트롬비나제 복합체(인자 Xa, 인자 Va, 칼슘 및 인지질)에 결집되어 있는 인자 Xa는 둘 다 화학식 I의 화합물에 의해 억제된다. 인자 Xa 억제는 이러한 억제제와 효소 사이의 직접적인 복합체 형성으로 이루어지므로 혈장 보조인자 안티트롬빈 III과는 독립적이다. 효과적인 인자 Xa 억제는 프로트롬빈으로부터 트롬빈의 인자 Xa 유도된 형성을 방지하는 목적 효과를 달성하도록 상기 화합물을 경구 투여, 지속적인 정맥내 주입, 거환 정맥내 투여 또는 기타 다른 비경구 경로로 투여함으로써 이루어진다.

항응고제 요법은 정맥 혈관계와 동맥 혈관계 둘 다의 각종 혈전증 질환을 치료 및 예방하는 데 필요하다. 동맥계에서, 비정상적인 혈전 형성은 주로 관상, 뇌 및 말초 혈관계의 동맥과 연관 있다. 이들 혈관의 혈전 폐쇄와 연관된 질병으로는 주로 급성 심근 경색(AMI), 불안정한 앙기나, 혈전색전증, 혈전융해성 요법 및 경피 경관 관상 혈관형성술(PTCA)과 연관된 급성 혈관 폐색증, 일과성 허혈성 발작, 발작 및 관상 또는 말초 동맥의 간헐성 파행증 및 바이패스 이식(CABG)이 있다. 만성 항응고제 요법은 또한 PTCA와 CABG 후에 종종 발생하는 혈관 구경 협소화(재발협착증)를 방지하고 장기간 혈액 투석 환자에게서 혈관 접근 개출을 유지하는 데 유익할 수 있다. 정맥 혈관계와 관련하여, 복부, 무릎 및 둔부 수술 후에 하지 정맥에서 병적 혈전 형성(심부 정맥 혈전증, DVT)이 종종 일어난다. DVT는 또한 환자가 폐 혈전색소증에 걸릴 위험이 보다 높아지도록 한다. 전신에 전염된 혈관내 응혈 이상증(DIC)은 통상적으로 패혈성 쇼크, 특정 바이러스 감염 및 암 동안에 혈관계 둘 다에서 발생한다. 이러한 질환은 응고 인자와 이들의 혈장 억제제를 급속히 소모시켜 몇몇 기관계의 미소혈관계 전반에 걸쳐 생명을 위협하는 응혈을 형성하는 것이 특징적이다. 앞서 논의된 징후들은 항응고제 요법이 충분한 근거를 지니고 있는 것으로 예상되는 임상 상태 중의 일부 질환을 포함하지, 이들 모두를 포함하는 것은 아니다. 당해 분야의 숙련인은 급성 또는 만성 예방적 항응고제 요법을 필요로 하는 상황들을 충분히 인식하고 있다.

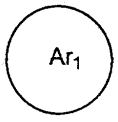
발명의 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, N-옥사이드, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,



는 하나 이상의 질소원자를 함유하는 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹이거나, Z에 부착된 제1 근거리 환과 당해 제1 환에 원거리인 환(여기서, 원거리 환은 하나 이상의 질소원자를 포함한다)을 포함하는 비사이클릭 헤테로아릴 그룹이고,

Z는 알킬레닐, $-(CH_2)_rC(O)NR"(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_sR"NC(O)(CH_2)_r-$, $-(CH_2)_rNR"(CH_2)_s-$ 또는 $-(CH_2)_sNR"(CH_2)_r-$이고,

R_1은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, $R'O(CH_2)_x-$, $R'O_2C(CH_2)_x-$, $R'C(O)(CH_2)_x-$, $Y^1Y^2NC(O)(CH_2)_x-$ 또는 $Y^1Y^2N(CH_2)_x-$이고,

R'와 R"는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로아르알케닐, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고,

R_2는 수소, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로아르알케닐, $R_3R_4NC(O)(CH_2)_x-$, $R_3S(O)_p-$ 또는 $R_3R_4NS(O)_p-$이고,

R_3은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로아르알케닐이거나, R_1과 R_3은 이들을 연결시키는 $-N-S(O)_p-$ 잔기 또는 $-N-S(O)_p-NR_4-$ 잔기와 함께 5 내지 7원의 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고,

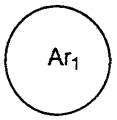
R_4는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, R_3과 R_4는 이들이 부착되는 질소와 함께 임의로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고,

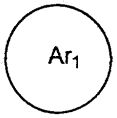
X_1과 X_{1a}는 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, X_1과 X_{1a}는 함께 옥소를 형성하고,

X_2와 X_{2a}는 H이거나, 함께 옥소를 형성하고,

X_3은 H, 하이드록시, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, X_3과 X_1 및 X_{1a} 중의 하나는 함께 4 내지 7원 사이클로알킬을 형성하고,

X_4는 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아르알킬 또는 하이드록시알킬이고,

X_5, X_{5a} 및 X_{5b}는 독립적으로 H, R_5R_6N-, (하이드록시)HN-, (알콕시)HN- 또는 (아미노)HN-, R_7O-, R_5R_6NCO-, $R_5R_6NSO_2-$, R_7CO-, 할로, 시아노, 니트로 및 $R_8(O)C(CH_2)q-$로부터 선택되고, 

가 비사이클릭 헤테로아릴 그룹인 경우, X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나는 

의 원거리 환의 질소에 대해 알파인 치환체이고 H, 하이드록시, H_2N-, (임의로 치환된 저급 알킬)HN(하이드록시)HN-, (알콕시)HN- 및 (아미노)HN-으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

Y^1과 Y^2는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, Y^1과 Y^2는 이들을 연결시키는 N과 함께 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고,

R_5와 R_6은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 저급 알킬이거나, R_5 및 R_6 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 $R_8(O)CCH_2-$ 또는 저급 아실이고,

R_7은 H, 임의로 치환된 저급 알킬, 저급 아실 또는 $R_8(O)CCH_2-$이고,

R_8은 H, 임의로 치환된 저급 알킬, 알콕시 또는 하이드록시이고,

m은 0, 1, 2 또는 3이고,

p 및 r은 독립적으로 1 또는 2이고,

q는 0 또는 1이고,

s는 0, 1 또는 2이고,

x는 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

발명의 상세한 설명

상기 및 본원 명세서 전반에 걸쳐 사용된 바와 같은 다음 용어들은 달리 언급되지 않는 한 다음과 같은 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다.

정의

"환자"는 사람과 기타 동물을 모두 포함한다.

"알킬"은 쇄의 탄소수가 약 1 내지 약 20인 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬 그룹은 쇄의 탄소수가 1 내지 약 12이다. 측쇄는 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 이상의 저급 알킬 그룹이 선형 알킬 쇄에 부착되어 있음을 의미한다. "저급 알킬"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 쇄의 탄소수가 약 1 내지 약 4인 알킬 그룹을 의미한다. 알킬 그룹은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 "알킬 그룹 치환체"로 치환될 수 있고 할로, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아미노, 아실아미노, 아로일아미노, 카복시, 알콕시카보닐, 아르알킬옥시카보닐, 헤테로아르알킬옥시카보닐 또는 $R_9R_{10}NCO$-(여기서, R_9와 R_{10}은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로알킬이거나 R_9와 R_{10}은 이들을 연결시키는 N과 함께 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성한다)을 포함한다. 알킬 그룹의 예로서는, 메틸, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로펜틸메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 3-펜틸, 메톡시에틸, 카복시메틸, 메톡시카보닐에틸, 벤질옥시카보닐메틸, 피리딜메틸옥시카보닐메틸이 있다.

"알케닐"은 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며 쇄의 탄소수가 약 2 내지 약 15인 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알케닐 그룹은 쇄의 탄소수가 약 2 내지 약 12이고, 보다 바람직하게는 쇄의 탄소수가 약 2 내지 약 4이다. 측쇄는 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 이상의 저급 알킬 그룹이 선형 알케닐 쇄에 부착되어 있음을 의미한다. "저급 알케닐"은 쇄의 탄소수가 약 2 내지 약 4임을 의미하고, 이는 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. 알케닐 그룹은 하나 이상의 할로 또는 사이클로알킬 그룹에 의해 치환될 수 있다. 알케닐 그룹의 예로서는, 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, i-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐, 헵테닐, 옥테닐, 사이클로헥실부테닐 및 데세닐이 있다.

"사이클로알킬"은 탄소수 약 3 내지 약 10의 비방향족 모노- 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 모노사이클릭 사이클로알킬 환의 예로서는, 사이클로펜틸, 플루오로사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸이 있다. 사이클로알킬 그룹은 임의로 부분적으로 불포화되거나 임의로 하나 이상의 할로, 메틸렌(H_2C=), 알킬, 융합된 아릴 또는 융합된 헤테로아릴에 의해 치환된다. 멀티사이클릭 사이클로알킬 환의 예로서는, 1-데칼린, 아다만트-(1- 또는 2-)일 및 노르보르닐이 있다.

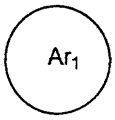
"헤테로사이클릴"은 환 원자수 약 3 내지 약 10의 비방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 바람직한 환은 환 원자수가 약 5 내지 약 6이며, 이때 환 원자 중의 하나는 산소, 질소 또는 황이다. 헤테로사이클릴은 임의로 부분적으로 불포화되거나 임의로 하나 이상의 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 융합된 아릴 또는 융합된 헤테로아릴에 의해 치환된다. 모노사이클릭 헤테로사이클릴 환 시스템의 예로서는, 피롤리딜, 피페리딜, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐 및 테트라하이드로티오피라닐이 있다. 헤테로사이클릴의 티오 또는 질소 잔기는 또한 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 멀티사이클릭 헤테로사이클릴 환 시스템의 예로서는, 1,4-디아자비사이클로-[2.2.2]옥탄 및 1,2-사이클로헥산디카복실산 무수물이 포함된다.

"아릴"은 6 내지 10원의 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 환 시스템을 의미한다. 아릴의 예로서는 페닐 또는 나프틸이 포함되며, 이 중 어떠한 것은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 환 시스템 치환체로 치환될 수 있는데, 여기서 "환 시스템 치환체"는 본원에서 정의된 바와 같다.

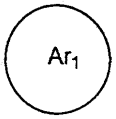
"환 시스템 치환체"는 방향족 또는 비방향족 환 시스템에 부착된 치환체를 의미하며, 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 아실, 아로일, 할로, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아르알콕시카보닐, 아실아미노, 아로일아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 헤테로아릴설피닐, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아르알킬티오, 헤테로아르알킬티오, 융합된 사이클로알킬, 융합된 헤테로사이클릴, 아릴아조, 헤테로아릴아조, $R_9R_{10}N$-, $R_9R_{10}NCO$- 또는 $R_9R_{10}NSO_2$-(여기서, R_9와 R_{10}은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, R_9와 R_{10}은 이들을 연결시키는 N과 함께 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성한다)이 포함된다. 환 시스템이 포화되거나 부분적으로 포화될 경우, "환 시스템 치환체"는 메틸렌(CH_2=), 옥소(O=) 또는 티오(S=)를 추가로 포함한다. 바람직한 환 시스템 치환체로서는, 수소, 알킬, 하이드록시, 아실, 아릴아로일, 아릴옥시, 할로, 니트로, 알콕시, 시아노, 알콕시카보닐, 아실아미노, 알킬티오, $R_9R_{10}N$-, $R_9R_{10}NCO$- 및 $R_9R_{10}NSO_2$-(여기서, R_9와 R_{10}은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이다)이 포함된다. 특히, 바람직한 페닐 그룹 치환체는 하이드록시, 할로겐, 알킬 및 아미노이다.

"헤테로아릴"은 환 시스템의 하나 이상의 탄소원자가 탄소 이외의 원소(들), 예를 들면, 질소, 산소 또는 황인 약 5 내지 약 10원 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 환 시스템을 의미한다. 환 시스템 중의 질소원자는 임의로 N-옥사이드로 산화될 수 있다. 헤테로아릴이 멀티사이클릭 탄화수소 환 시스템인 경우, 이때 위의 환 시스템 중의 하나는 임의로 부분적으로 포화되거나 완전히 포화된다. "헤테

로아릴"은 또한 상술한 하나 이상의 "환 시스템 치환체"에 의해 치환될 수 있다. 헤테로아릴 그룹의 예로서는, 피라지닐, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 티오노[3,2-b]피리딜, 티에노[2,3-b]피리딜, 벤조푸라자닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티에노피리딜, 퀴나졸리닐, 티에노피리미딜, 피롤로피리딜, 이미다조피리딜, 이소퀴놀리닐 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐이 포함된다. 헤테로아릴이 멀티사이클릭 탄화수소 환 시스템인 경우, 이때 헤테로아릴은 이의 환 시스템의 어떠한 원자를 통해서도 그 분자의 나머지에 결합될 수 있다. R_1 치환체에서 바람직한 헤테로아릴 그룹으로서는 벤조티에닐, 티에닐, 티에노피리딜, 이소퀴놀리닐 및 퀴놀리닐이 포함되며, 이들 모



두는 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 비사이클릭 헤테로아릴 그룹으로서는 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 벤조티에닐, 이소퀴놀리닐, 이소퀴나졸리닐, 티에노피리딜, 퀴나졸리닐, 티에노피리미딜, 피롤



로피리딜, (1,2- 또는 2,3-)벤조디아지닐 및 이미다조피리딜이 포함된다. 바람직한 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹으로서는 피리딜이 포함된다. R_3 치환체에서 바람직한 헤테로아릴 그룹으로서는 벤조티에닐, 티에노[3,2-b]피리딜, 나프틸 또는 티에노[2,3-b]피리딜이 포함된다.

"아르알킬"은 아릴과 알킬이 앞서 기재된 바와 같은 아릴-알킬-그룹을 의미한다. 바람직한 아르알킬은 저급 알킬 잔기를 함유한다. 아르알킬 그룹의 예로서는 벤질, 2-펜에틸 및 나프탈렌메틸이 포함된다.

"헤테로아르알킬"은 헤테로아릴과 알킬이 앞서 기재된 바와 같은 헤테로아릴-알킬-그룹을 의미한다. 바람직한 헤테로아르알킬은 저급 알킬 잔기를 함유한다. 헤테로아르알킬 그룹의 예로서는 티에닐알킬, 피리딜알킬, 이미다졸릴알킬, 피라지닐알킬, 벤즈이미다졸릴메틸, 인돌릴메틸, 피라졸릴메틸 및 티아졸릴메틸이 포함된다.

"아르알케닐"은 아릴과 알케닐이 앞서 기재된 바와 같은 아릴-알케닐-그룹을 의미한다. 바람직한 아르알케닐은 저급 알케닐 잔기를 함유한다. 아르알케닐 그룹의 예로서는 2-펜에테닐이 있다.

"헤테로아르알케닐"은 헤테로아릴과 알케닐이 앞서 기재된 바와 같은 헤테로아릴-알케닐-그룹을 의미한다. 바람직한 헤테로아르알케닐은 저급 알케닐 잔기를 함유한다. 헤테로아르알케닐 그룹의 예로서는 티에닐알릴, 티에닐-2-에테닐, 피리딜-2-에테닐, 이미다졸릴-2-에테닐, 피라지닐-2-에테닐, 티에닐프로페닐, 피리딜프로페닐, 이미다졸릴프로페닐 및 피라지닐-프로페닐이 포함된다.

"하이드록시알킬"은 알킬이 앞서 정의된 바와 같은 HO-알킬-그룹을 의미한다. 바람직한 하이드록시알킬은 저급 알킬을 함유한다. 하이드록시알킬 그룹의 예로서는 하이드록시메틸 및 1-하이드록시에틸이 포함된다.

"아실"은 알킬 그룹이 앞서 기재된 바와 같은 H-CO- 또는 알킬-CO- 그룹을 의미한다. 바람직한 아실은 저급 알킬을 함유한다. 아실 그룹의 예로서는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일 및 팔미토일이 포함된다.

"아로일"은 아릴 그룹이 앞서 기재된 바와 같은 아릴-CO-그룹을 의미한다. 아로일 그룹의 예로서는 벤조일과 1- 및 2-나프토일이 포함된다.

"알콕시"는 알킬 그룹이 앞서 기재된 바와 같은 알킬-O-그룹을 의미한다. 알콕시 그룹의 예로서는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, 헵톡시 및 t-부톡시가 포함된다.

"아릴옥시"는 아릴 그룹이 앞서 기재된 바와 같은 아릴-O-그룹을 의미한다. 아릴옥시 그룹의 예로서는 페녹시 및 나프톡시가 포함된다.

"헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴 그룹이 앞서 기재된 바와 같은 헤테로아릴-O-그룹을 의미한다. 헤테로아릴옥시 그룹의 예로서는 티에닐옥시가 포함된다.

"아르알킬옥시"는 아르알킬 그룹이 앞서 기재된 바와 같은 아르알킬-O-그룹을 의미한다. 아르알킬옥시 그룹의 예로서는 벤질옥시 및 1- 또는 2-나프틸메톡시기가 포함된다.

"알킬티오"는 알킬 그룹이 앞서 기재된 바와 같은 알킬-S-그룹을 의미한다. 알킬티오 그룹의 예로서는 메틸티오, 에틸티오, i-프로필티오 및 헵틸티오가 포함된다.

"아릴티오"는 아릴 그룹이 앞서 기재된 바와 같은 아릴-S-그룹을 의미한다. 아릴티오 그룹의 예로서는 페닐티오 및 나프틸티오가 포함된다.

"아르알킬티오"는 아르알킬 그룹이 앞서 기재된 바와 같은 아르알킬-S-그룹을 의미한다. 아르알킬티오 그룹의 예로서는 벤질티오가 포함된다.

"$R_9R_{10}N$-"은 R_9와 R_{10}이 앞서 기재된 바와 같은, 치환 또는 비치환된 아미노 그룹을 의미한다. 아미노 그룹의 예로서는 아미노(H_2N-), 메틸아미노, 에틸메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 피롤리디노 및 피페리디노가 포함된다.

"알콕시카보닐"은 알킬이 앞서 정의된 바와 같은 알킬-O-CO-그룹을 의미한다. 알콕시카보닐 그룹의 예로서는 (메톡시-, 에톡시- 및 t-부톡시)카보닐이 포함된다.

"아릴옥시카보닐"은 아릴이 본원에서 정의된 바와 같은 아릴-O-CO-그룹을 의미한다. 아릴옥시카보닐 그룹의 예로서는 페녹시- 및 나프톡시카보닐이 포함된다.

"아르알콕시카보닐"은 아르알킬이 본원에서 정의된 바와 같은 아르알킬-O-CO-그룹을 의미한다. 아르알콕시카보닐 그룹의 예로서는 벤질옥시카보닐을 들 수 있다.

"$R_9R_{10}NCO$-"는 R_9와 R_{10}이 앞서 기재된 바와 같은, 치환 또는 비치환된 카바모일 그룹을 의미한다. 카바모일 그룹의 예로서는 카바모일(H_2NCO-) 및 디메틸카바모일(Me_2NCO-)이 포함된다.

"$R_9R_{10}NSO_2$-"는 R_9와 R_{10}이 앞서 기재된 바와 같은, 치환 또는 비치환된 설파모일 그룹을 의미한다. 설파모일 그룹의 예로서는 설파모일(H_2NSO_2-) 및 디메틸설파모일(Me_2NSO_2-)이 포함된다.

"아실아미노"는 아실이 본원에서 정의된 바와 같은 아실-NH-그룹을 의미한다.

"아로일아미노"는 아로일이 본원에서 정의된 바와 같은 아로일-NH-그룹을 의미한다.

"알킬설포닐"은 알킬이 본원에서 정의된 바와 같은 알킬-SO_2-그룹을 의미한다. 바람직한 그룹은 알킬 그룹이 저급 알킬인 그룹이다.

"아릴설포닐"은 아릴이 본원에서 정의된 바와 같은 아릴-SO_2-그룹을 의미한다.

"알킬레닐"은, 예를 들면, 메틸레닐, 에틸레닐 또는 프로필레닐 그룹을 의미한다.

"할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 바람직하게는 플루오로, 클로로 또는 브로모이고, 더욱 바람직하게는 플루오로 또는 클로로이다.

바람직한 양태

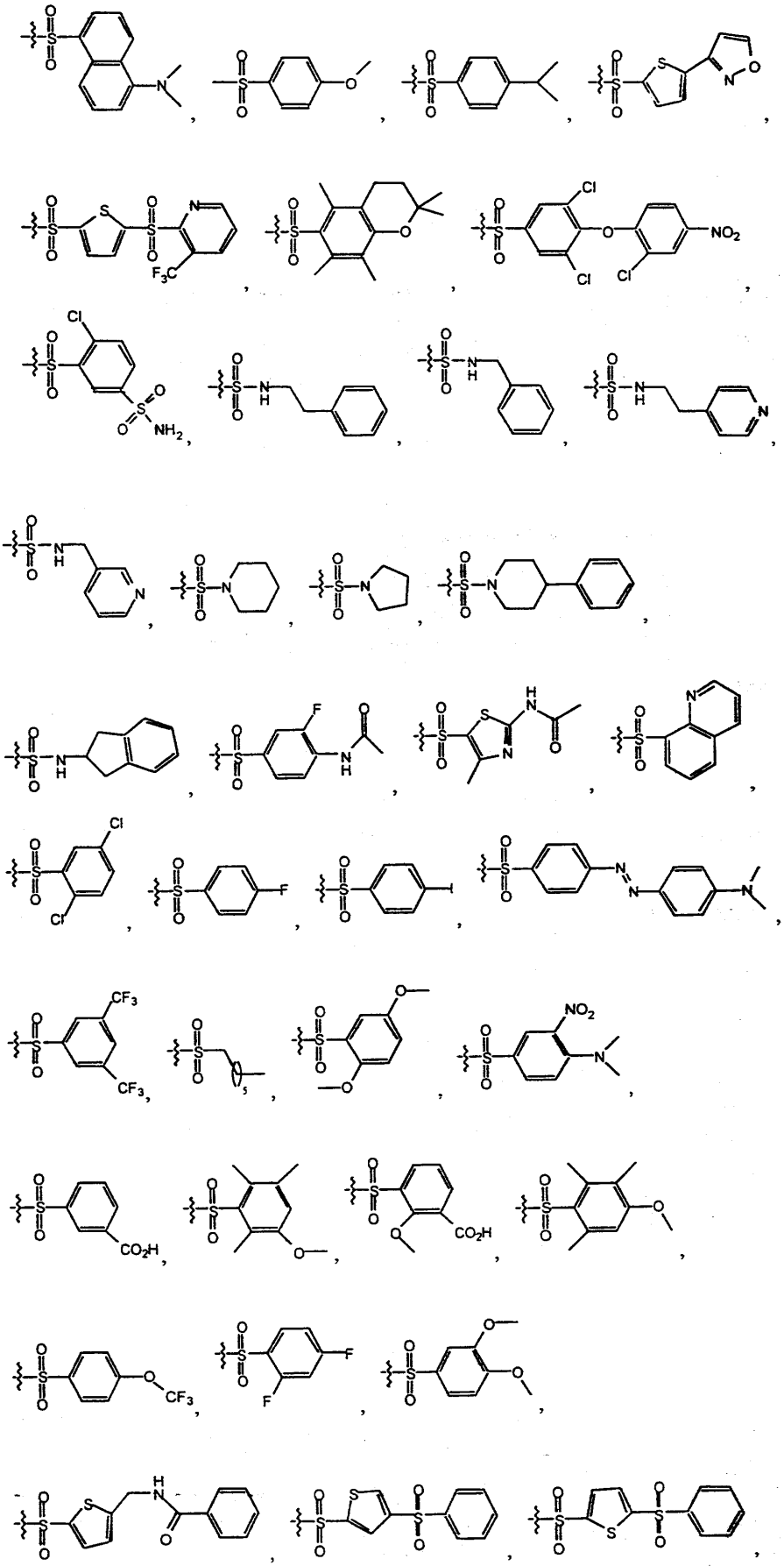
본 발명의 바람직한 양태는 치료학적 유효량의 화학식 I 화합물을 투여하여 인자 Xa의 활성을 억제함으로써 조절될 수 있는 생리학적 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법이다.

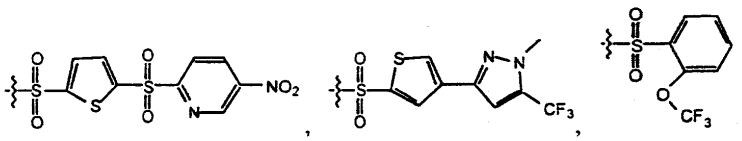
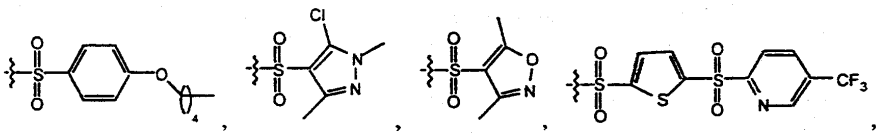
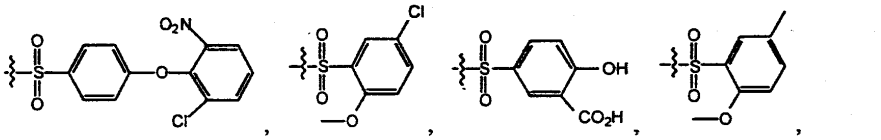
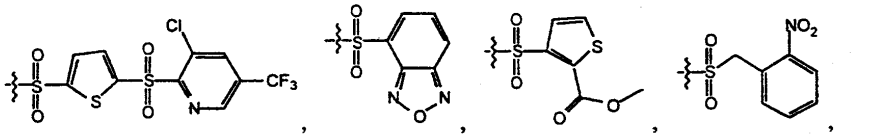
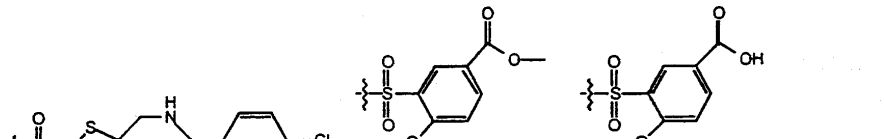
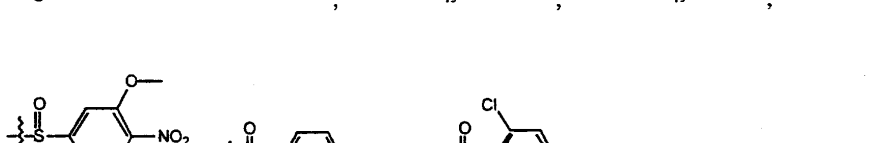
본 발명의 바람직한 화합물 양상은 R_1이 H, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 알킬인 화학식 I의 화합물이다.

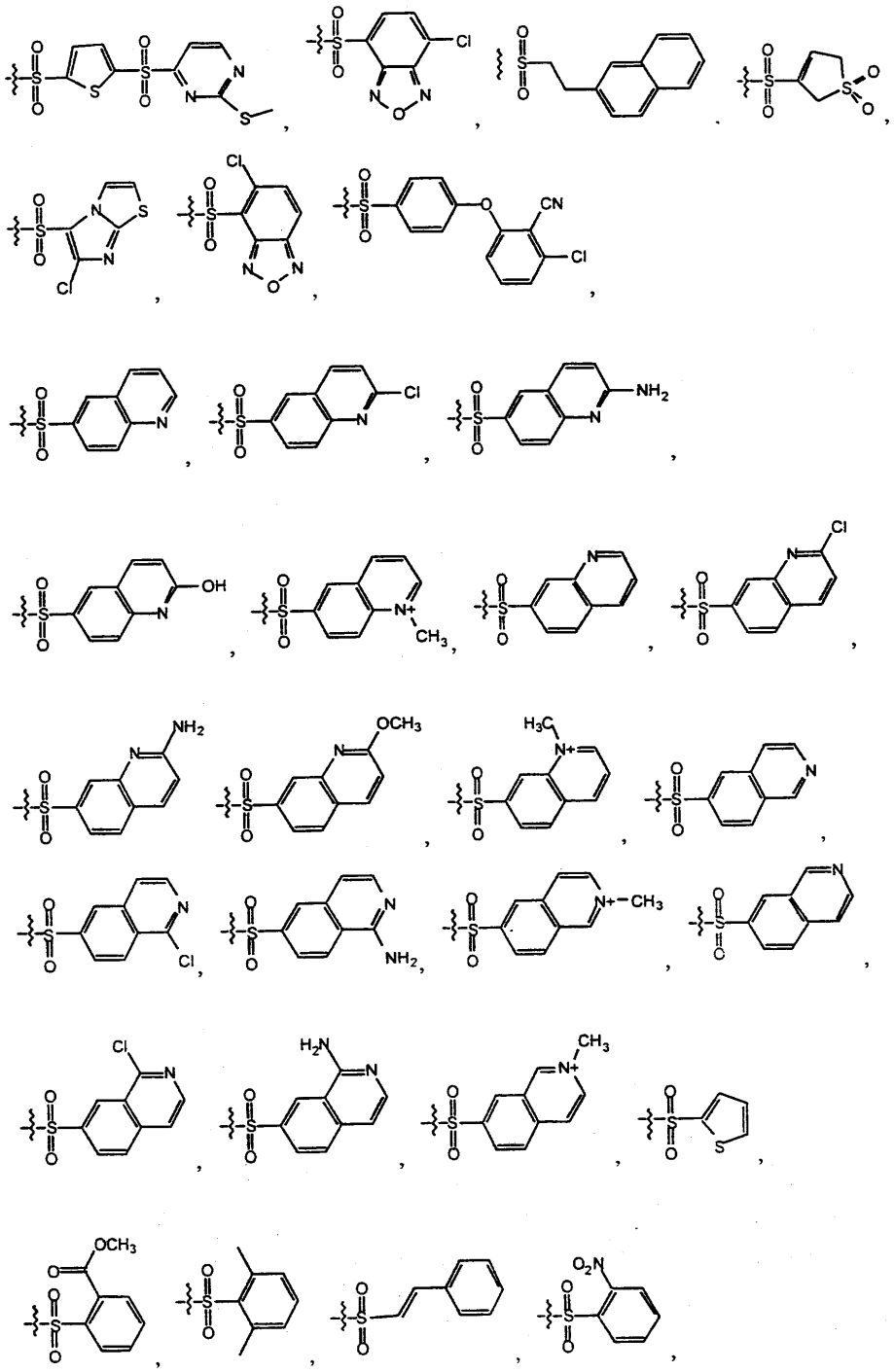
본 발명의 다른 바람직한 화합물 양상은 R_2가 $R_3S(O)_p$-, 보다 바람직하게는 $R_3S(O)_p$-(여기서, p가 2이다)인 화학식 I 화합물이다.

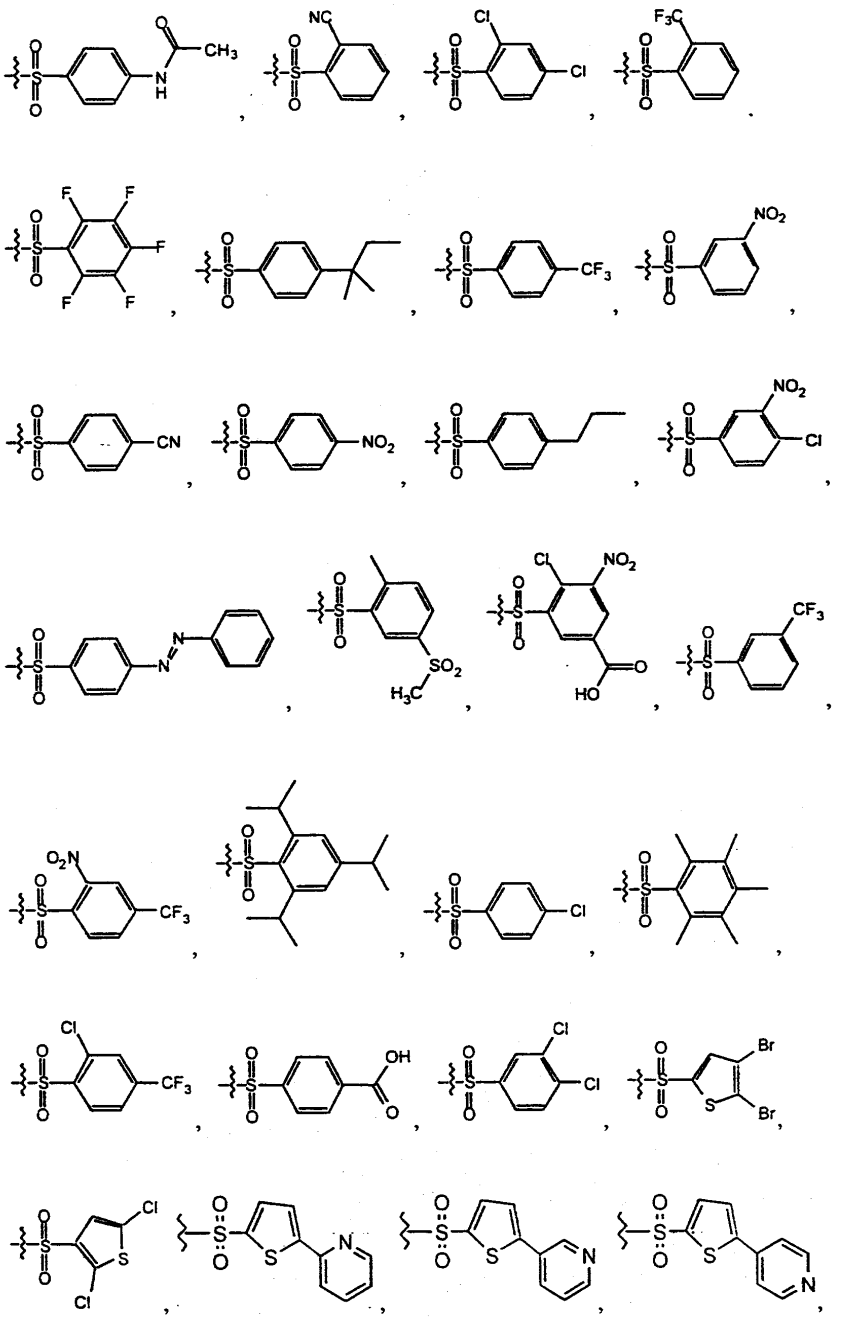
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 R_2이 수소, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로아르알케닐 또는 $R_3R_4NC(O)(CH_2)_x$-인 화학식 I의 화합물이다. 본 발명의 또 다른 바람직한 화합물은 R_3이 수소, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 티에닐, 임의로 치환된 벤조티에닐, 임의로 치환된 티에노피리딜, 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는 임의로 치환된 이소퀴놀리닐인 화학식 I의 화합물이고, 보다 바람직한 R_3은 치환된 나프틸, 임의로 치환된 티에닐, 임의로 치환된 벤조티에닐 및 임의로 치환된 티에노피리딜으로부터 임의로 선택된다.

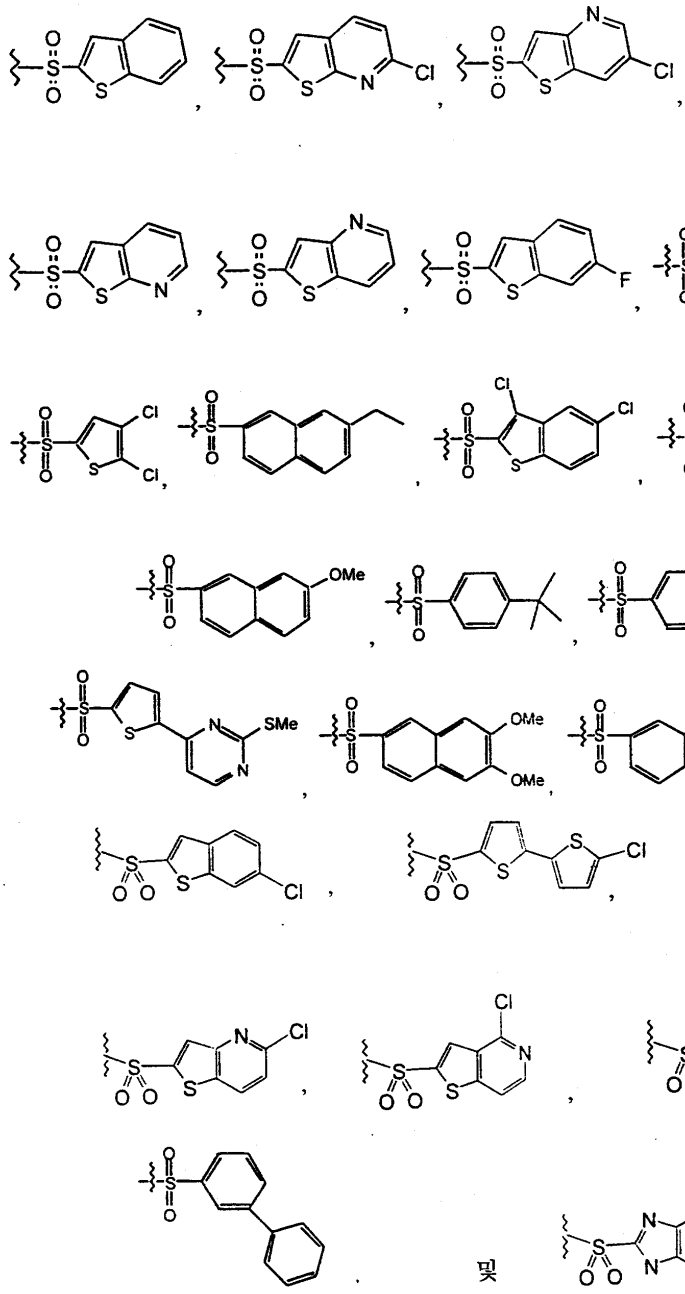
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 R_2가



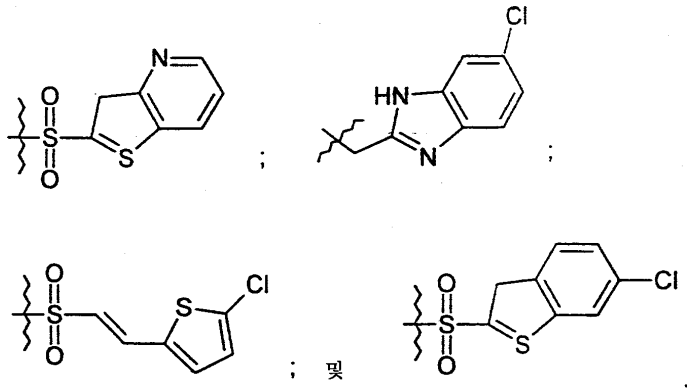




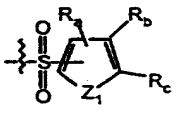


로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 R_2가

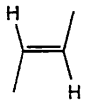


로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식 I의 화합물이다.

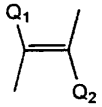
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 R_2가 

이고, 여기서 R_a가 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, Y^1Y^2N-, 할로겐, $-CO_2R_d$, $-C(O)NY^1Y^2$, $-(CH_2)_xOR_d$, $-(CH_2)_xNY^1Y^2$ 또는 -CN이고, R_b와 R_c가 독립적으로 수소, 하이드록시, 알콕시, Y^1Y^2N-, 할로겐, $-CO_2R_d$, $-C(O)NY^1Y^2$, $-(CH_2)_xOR_d$, $-(CH_2)_xNY^1Y^2$, -CN, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로아르알케닐이거나, R_b와 R_c가 이들을 연결시키는 탄소원자와 함께 임의로 치환된 5내지 7원의 융합된 사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 7원의 융합된 헤테로사이클릴 환, 임의로 치환된 6원의 융합된 아릴 또는 임의로 치환된 5 내지 6원의 융합된 헤테로아릴 환을 형성하고, R_d가 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이며, Y^1과 Y^2가 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, Y^1과 Y^2가 이들을 연결시키는 N과 함께 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하며, Z_1이 S 또는 -CH=CH-이고, x가 1, 2, 3, 4 또는 5인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 R_3이 임의로 치환된 아르알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로아르알케닐, 더욱 바람직하게는 임의로 치환된 헤테로아르알케닐인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 R_3이 임의로 치환된 아르알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로아르알케닐일 경우, 이의 알케닐 잔기가 화학식 

인 화학식 I의 화합물이다.

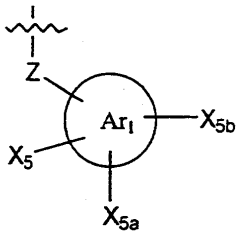
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 R_3이 임의로 치환된 아르알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로아르알케닐일 경우, 이의 알케닐 잔기가 화학식 

[여기서, Q_1과 Q_2 중의 하나는 수소, 저급 알킬(보다 바람직하게는, 메틸) 또는 할로(보다 바람직하게는, 플루오로 또는 클로로)이고, Q_1과 Q_2 중의 다른 하나는 저급 알킬(보다 바람직하게는, 메틸) 또는 할로(보다 바람직하게는, 플루오로 또는 클로로)이다]인 화학식 I의 화합물이다.

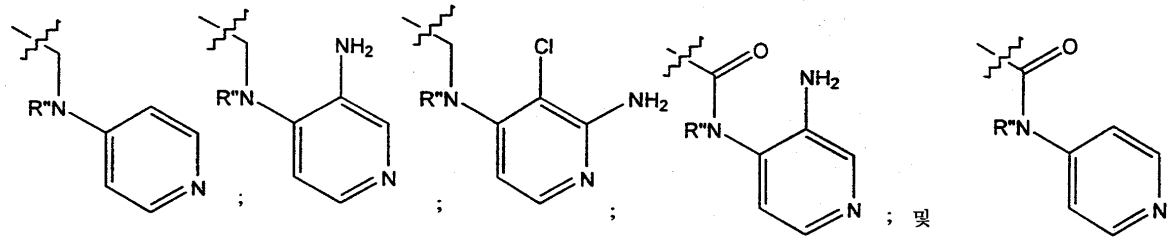
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 R_3이 임의로 치환된 아르알케닐일 경우, 이의 아릴 잔기가 할로 치환된 페닐, 보다 바람직하게는 클로로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 R_3이 임의로 치환된 헤테로아르알케닐일 경우, 이의 헤테로아릴 잔기가 할로 치환된 티에닐, 보다 바람직하게는 2-클로로티엔-5-일인 화학식 I의 화합물이다.

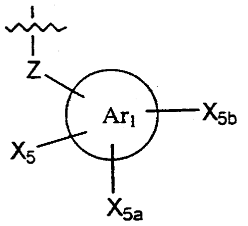
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 Z가 메틸레닐인 화학식 I의 화합물이다.

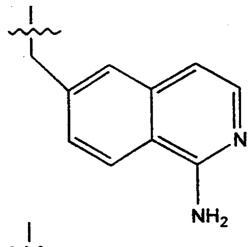
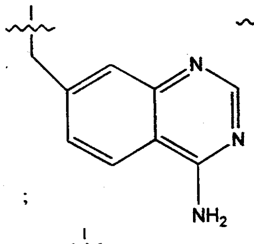
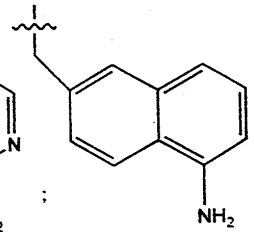


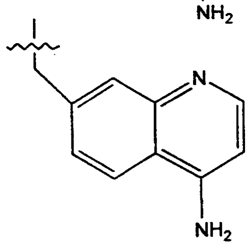
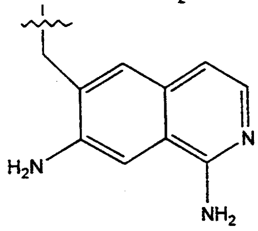
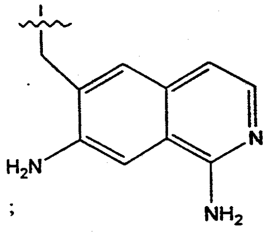
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물은 이



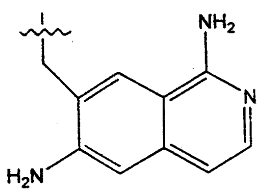
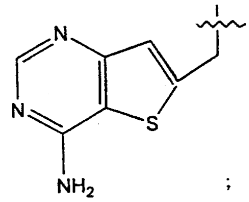
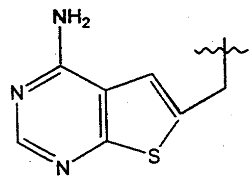
로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이다.

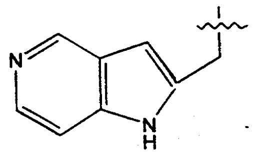
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은  가

 ;  ;  ;

 ;  ;  ;

NH2 ;

 ;  ;  ;

및 

로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 Z_1이 -CH=CH-이고, R_b와 R_c가 이들을 연결시키는 탄소원자와 함께 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자(바람직하게는, N)를 함유하는 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 환 또는 임의로 치환된 6원 아릴 환을 형성하고, 여기서 상술한 임의의 치환체가 바람직하게는 클로로, 하이드록시 및 아미노로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 Z_1이 -CH=CH-이고, R_b가 수소이며, R_c가 임의로 치환된 헤테로아릴 환, 바람직하게는 5 또는 6원 헤테로아릴 환, 보다 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자(바람직하게는, N 또는 S)를 함유하는 환이며, 여기서 상술한 임의의 치환체가 바람직하게는 클로로, 하이드록시 또는 아미노인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 Z_1이 S(황)인 화학식 I의 화합물이다.

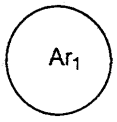
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 Z_1이 S(황)이고, R_b와 R_c가 이들을 연결시키는 탄소원자와 함께 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자(바람직하게는, N)를 함유하는 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 환 또는 임의로 치환된 6원 아릴 환이며, 여기서 상술한 임의의 치환체가 바람직하게는 클로로, 하이드록시 또는 아미노인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 Z_1이 S(황)이고, R_b가 수소이며, R_c가 임의로 치환된 헤테로아릴 환, 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자(바람직하게는, N 또는 S)를 함유하는 바람직하게는 5 또는 6원 헤테로아릴 환, 또는 임의로 치환된 6원 아릴 환이며, 여기서 상술한 임의의 치환체가 바람직하게는 클로로, 하이드록시 또는 아미노인 화학식 I의 화합물이다.

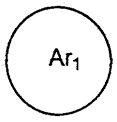
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 Z가 메틸레닐이고 m이 1인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 X_2와 X_{2a}가 함께 옥소를 형성하는 화학식 I의 화합물이다.

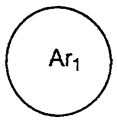
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 X_1, X_{1a}, X_3 및 X_4가 각각 H인 화학식 I의 화합물이다.



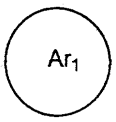
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 가 임의로 치환된 이소퀴놀리닐이고, 보다 바람직하게는 이소퀴놀리닐이 이의 7위치에서 Z에 부착되어 있는 화학식 I의 화합물이다.



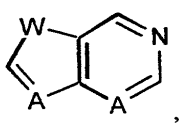
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 이 임의로 치환된 퀴놀리닐이고, 보다 바람직하게는 퀴놀리닐이 이의 7위치에서 Z에 부착되어 있는 화학식 I의 화합물이다.

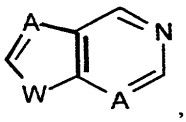


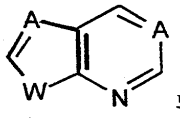
본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 이 임의로 치환된 퀴나졸리닐이고, 보다 바람직하게는 퀴나졸리닐이 이의 7위치에서 Z에 부착되어 있는 화학식 I의 화합물이다.

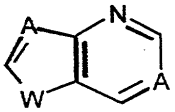


본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 이 화학식



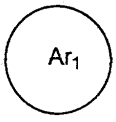
,


,


또는


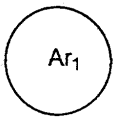
의 임의로 치환된 잔기[여기서, W는 S, O 또는 NR_{11}(여기서, R_{11}은 H, 알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬 또는 $R_8(O)C(CH_2)_q$-이다)이고, A는 독립적으로 CH 또는 N이다], 보다 바람직하게는 당해 잔기가 W를 함유하는 환을 통해 Z에 결합되며, 보다 더욱 바람직하게는 당해 잔기가 W를 함유하는 환을 통해 이의 2위치에서 Z에 결합되는 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나가 H, 하이드록시 또는 아미노, 보다



바람직하게는 Z가 부착된 원거리 환의 위치에 인접한 위치에서 의 원거리 환 위에 치환되어 있는 하이드록시 또는 아미노인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 화합물 양상은 X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나가



질소에 대해 알파인 위치에서 의 원거리 환 위의 치환체이고 H, H_2N-, (임의로 치환된 저급 알킬)HN-, (하이드록시)HN- 및 (아미노)HN-으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이다.

본 발명에 따르는 바람직한 화합물은

3-[[1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]프로피온산 메틸 에스테르,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)-(3-에틸부틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[벤질-(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)티아졸-5-일메틸아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)-(2H-피라졸-3-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(6-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(6-클로로티에노[2,3-b]피리딘-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

3-{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일아미노]메틸}-1H-퀴놀린-2-온,

1-(7-아미노티에노[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

2-(5-클로로티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(R)-일]아미드,

{[2-(5-클로로티오펜-2-일)에텐설포닐]-[2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(R)-일]아미노}아세트산 이소프로필 에스테르,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드-7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 하이드로클로라이드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-하이드록시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]아미드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]메틸아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드 트리플루오로아세테이트,

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 하이드로클로라이드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

4-(2-(클로로-6-니트로페녹시)벤젠설폰산 [1-(1-아미노-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-하이드록시퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-하이드록시퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-하이드록시퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1H-벤즈이미다졸-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [2-(1H-벤즈이미다졸-5-일에틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오

로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴나졸린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [2-(6-아미노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(7-아미노티에노[2,3-c]피리딘-3-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(7-하이드록시티에노[2,3-c]피리딘-3-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-하이드록시티에노[3,2-c]피리딘-3-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

티에노[2,3-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

4-피리딘-3-일-티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3(S)-일]아미드,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산
[1-(1,6-디아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

3-(R)-(5-클로로티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(S)-[[1-(4-아미노-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트,

2-(S)-6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드, 트리플루오로아세테이트,

2-(S)-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드, 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드, 디트리플루오로아세테이트,

N-(3-아미노-피리딘-4-일)-2-[3-(7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐아미노)-2-옥소-피롤리딘-1-일]아세트아미

드,

2-[3-(7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐아미노)-2-옥소-피롤리딘-1-일]-N-피리딘-4-일-아세트아미드,

6-클로로벤조[b]티오펜-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일-아미노)에틸]-피롤리딘-3-(S)-일}-아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미드,

6-클로로-티에노[2,3-b]피리딘-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}-아미드 디트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미드,

(S)-5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}-아미드 디트리플루오로아세테이트,

(S)-6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}-아미드 디트리플루오로아세테이트,

((6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미노)아세트산 메틸 에스테르,

((6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미노)아세트산 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 알릴-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미드,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 메틸-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미드,

(S)-2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트,

(S)-티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}-아미드 디트리플루오로아세테이트,

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미노)-아세트산 메틸 에스테르,

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}-아미노)-아세트산 이소프로필 에스테르,

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미노)-아세트산 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산]-(2-메톡시-에틸)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트,

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미노)-아세트산 에틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

3-(5-클로로-티오펜-2-일)-N-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아크릴아미드 트리플루오로아세테이트,

1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(4-클로로페닐)우레아 트리플루오로아세테이트,

N-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-2-(5-클로로티오펜-2-일옥시)아세트아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)우레아 트리플루오로아세테이트 및 5-클로로티오펜-2-카복실산[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-[3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

6-클로로벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[3-(5-클로로티오펜-2-일)알릴아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로

아세테이트,

N-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-[2-(5-클로로티오펜-2-일)에텐설포닐]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일](5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

{[1-(아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일][3-(5-클로로티오펜-2-일)알릴]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

{1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)우레이도}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

N-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)우레아 트리플루오로아세테이트 및 5-클로로티오펜-2-카복실산[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일](5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3(S)-일]-아미드,

7-메톡시-나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 (S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-

3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산
[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트 및

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 보다 바람직한 화합물은

3-[[1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]프로피온산 메틸 에스테르,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)-(3-에틸부틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[벤질-(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)티아졸-5-일메틸아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)-(2H-피라졸-3-메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(6-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(6-클로로티에노[2,3-b]피리딘-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

3-{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피로리딘-3-(S)-일아미노]메틸}-1H-퀴놀린-2-온,

1-(7-아미노티에노[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

2-(5-클로로티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(R)-일]아미드,

{[2-(5-클로로티오펜-2-일)에텐설포닐]-[2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(R)-일]아미노}아세트산 이소프로필 에스테르,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드-7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드 트리플루오로아세테이트,

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-하이드록시티에노[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-2-일-메틸)-2-옥소-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

5-피리딘-4-일-티오펜-2-설폰산-[1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

5-피리딘-3-일-티오펜-2-설폰산-[1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

벤조티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3(S)-일]아미드,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산
[1-(1,6-디아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

3-(R)-(5-클로로티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(S)-[[1-(4-아미노-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)아미노]아세트산 메틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트,

2-(S)-6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드, 트리플루오로아세테이트,

2-(S)-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드, 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드, 디트리플루오로아세테이트,

N-(3-아미노-피리딘-4-일)-2-[3-(7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐아미노)-2-옥소-피롤리딘-1-일]아세트아미드,

2-[3-(7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐아미노)-2-옥소-피롤리딘-1-일]-N-피리딘-4-일-아세트아미드,

6-클로로벤조[b]티오펜-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일-아미노)에틸]-피롤리딘-3-(S)-일}-아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미드,

6-클로로-티에노[2,3-b]피리딘-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드 디플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드,

(S)-5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}아미드 디트리플루오로아세테이트,

(S)-6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}아미드 디트리플루오로아세테이트,

((6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일)}아미노)아세트산 메틸 에스테르,

((6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일)}아미노)아세트산 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 알릴-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 메틸-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드,

(S)-2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}아미드 트리플루오로아세테이트,

(S)-티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}아미드 디플루오로아세테이트,

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미노)아세트산 메틸 에스테르,

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미노)아세트산 이소프로필 에스테르,

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미노)아세트산 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-(2-메톡시-에틸)옥소-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드 트리플루오로아세테이트,

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미노)아세트산 에틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

3-(5-클로로-티오펜-2-일)-N-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미노)-아크릴아미드 트리플루오로아세테이트,

1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(4-클로로페닐)우레아 트리플루오로아세테이트,

N-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-2-(5-클로로티오펜-2-일옥시)아세트아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)우레아 트리플루오로아세테이트 및 5-클로로티오펜-2-카복실산[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-[3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

6-클로로벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[3-(5-클로로티오펜-2-일)알릴아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

N-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-[2-(5-클로로티오펜-2-일)에텐설포닐]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일](5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

{[1-(아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일][3-(5-클로로티오펜-2-일)알릴]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

{1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)우레이도}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

N-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)우레아 트리플루오로아세테이트 및 5-클로로티오펜-2-카복실산[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일](5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3(S)-일]아미드,

7-메톡시-나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 (S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

5-클로로 벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']바이페닐-5-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산
[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트 및

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 보다 더 바람직한 화합물은

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 (S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로벤조[b]티오펜-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일-아미노)에틸]피롤리딘-3-(S)-일}아미드 트리플루오로아세테이트,

((6-클로로벤조[b]티오펜-2-설포닐)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일-아미노)에틸]피롤리딘-3-(-일}아미노)-아세트산 메틸 에스테르,

티에노[3,2-b]피리미딘-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 디틸플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리미딘-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

2(S)-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트 및

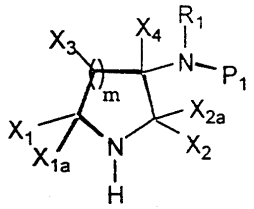
6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 비스트리플루오로아세테이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

본 발명은 또한 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 양상을 조합한 것 모두를 포함한다.

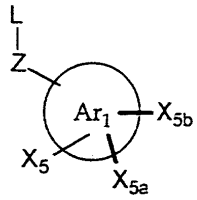
화학식 I의 화합물은 지금까지 사용된 방법이나 문헌에 기술된 방법인 공지 방법을 적용 또는 응용하여 제조할 수 있다.

본 발명에 따른 제조 양태로서, Ar_1, R_1, R_2, X_3, X_4, X_5, X_{5b}, X_{5c}, Z 및 m이 위에서 정의한 바와 같고 X_1과 X_{1a}가 H이고 X_2와 X_{2a}가 함께 옥소를 형성하는 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 커플링시켜 화학식 IV의 화합물을 생성함으로써 제조될 수 있다.

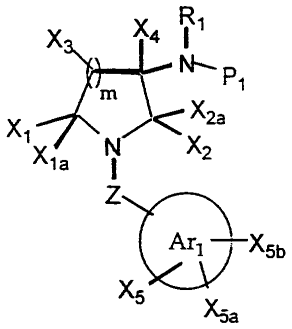
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



위의 화학식 II 내지 화학식 IV에서,

X_3, X_4 및 m은 위에서 정의한 바와 같고,

X_1과 X_{1a}는 H이고,

X_2와 X_{2a}는 함께 옥소를 형성하고,

P_1은 (알킬, 아르알킬 또는 아릴)카바메이트이고,

Ar_1은 비사이클릭 헤테로아릴이고,

X_5, X_{5a}, X_{5b} 및 Z는 위에서 정의한 바와 같고,

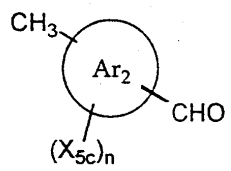
X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나는 Ar_1의 원거리 환의 질소에 대해 알파인 위치에서 H, 클로로, 브로모 또는 아릴옥시이고,

L은 클로로, 브로모, 요오도 또는 임의로 치환된 저급 알킬설포닐옥시 또는 아릴설포닐옥시와 같은 이탈 그룹이다.

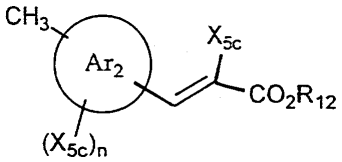
화학식 IV의 화합물은 본 명세서에 기술된 방법에 의해 화학식 I의 화합물로 전환된다.

화학식 III의 화합물은 화학식 V의 화합물을 환류하의 피리딘 또는 에탄올과 같은 극성 용매와 피페리딘 또는 피리딘과 같은 염기 중에서 적절한 말론산과 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 생성함으로써 제조될 수 있다.

화학식 V



화학식 VI



위의 화학식 V 및 화학식 VI에서,

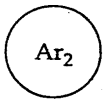
X_{5c}는 H, R_5R_6N-, R_7O-, R_5R_6NCO-, $R_5R_6NSO_2-$, R_7CO-, 할로, 시아노, 니트로 또는 $R_8(O)C(CH_2)_q-$이고, 이의 아미노 또는 하이드록시 그룹은 아미노 또는 하이드록시 보호 그룹에 의해 적절히 보호되고,

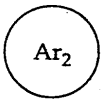
n은 0 내지 2이고,

Ar_2는 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이고,

R_{12}은 H이고,

카복시메틸리덴 잔기에 부착된 X_{5c}는 H이고,

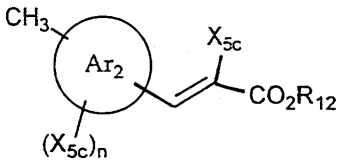


에 부착된 X_{5c}, n 및


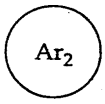
는 위에서 정의한 바와 같다.

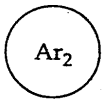
다른 방법으로서, 화학식 V의 화합물은 THF와 같은 불활성 용매 중에서 적합한 위티그 시약과 반응하여 R_{12}가 저급 알킬인 화학식 VI의 화합물을 생성할 수 있다.

화학식 VI



위의 화학식 VI에서,

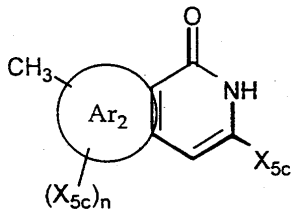


, n 및 카복시메틸리덴 잔기 또는


에 부착된 X_{5c}는 위에서 정의한 바와 같다.

R_{12}가 저급 알킬일 때, 에스테르는 적절한 강산 또는 알카리 염기로 R_{12}이 H인 상응하는 카복실산으로 가수분해한다. 상응하는 산은 표준방법을 사용하여 티오닐 클로라이드와 같은 산 클로라이드로 전환되거나 아세톤 또는 THF와 같은 극성 용매 중에서 혼합된 무수물로 전환되어 활성화된 아실 화합물을 형성한다. 이어서, 활성화된 아실 화합물은 약 -10 내지 약 25℃의 수중 NaN_3의 용액으로 처리되어 상응하는 아실 아지드를 수득한다. 이어서, 아실 아지드 화합물은 약 60 내지 약 110℃하에 벤젠 또는 톨루엔과 같은 불활성 용매 중에서 서서히 가열된 다음, 진공하에서 농축되고 요오드 또는 트리부틸아민과 같은 촉매와 함께 약 180 내지 약 240℃에서 1,2-디클로로벤젠 또는 페닐 에테르와 같은 보다 높은 비등 불활성 용매 중에서 가열하여 화학식 VII의 화합물을 수득한다:

화학식 VII



위의 화학식 VII에서,

X_{5c}은 H, R_5R_6N-, R_7O-, R_5R_6NCO-, $R_5R_6NSO_2$-, R_7CO-, 할로, 시아노, 니트로 또는 $R_8(O)C(CH_2)_q$-이고, 이의 아미노 또는 하이드록시 그룹은 아미노 또는 하이드록시 보호 그룹에 의해 적절히 보호되고,

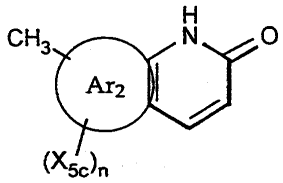
n은 0, 1 또는 2이고,

Ar_2는 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이다.

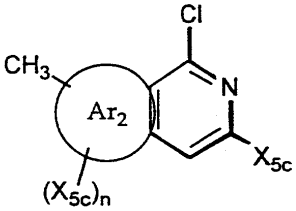
또 다른 방법으로서, 아실 아지드 화합물을 요오드 또는 트리부틸아민과 같은 촉매와 함께 약 190 내지 약 240℃하에서 페닐 에테르와 같은 고 비등 불활성 용매에 직접 첨가하여 화학식 VII의 화합물을 수득할 수 있다.

본원에 참조로 인용된 문헌[참고: Syn., 739(1975)]에 기술된 바와 같이 제조된 화학식 VIII의 화합물, 위의 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 아미노 또는 하이드록시 잔기가 아미노 또는 하이드록시 보호 그룹에 의해 적절히 보호된 이들 화합물들은 $POCl_3$ 또는 $POCl_3/PCl_5$과 같은 표준 방법을 사용하여 염소화되어 화학식 IX 및 화학식 X의 화합물과 같은 상응하는 염소화된 중간체를 수득할 수 있다.

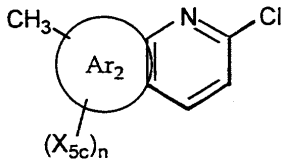
화학식 VIII



화학식 IX



화학식 X



위의 화학식 VIII 내지 화학식 X에서,

X_{5c}는 H, R_5R_6N, R_7O-, R_5R_6NCO-, $R_5R_6NSO_2$-, R_7CO-, 할로, 시아노, 니트로 또는 $R_8(O)C(CH_2)_q$-이고, 이의 아미노 또는 하이드록시 그룹은 아미노 또는 하이드록시 보호 그룹에 의해 적절히 보호되며,

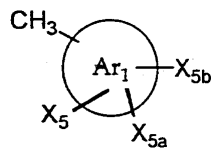
n은 0, 1 또는 2이고,

Ar_2는 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이다.

또한, X가 보호된 아미노 잔기(보호는 아실 또는 디벤질리덴과 같은 산 불안정 그룹에 적용되어 있다)인 화학식 IX 및 화학식 X의 화합물은 에탄올과 같은 알콜성 용매 또는 에틸 아세테이트와 같은 극성 용매 중에서 강산과 같은 표준 방법을 사용하여 탈보호하여 유리 아민을 수득하고 이어서 상기와 같이 염소화시킬 수 있다. 다른 방법으로서, 유리 아민은 $POCl_3$의 작용으로 유리시킬 수 있다. 그러나, 어느 경우든, 유리 아민은 디벤질리덴과 같은 적당한 보호 그룹으로 재보호시킬 수 있다.

화학식 IX 및 화학식 X의 화합물과 같은 화학식 XI의 화합물은 NaBr 또는 아릴하이드록시 화합물, 예를 들어, 페놀 및 수산화칼륨으로 처리되어, Ar_2의 원거리 환의 질소에 대해 알파 위치에 있는 클로로가 그 위치에서 브로모 또는 아릴옥시로 치환된 화학식 XI의 화합물을 수득할 수 있다.

화학식 XI

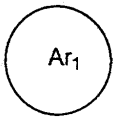


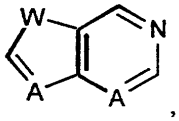
위의 화학식 XI에서,

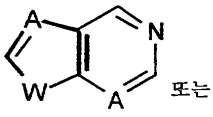
Ar_1, X_5, X_{5a} 및 X_{5b}는 위에서 정의한 바와 같고,

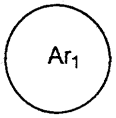
X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나는, AR_1이 비사이클릭이고 메틸잔기가 Ar_1의 근거리 환에 부착되어 있을 경우, Ar_1의 원거리 환의 질소에 대해 알파 위치에서 클로로이다.

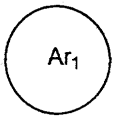
Ar_1, X_5, X_{5a} 및 X_{5b}가 상기 정의된 바와 같고, 단 X_5, X_{5a} 및 X_{5b}가 하이드록시 또는 수소를 함유한 아미노인 경우 하이드록시 및 아미노는 적절한 하이드록시 및/또는 아미노 보호 그룹에 의해 보호되는 화학식 XI의 화합물의 메틸 잔기는 사염화탄소와 같은 불활성 용매 중에서 N-할로석신이미드 및 벤조일 퍼옥사이드와 같은 표준 조건을 사용하여 할로겐화하여 L이 브로모, 클로로 또는 요오도이고, X_5, X_{5a} 및 X_{5b}중 하나는 Ar_1의 원거리 환의 질소에 대해 알파 위치에서 클로로, 브로모 또는 아릴옥시인 화학식 III의 할로메틸 화합물을 수득할 수 있다.

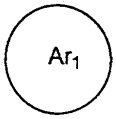
또 다른 방법으로서, 

가 

, 

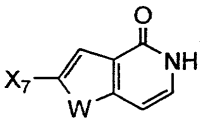
(여기서, A는 CH이고 W는 NH이다)이고 Z가 메틸레닐이고 L은 할로이고 X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나가 

의 5원 환 위에 있고 상기 정의된 치환체 또는 이의 아미노 또는 하이드록시가 적절히 보호된 것이고 X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 다른 하나는 

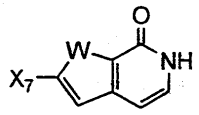
의 6원 환 위에 있고 위에서 정의한 치환체 또는 이의 아미노 또는 하이드록시가 적절히 보호된 것이고 X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 또 다른 하나는 수소, 클로로, 브로모 또는 아릴옥시이고 

의 6원 환에서 질소에 대해 알파 치환되는 화학식 III의 화합물은 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIIIa의 화합물[그 내용이 본원에 참조로 인용되어 있는 문헌(참조: J. Het. Chem., 29, 359 (1992); Bull. Soc. Chim. Belg. 301 (1970); 및 J. Med. Chem. 33. 2087 (1990)]에 기재되어 있는 바와 같이 제조된다]을 상기된 바와 같이 $POCl_3$ 또는 $POCl_3/PCl_5$와 반응시켜 상응하는 클로로 화합물을 수득함으로써 제조될 수 있다.

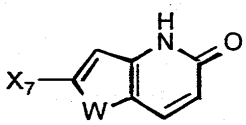
화학식 XII



화학식 XIII



화학식 XIIIa



위의 화학식 XII 내지 화학식 XIIIa에서,

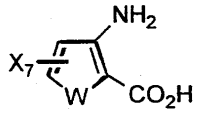
W는 NH이고,

X_6은 H이다.

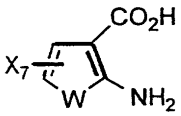
W가 NH이고 X_7가 H인 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 화합물은 테트라부틸암모늄 클로라이드와 같은 상전이 촉매의 존재하에 디클로로메탄과 같은 할로겐화 용매 중에서 수산화나트륨과 같은 강염기를 사용하여 벤젠설포닐 클로라이드로와 같은 표준 방법을 사용하여 보호하여 W가 N-SO_2Ph이고 X_7가 H인 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 화합물을 수득할 수 있다. 이들은 약 -78℃ 내지 약 25℃하에 테트라하이드로푸란 또는 디메틸포름아미드와 같은 불활성 유기 용매 중에서 나트륨 하이드라이드, 리튬 헥사메틸디실릴아지드 또는 리튬 디이소프로필 아민과 같은 강염기로 처리한 다음, 에틸 클로로포르메이트를 첨가하여 W가 N-SO_2Ph이고 X_7가 -CO_2저급 알킬인 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 화합물을 형성하고 이어서 이 화합물은 약 -10℃ 내지 약 25℃하에 디에틸 에테르와 같은 적절한 유기 용매 중에서 리튬 알루미늄 하이드라이드와 같은 표준 하이드라이드 환원제를 사용하여 W가 N-SO_2Ph이고 X_7가 -CH_2OH인 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 화합물로 전환시킬 수 있다. 이어서, W가 N-SO_2Ph이고 X_7가 -CH_2OH인 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 화합물은 디에틸 에테르와 같은 유기 용매 중에서 PBr_3과 같은 표준 조건을 사용하여 할로겐화하여 상기 정의된 화학식 III의 화합물을 수득할 수 있다.

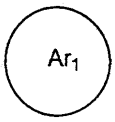
또 다른 방법으로, 화학식 II의 화합물은 화학식 XIV 또는 화학식 XV의 적절한 베타-아릴 또는 베타-헤테로아릴 아미노산을 나트륨 하이드라이드 또는 다른 동등하게 강한 염기를 사용하여 염기성 조건하에서 골드 시약과 축합시키고 이어서 산성 후처리하여 제조할 수 있다. 이어서, 생성된 화합물은 상기된 바와 같이 처리하여 화학식 III의 화합물을 수득할 수 있다.

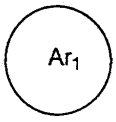
화학식 XIV

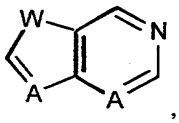
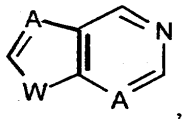
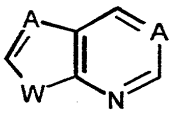
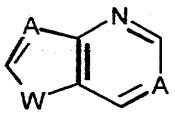


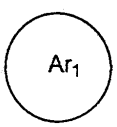
화학식 XV

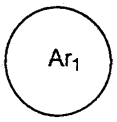


위에서 정의된 화학식 II의 화합물은 약 -78 내지 약 25℃하에 테트라하이드로푸란 또는 디메틸포름아미드와 같은 불활성 유기 용매 중에서 나트륨 하이드라이드, 리튬 헥사메틸디실릴아지드 또는 리튬 디이소프로필과 같은 강 염기로 처리한 후 X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나가  의 원거리 환의 질소에 대해 알파 치환되고 수소, 클로로 또는 아릴옥시이고 L은 클로로, 브로모 또는 요오도와 같은 양호한 이탈 그룹인 상기 화학식 III의 화합물을 첨가하여 상기 화학식 IV의 화합물을 수득한다.

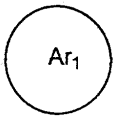
또 다른 방법으로서,  가

 ,  ,  또는 

(여기서, A는 CH이고, W는  NH이다)이고 Z가 메틸레닐이고 L이 할로이고 X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나가 의 5원 환 위에 있고 상기 정의된 치환체 또는 이의 아미노 또는 하이드록시 잔기가 적절히 보호된 것이며 X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의



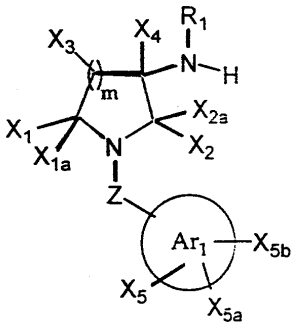
다른 하나는 의 6원 환 위에 있고 상기 정의된 치환체 또는 이의 아미노 또는 하이드록시 잔기가 적절히 보호된 것이고 X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 또 다른 하나가 수소, 클로로, 브로모 또는 아릴옥시이고



의 6원 환에서 질소에 대해 알파 치환되는 화학식 IV의 화합물은 나트륨 하이드라이드와 같은 염기의 존재하에서 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카르밤산 알킬 또는 아르알킬 에스테르를 프로파르길 브로마이드로 알킬화하여 제조할 수 있다. 수득된 알킨은 밀폐된 용기내의 아세토니트릴과 같은 적절한 용매 또는 DMF중에서 하이드록시, 알콕시카보닐아미노 또는 설프하이드릴로 임의 치환된 할로피리딘, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 요오드화 구리 및 트리에틸아민과 같은 촉매와 함께 2 내지 20시간 동안 100℃ 내지 120℃로 가열한다. 피리딘이 하이드록실 잔기로 치환될 경우, 만일 그 피리딘이 알콕시카보닐아미노 잔기로 치환되면 푸로피리딘이 직접 분리되고, DMF중 약 60℃에서 DBU로 추가 처리하면 피롤로피리딘이 수득된다. 계속해서 탈보호하면 목적하는 2-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-푸로피리딘 또는 피롤로피리딘-1-카복실산 알킬 에스테르를 얻는다. 이들 화합물을 정상적인 방법으로 (트리에틸아민과 같은 아렌 설포닐 클로라이드 및 염기를 사용) 설포닐화하고 푸로피리딘의 경우 정제하여(HPLC) 일반적으로 TFA 염으로서 아렌설폰산 [2-옥소-1-(푸로피리디닐-메틸)피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 수득한다. 피롤로피리딘의 경우에 추가의 탈보호 단계(예를 들면, BOC 보호 그룹을 위한 산)는 상응하는 아렌설폰산 [2-옥소-1-(피롤로피리디닐-메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 얻는다.

이어서, 강산, 강염기 또는 촉매적 수소화와 같은 카바메이트를 위해 알려진 적절한 탈보호 절차로 화학식 IV의 화합물의 P_1 잔기를 제거하여 Ar_1, X_5, X_{5a}, X_{5b}, Z 및 m이 위에서 정의한 바와 같은 화학식 XVI의 화합물을 생성한다:

화학식 XVI



이어서, P_1의 제거로 유리된 화학식 XVI의 화합물의 아민을 디메틸 아미노피리딘(DMAP)와 같은 활성화제의 존재 또는 부재하에, 약 0℃ 내지 약 100℃에서 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 에테르 또는 아세토니트릴과 같은 불활성 용매 중에서, 트리알킬아민과 같은 염기를 사용하여 화학식 XVII 또는 화학식 XVIII의 화합물에 연결시켜 화학식 XIX의 화합물을 생성한다:

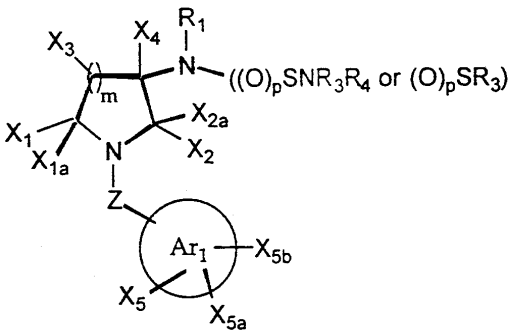
화학식 XVII

$R_3S(O)_p$할로

화학식 XVIII

$R_3R_4NS(O)_p$할로

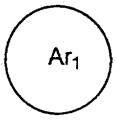
화학식 XIX

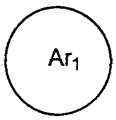


위의 화학식 XVI 내지 화학식 XIX에서,

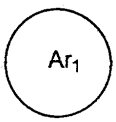
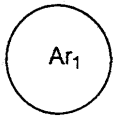
Ar_1, R_1, R_3, R_4, X_1, X_{1a}, X_2, X_{2a}, X_3, X_4, X_5, X_{5a}, X_{5b}, Z, p 및 m은 위에서 정의한 바와 같고,

할로는 클로로와 같은 할로겐 원자이다.

X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나가  의 원거리 환의 질소에 대해 알파 치환되고 브로모 또는 클로로인 화학식 XIX의 화합물은 70 내지 약 120℃하에 수산화 칼륨과 같은 강 알카리 염기 및 페놀과 같은 아릴하이드록시 화합물과 반응시켜 상응하는 아릴옥사이드로 전환시킬 수 있다. 이어서, 아릴옥사이드 중간체 (Y=ArO-)를 약 90℃ 내지 180℃하에 암모늄 아세테이트와 같은 암모늄 염으로 처리하여 Ar_1, R_1, R_3, R_4, X_1, X_{1a}, X_2, X_{2a}, X_3, X_4, X_5, X_{5a}, X_{5b}, Z 및 m이 상기 정의된 바와 같고 X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나가

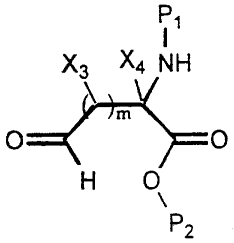


의 원거리 환의 질소에 대해 알파 치환되고 NH_2인 화학식 I의 화합물을 생성한다.

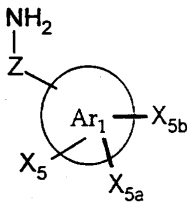
또 다른 방법으로, X_5, X_{5a} 및 X_{5b}중 하나가  의 원거리 환의 질소에 대해 알파 치환되고 브로모 또는 클로로인 화학식 XIX의 화합물을 약 90 내지 180℃에서 암모늄 아세테이트와 같은 암모늄 염 및 페놀과 같은 아릴하이드록시로 처리하여 Ar_1, R_1, R_3, R_4, X_1, X_{1a}, X_2, X_{2a}, X_3, X_4, X_5, X_{5a}, X_{5b}, Z 및 m이 상기 정의된 바와 같고 X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나가  의 원거리 환의 질소에 대해 알파 치환되고 NH_2인 화학식 I의 화합물을 생성할 수 있다.

또 다른 방법으로서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XX의 화합물을 출발로 하고, 약 0 내지 약 100℃하에 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드와 같은 이민 환원제 및 메탄올과 같은 알콜성 용매 중에서 화학식 XXI의 (헤테로아릴)알킬아민을 사용하여 환원성 아민화하여 화학식 IV의 환 구조를 생성한 다음, 이를 상기된 바와 같이 화학식 I의 화합물로 전환시킴으로써 제조할 수 있다:

화학식 XX



화학식 XXI



위의 화학식 XX 및 화학식 XXI에서,

X_3, X_4, X_5, X_{5a}, X_{5b}, P_1, m, Ar_1 및 Z는 위에서 정의한 바와 같고,

P_1는 알킬, 아르알킬 또는 아릴이다.

상기된 환원성 아민화에서 사용된 화학식 XXI의 화합물은 X_5, X_{5a}, X_{5b} 중의 하나가 Ar의 원거리 환의 질소에 대해 알파 위치에서 수소 또는 아릴옥시이고 L은 클로로, 브로모, 요오도 등과 같은 이탈 그룹인 화학식 III의 화합물을 나트륨 아지드로 처리하고 이어서 물/테트라하이드로푸란과 같은 용매 중에서 트리페닐포스핀과 같은 표준 환원방법 또는 촉매적 환원을 사용하여 환원시켜 제조할 수 있다.

R_1이 H이외 다른 화학식 I의 화합물은 R_1이 H인 화학식 I의 화합물을 출발로 하여 이를 약 0℃ 내지 약 100℃하에 테트라하이드로푸란, 디옥산 또는 디메틸 포름아미드와 같은 불활성 유기 용매중에 용해시켜 제조할 수 있다. 이 생성된 용액에 나트륨 하이드라이드 또는 탄산칼륨과 같은 염기 및 화학식 XXII의 화합물을 첨가한다.

화학식 XXII

R_1-할로

위의 화학식 XXII에서,

R_1은 위에서 정의한 바와 같으나, 단 R_1은 H가 아니고 할로는 브로모 또는 클로로와 같은 할로겐이다.

하나 이상의 질소 환 원자, 바람직하게는 (=N-)를 함유한 헤테로아릴 그룹을 포함한 화학식 I의 화합물은 약 실온 내지 환류온도, 바람직하게는 승온에서 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서 아세트산 또는 m-클로로퍼옥시벤조산중 과산, 예를 들면 과아세트산과 반응시켜 헤테로아릴 잔기의 질소 환 원자 하나 이상이 N-옥사이드로 산화된 상응하는 화합물로 전환시킬 수 있다.

본 발명의 화합물은 유리 염기 또는 산의 형태 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 형태로 유용하다. 모든 형태는 본 발명의 범위에 속한다.

본 발명의 화합물이 염기성 잔기로 치환되는 경우, 산 부가염이 형성되고 단지 사용하기에 보다 편리한 형태이다. 실제로, 염 형태의 사용은 근본적으로 유리 염기형태의 사용에 상응한다. 산 부가염을 제조하는데 사용될 수 있는 산으로는 바람직하게는 유리 염기와 혼합될 때 약제학적으로 허용되는 염을 생성하는 것, 즉, 음이온이 약제학적 용량의 염에서 환자에 무독성이고 이에 따라 유리 염기 고유의 인자 Xa 활성에 대한 유익한 억제 효과가 음이온으로 인한 부작용에 의해 손상되지 않은 염을 생성하는 것을 포함한다. 비록 언급된 염기성 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직할지라도, 모든 산 부가염은 특정 염 자체가 중간 생성물로서만 필요로 할 때, 예를 들면, 정제 및 동정의 목적으로만 형성될 때이거나 이온 교환 절차에 의한 약제학적으로 허용되는 염을 제조함에 있어 중간체로서 사용될 때 유리 염기 형태의 공급원으로서 유용하다. 본 발명의 범위에 속하는 약제학적으로 허용되는 염은 다음의 산으로부터 유도된 것이다: 염산, 황산, 인산 및 설팜산과 같은 광산 및 아세트산, 시트르산, 락트산, 타르타르산, 말론산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클로헥실설팜산, 퀸산 등과 같은 유기산. 상응하는 산 부가염으로는 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드와 같은 하이드로할라이드, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 설파메이트, 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르타레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 메틸렌-비스-B-하이드록시나프토에이트, 젠티세이트, 메실레이트, 이소티오네이트, 디-p-톨로오일타르트레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 사이클로헥실설파메이트 및 퀴네이트가 포함된다.

본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명 화합물의 산 부가염은 유리 염기를 적절한 산과 알려진 방법을 응용 또는 적용하여 반응시켜 제한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물의 산 부가염은 적절한 산을 함유한 수성 또는 수성-알코올 용액 또는 다른 적절한 용매중에 유리 염기를 용해시키고 용액을 증발시켜 염을 분리하여 제조하거나 유리 염기와 산을 유기 용매 중에서 반응시킨 후 염을 직접 분리하거나 용액을 농축시켜 수득할 수 있다.

본 발명의 화합물은 알려진 방법을 응용 또는 적용하여 산 부가염으로부터 재생할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 모 화합물은 이들의 산 부가 염을 알카리, 예를 들면 중탄산나트륨 수용액 또는 암모니아 수용액으로 처리하여 재생할 수 있다.

본 발명의 화합물이 산성 잔기로 치환되는 경우, 염기 부가염이 형성될 수 있고 이는 단지 사용하는데 보다 편리한 형태이다. 실제로, 그러한 염 형태의 사용은 근본적으로 유리 산 형태의 사용에 해당한다. 염기 부가염을 제조하는데 사용될 수 있는 염기로는 바람직하게는 유리 산과 혼합될 때 약제학적으로 허용되는 염을 생성하는 것, 즉, 양이온이 약제학적 용량의 염에서 동물 유기체에 무독성이고 이에 따라 유리 산 고유의 인자 Xa 활성에 대한 유익한 억제 효과가 그 양이온으로 인한 부작용에 의해 손상되지 않는 염을 생성하는 것이 포함된다. 예를 들면 알카리 및 알카리성 토금속 염을 포함하여 본 발명의 범위에 속하는 약제학적으로 허용되는 염으로는 나트륨 하이드라이드, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화알루미늄, 수산화리튬, 수산화마그네슘, 수산화아연, 암모니아, 에틸렌디아민, N-메틸-글루카민, 라이신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 테트라메틸암모늄 하이드록사이드 등과 같은 염기로부터 유도된 것이다.

본 발명 화합물의 금속 염은 수성 또는 유기 용매 중에서 선택된 금속의 하이드라이드, 하이드록사이드, 카보네이트 또는 유사한 반응성 화합물을 화합물의 유리 산 형태와 접촉시켜 수득할 수 있다. 사용된 수성 용매는 물이거나 물과 유기 용매, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올, 아세톤과 같은 케톤, 테트라하이드로푸란과 같은 지방족 에테르 또는 에틸 아세테이트와 같은 에스테르의 혼합물일 수 있다. 이러한 반응은 정상적으로 주변 온도에서 실시되나 필요한 경우 가열하면서 실시할 수 있다.

본 발명 화합물의 아민 염은 수성 또는 유기 용매중의 아민을 화합물의 유리 산 형태와 접촉시켜 수득할 수 있다. 적합한 수성 용매로서는 물이거나 물과 메탄올과 같은 알코올, 테트라하이드로푸란과 같은 에테르, 아세토니트릴과 같은 니트릴 또는 아세톤과 같은 케톤의 혼합물이 포함된다. 아미노산 염은 유사하게 제조될 수 있다.

본 발명 화합물의 염기 부가염은 알려진 방법을 적용 또는 응용하여 상기 염으로부터 재생할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 모 화합물은 이들의 염기 부가염을 산, 예를 들면 염산으로 처리하여 재생할 수 있다.

본 발명에 따른 염 형태로는 4급 질소를 갖는 화합물이 포함된다. 4급 염은 화합물에서 sp^3 또는 sp^2 배위된 질소의 알킬화에 의한 것과 같은 방법으로 형성한다.

본 분야의 숙련가는 쉽게 알 수 있듯이 본 발명에 따른 화합물중 일부는 안정한 염을 형성하지 못한다. 그러나, 산 부가염은 십중팔구 질소-함유 헤테로아릴 그룹을 갖고/갖거나 치환체와 같은 아미노 그룹을 보유한 본 발명의 화합물에 의해 형성된다. 본 발명 화합물의 바람직한 산 부가 염은 산 불안정성 그룹이 없는 것이다.

본 발명의 화합물의 염은 자체로 활성 화합물로서 유용할 뿐만 아니라 예를 들면 염과 모 화합물사이의 용해성 차이를 이용한 그 화합물의 정제, 당업자에 알려진 기술에 의한 부산물 및/또는 출발 물질의 정제를 위한 목적에 유용하다.

본 발명의 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 이들 비대칭 중심은 독립적으로 (R) 또는 (S) 배열일 수 있다. 또한, 화학식 I의 특정 화합물은 기하학적 이성질을 나타낼 수 있음은 당업자에게는 자명하다. 기하 이성체로는 알케닐 잔기를 갖는 본 발명 화합물의 시스 및 트란스 형태가 포함된다.

이러한 이성체는 예를 들면 크로마토그래피 기술 및 재결정 기술과 같은 알려진 방법을 적용 또는 응용하여 그들의 혼합물로부터 분리할 수 있거나, 이들은 별도로 그들 중간체의 적절한 이성체로부터 예를 들면 본원에 기술된 방법을 적용 또는 응용하여 제조한다.

출발 물질 및 중간체는 알려진 방법, 예를 들면 참고 실시예에 기술된 바와 같은 방법 또는 그들의 명백한 화학적 균등체를 적용 또는 응용하여 제조한다.

본 발명은 이하에서 본 발명에 따른 화합물의 제조를 예시하는 실시예에 의해 예시될 것이다. 그러나, 이들 실시예로 본 발명이 한정되어서는 안된다.

핵자공명스펙트럼(NMR)에서, 화학이동은 테트라메틸실란에 대해 ppm으로 표시된 것이다. 약어는 다음의 의미를 갖는다: s=단일선; d=이중선; t=삼중선; m=다중선; dd=이중선의 이중선; ddd=이중선의 이중선의 이중선; dt=삼중선의 이중선; b=광역, bs=광역 단일선; q=사중선; AB=AB 패턴.

실시예 1

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산-[1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥시피롤리딘-3(R,S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. 3-p-톨릴-아크릴로일 클로라이드

티오닐 클로라이드(9.44ml, 129.5mmol)를 0℃에서 벤젠(50ml) 중의 3-p-톨릴-아크릴산(20g, 123.3mmol)의 용액에 적가한다. 생성된 용액을 실온으로 가온시킨 다음, 2시간 동안 환류 가열한다. 혼합물을 로터뱁(rotovap) 상에서 건조 농축시켜 조 생성물(22.3g, 123.3mmol)을 수득하고, 이를 다음, 단계에 취한다. ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ7.80(d, 1H), 7.50(d, 2H), 7.26(d, 2H), 6.58(d, 1H), 2.40(s, 3H).

B. 3-p-톨릴-아크릴로일 아지드

디옥산(50ml) 중의 3-p-톨릴-아크릴로일 클로라이드(22.3g, 123.3mmol)를 물/디옥산(50ml, 1/1, v/v) 중의 나트륨 아지드(16g, 246.6mmol)의 빙냉 용액에 서서히 가하여 온도를 5 내지 10℃로 유지시킨다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반한 다음, 얼음 300g 위에 붓는다. 생성된 백색 고체를 여과시키고 부가의 물로 세척한다. 고체(20.72g, 110.7mmol)를 진공하에 밤새 P_2O_5로 건조시키고 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.73(d, 1H), 7.45(d, 2H), 7.21(d, 2H), 6.38(d, 1H), 2.38(s, 3H). EI MS, $[M]^+$=187.

C. 1-(2-이소시아나토-비닐)-4-메틸-벤젠

벤젠(100ml) 중의 3-p-톨릴-아크릴로일 아지드(20.72g, 110.7mmol)를 3.5시간 동안 75℃로 서서히 가열한 다음, 농축시켜 갈색 오일(약 20g)을 수득한다. 당해 물질을 추가의 정제없이 다음 단계에서 취한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.18(d, 2H), 7.12(d, 2H), 6.53(d, 1H), 6.40(d, 1H), 2.32(s, 3H). EI MS, $[M]^+$=159.

D. 7-메틸-2H-이소퀴놀린-1-온

요오드(0.63g, 2.51mmol)를 o-디클로로벤젠(125ml) 중의 1-(2-이소시아나토-비닐)-4-메틸-벤젠(약 20g, 125.6mmol)의 용액에 가한 다음, 밤새 환류(180℃) 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 건조 농축시킨다. 잔사를 40% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물(6.23g, 39.1mmol)을 갈색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 12.25(bs, 1H), 8.21(s, 1H), 7.42(bs, 2H), 7.14(d, 1H), 6.50(d, 1H), 2.46(s, 3H). EI MS, $[M]^+$=159.

E. 1-클로로-7-메틸이소퀴놀린

옥시염화인(30ml) 중의 7-메틸-2H-이소퀴놀린-1-온(2.1g, 13.2mmol)을 13시간 동안 환류 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 보다 적은 용적으로 농축시킨다. 잔사를 빙수로 희석시키고, 10N NaOH를 서서히 가하여 pH를 약 8로 조정한다. 수용액을 메틸렌 클로라이드로 추출(4 x 20ml)하고 합한 유기 층을 염수로 세척하며, $MgSO_4$로 건조시키며, 여과 농축시킨다. 생성된 진한 오일을 25% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(1.6g, 9mmol)을 담황색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.18(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.55(m, 2H), 7.55(s, 3H). EI MS, $[M]^+$=177, 179, CI 패턴.

F. 7-브로모메틸-1-클로로-이소퀴놀린

N-브로모석신이미드(1.10g, 6.19mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(0.39g, 1.13mmol)를 사염화탄소(70ml) 중의 1-클로로-7-메틸이소퀴놀린(1g, 5.63mmol)의 용액에 가한다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 메틸렌 클로라이드로 희석시킨다. 유기 층을 1N NaOH 및 염수로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 잔사를 10% EtOAc/헥산 내지 25% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(1.4g, 5.46mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.31(s, 1H), 8.28(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 4.69(s, 2H). EI MS, $[M]^+$=255, 257, CI, Br 패턴.

G. (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르

(S)-Boc-디아미노부티르산(25g, 115mmol), 트리에틸아민(35g, 344mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(19.3g, 143mmol)을 THF(300ml)에 용해시킨다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(27.4g, 143mmol)를 상기 용액에 가한다. 당해 용액을 15분에 걸쳐 60℃로 가열한다. 백색 침전물이 형성되고 용액을 4시간 동안 60℃로 유지시킨다. 이 시간 후, 용액을 여과시키고 수집된 액체를 농축시킨다. 조 생성물을 1% MeOH/CH_2Cl_2 내지 3% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(19.6g, 98mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 6.17(bs, 1H), 5.08(bs, 1H), 4.12(m, 1H), 3.33(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.42(s, 9H).

H.[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르

수소화나트륨(0.24g, 6.05mmol, 60% 광유 분산액)을 0℃에서 THF/DMF(62ml, 9/1, v/v) 중의 [2-옥소피롤리딘-3(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르(1.18g, 5.89mmol)의 용액에 가한다. 혼합물을 2분 동안 교반한 다음, THF(10ml) 중의 7-브로모메틸-1-클로로-이소퀴놀린(1.4g, 5.46mmol)의 용액을 캐뉼라를 통해 적가한다. 생성된 황색 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 급냉시킨 다음, EtOAc로 희석시킨다. 유기 층을 물과 염수로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 잔사를 50% EtOAc/헥산 내지 70% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(1.67g, 4.44mmol)을 발포성 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.25(d, 1H), 8.12(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 5.55(bs, 1H), 4.71(AB, 2H), 4.30(m, 1H), 3.26(m, 2H), 2.60(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.46(s, 9H). EI MS, $[M+H]^+$=376, 378, CI 패턴.

I. 3-(S)-아미노-1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

0℃에서 EtOAc(170ml) 중의 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3(S)-일]-카밤산 3급-부

틸 에스테르(2.1g, 5.6mmol)의 용액에 HCl 기체를 5분 동안 발포시킨다. 용액을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 빙욕을 제거하고 용액을 실온으로 가온시킨다. 실온에서 4시간 후, 용액을 농축시키고 잔여 고체를 에테르로 세척하여 표제 화합물(1.74g, 5.6mmol)을 담황색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.64(d, 3H), 8.31(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.80(d, 1H), 4.71(AB, 2H), 4.10(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.41(m, 1H), 1.98(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=276.

J. 7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드

H_2O/에탄올(150ml, 2:1) 중의 7-하이드록시나프탈렌-2-설폰산, 나트륨 염(15g, 60.9mmol)의 현탁액에 고체 NaOH(2.68g, 67mmol)를 실온에서 가한다. 혼합물을 균질한 용액이 형성될 때까지 교반한 다음, 디메틸 설페이트(6.34ml, 67mmol)를 가한다. 침전물이 서서히 형성되고 혼합물을 16시간에 걸쳐 교반한다. 조 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사를 무수 EtOH(100ml)에서 슬러리로서 2시간 동안 교반한다. 침전물을 여과한 다음, 건조시킨다. 고체를 95% EtOH(100ml)에서 2시간 동안 환류 가열하고, 실온으로 냉각시키며, 여과 건조시켜 조 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산, 나트륨 염 12.6g을 수득한다. 옥시염화인(20ml) 중의 설폰산, 나트륨 염(12.6g, 48.6mmol)과 오염화인(13.2g, 63.2mmol)과의 혼합물을 균질한 용액이 형성될 때까지 60℃로 서서히 가열한 다음, 120℃에서 4시간 동안 가열한다. 생성된 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고 얼음/빙수의 혼합물을 교반시키면서 서서히 가한다. 혼합물을 물로 세척하고 $CHCl_3$로 추출(2 x 100ml)한다. 합한 유기 층을 물, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 NaCl로 연속하여 세척한다. 유기 상을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시켜 조 오일 10g을 수득한다. 조 생성물을 5% EtOAc/헥산 내지 30% EtOAc/헥산의 구배로 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.8g, 14.8mmol)을 백색 결정성 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.49(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.85(d, 2H), 7.39(dd, 1H), 7.29(d, 1H), 3.99(s, 3H). EI MS. $[M]^+$=256.

K. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

3-(S)-아미노-1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(1.74g, 5.6mmol)를 CH_3CN(120ml)에 현탁시킨다. 당해 용액에 트리에틸아민(2.35ml, 16.9mmol)을 가한 다음, 7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드(1.52g, 5.93mmol)를 가한다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 건조 농축시킨다. 조 생성물을 2% MeOH/CH_2Cl_2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.7g, 5.4mmol)을 담황색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.35(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.08(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.74(dd, 1H), 7.56(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.24(d, 1H), 5.42(d, 1H), 4.63(AB, 2H), 3.95(s, 3H), 3.78(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.08(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=496, 498, Cl 패턴.

L. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-페녹시-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]-아미드

페놀(6.81g, 72.4mmol)과 수산화칼륨(0.41g, 7.31mmol)을 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드(1.8g, 3.6mmol)에 가하고 균질한 혼합물이 수득될 때까지 90℃로 가열한다. 혼합물을 90℃로 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 메틸렌 클로라이드(100ml)와 물로 희석시킨다. 1N HCl을 사용하여 수성 층을 pH 7로 중화시킨 다음, 두 층을 분리시키고 수성 층을 부가의 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키며, 여과 농축시킨다. 잔사를 30% EtOAc/헥산 내지 60% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(1.66g, 3mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.40(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.40(m, 2H), 7.15-7.30(m, 7H), 5.80(bs, 1H), 4.60(AB, 2H), 3.98(s, 3H), 3.82(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.04(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=554.

M. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

수 응축기가 장착된 환저 플라스크에서, 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-페녹시-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드(0.318g, 0.574mmol)과 암모늄 아세테이트(5g, 65mmol)를 160℃로 가열한다. 약 6시간 후, 균질한 혼합물을 실온으로 냉각시키고 혼합물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC로 정제한다. 적절한 분획을 동결 건조시켜 표제 라세미 화합물(0.157g, 0.266mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.95(bs, 2H), 8.39(s, 1H), 8.23-8.29(m, 2H), 8.02(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.74(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.24(d, 1H), 4.56(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.15(m, 2H), 2.05(m, 1H), 1.60(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=477.

실시예 2

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 하이드로클로라이드

차가운 핑거 응축기가 장착된 환저 플라스크에서, 페놀(0.569g, 6mmol)과 7-메톡시-나프탈렌-2-설폰산

[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드(0.2g, 0.4mmol)를 70℃에서 용융시킨다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 암모늄 아세테이트(0.462g, 6mmol)를 가하고 115℃에서 2시간 동안 가열한다. 이 시간 후, 부가의 암모늄 아세테이트(0.462g, 6mmol)를 가한다. 2시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc와 0.5N NaOH로 분배한다. 유기 층을 분리하고 물과 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조시키며, 여과 농축시킨다. 생성된 잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC로 부분 정제한다. 적당한 분획을 진공하에 농축시킨다. 용액으로부터 침전되는 고체를 여과시킨 다음, 건조시키고 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 다시 정제한다. 이어서, 당해 생성물을 냉 MeOH로 연마하고 수집된 고체를 MeOH에 현탁시킨 다음, 0℃로 냉각시킨다. HCl(기체)을 상기 슬러리를 통하여 수 분 동안 발포시키면 그 동안 모든 고체가 용액 내로 용해된다. 용매를 진공하에 제거하고 표제 생성물(0.11g, 0.214mmol)을 에테르로 세척한 다음, 건조시킨다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 13.30(bs, 1H), 9.18(bs, 2H), 8.32(s, 1H), 8.25(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.85-7.91(m, 2H), 7.60-7.80(m, 3H), 7.50(s, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.18(d, 1H), 4.51(AB, 2H), 4.23(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.12(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.65(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=477.

융점 : 187-192℃

분석적 키랄팩(Chiralpak) AD 역상 HPLC로 측정된 바와 같은 에난티오머성 순도는 88% ee이다.

실시예 3

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

키랄팩 AD HPLC 칼럼 (55% EtOAc/헵탄(0.1% TFA))을 사용하여 실시예 1, 파트 M에 기재된 라세미 화합물을 분해하여 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.95(bs, 2H), 8.39(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.74(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.24(d, 1H), 4.56(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.15(m, 2H), 2.05(m, 1H), 1.60(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=477.

분석적 키랄팩 AD 역상 HPLC로 측정된 바와 같은 에난티오머성 순도는 96.3% ee이다. $[a]_D$ +3.16° (MeOH).

실시예 4

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

키랄팩 AD HPLC 칼럼(55% EtOAc/헵탄(0.1% TFA))을 사용하여 실시예 1, 파트 M에 기재된 라세미 화합물을 분해하여 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.95(bs, 2H), 8.39(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.74(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.24(d, 1H), 4.56(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.15(m, 2H), 2.05(m, 1H), 1.60(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=477.

분석적 키랄팩 AD 역상 HPLC로 측정된 바와 같은 에난티오머성 순도는 90.7% ee이다. $[a]_D$ -3.89° (MeOH).

실시예 5

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-하이드록시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]-아미드

실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 제조된 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드(0.07g, 0.14mmol)를 디옥산(1ml)과 10% 수성 NaOH(3ml)로 처리하고 48시간 동안 환류 가열한다. 반응물을 냉각시키고, 1N HCl로 산성화하며 CH_2Cl_2로 추출한다. 유기 층을 분리하고, 건조 농축시킨다. 잔사를 2.5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 분획을 수집하고, 농축시키며 묽은 HCl/에테르로 침전시켜 표제 화합물(0.041g, 0.086mmol)을 수득한다.

^{1}H NMR(CD_3OD, 300MHz) δ 8.41(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.06(bs, 1H), 7.93(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.58(AB, 2H), 7.39(s, 1H), 7.24(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 6.66(bs, 1H), 4.55(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.19(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.59(m, 1H), 1.70(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=478.

H_2O 1.6mol로 계산한 원소 분석

계산치 : C=58.42%, H=4.71%, N=8.18%

실측치 : C=59.30%, H=5.04%, N=7.96%.

실시예 6

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산-[1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]-메틸아미드

트리플루오로아세테이트

A. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드

아세톤(20ml) 중의 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드(0.151g, 0.304mmol)의 용액에 탄산칼륨(0.084g, 0.608mmol)을 가한 다음, 메틸 요오다이드(0.12ml, 1.93mmol)를 가한다. 생성된 혼합물을 밤새 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고 메틸렌 클로라이드로 희석시킨다. 용액을 포화 $NaHCO_3$ 용액, 물 및 염수로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 잔사를 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(0.093mg, 0.18mmol)을 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.41(s 1H), 8.04(s, 1H), 8.23-8.26(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.77(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.28(m, 1H), 5.02(m, 1H), 4.63(AB, 2H), 3.92(s, 3H), 3.24(m, 2H), 2.82(s, 3H), 2.32(m, 1H), 2.05(m, 1H).

B. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-페녹시-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]-메틸아미드

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 대신에 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드를 사용하여 실시예 1, 파트 L에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.45(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.38-7.45(m, 3H), 7.14-7.30(m, 6H), 5.00(m, 1H), 4.62(AB, 2H), 3.88(s, 3H), 3.25(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.30(m, 1H), 2.01(m, 1H).

C. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]-메틸아미드 트리플루오로아세테이트

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-페녹시-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]-아미드 대신에 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-페녹시-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]-메틸아미드를 사용하여 실시예 1, 파트 M에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.00(bs, 2H), 8.40(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.90-7.95(m, 2H), 7.79(d, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.21(d, 1H), 4.95(m, 1H), 4.54(AB, 2H), 3.86(s, 3H), 3.20(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.00(m, 1H), 1.75(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=491.

H_2O 1.5mol로 계산한 원소 분석

계산치 : C=53.25%, H=4.79%, N=8.87%

실측치 : C=53.43%, H=4.50%, N=8.58%

실시예 7

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산-[1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드 트리플루오로아세테이트

키랄팩 AD 역상 HPLC 칼럼 (55% EtOH/헵탄(0.1% TFA))을 사용하여 실시예 6, 파트 C에 기재된 라세미 화합물을 분해하여 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 13.5(bs, 1H), 9.20(bs, 2H), 8.40(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.90-8.00(m, 2H), 7.79(d, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 7.23(d, 1H), 4.98(m, 1H), 4.54(AB, 2H), 3.86(s, 3H), 3.20(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.05(m, 1H), 1.80(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=491. 분석적 키랄팩 AD 역상 HPLC로 측정된 바와 같은 에난티오머성 순도는 92.6% ee이다.

실시예 8

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. 벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드

-78℃에서 THF(400ml) 중의 티아나프탈렌(11.8g, 88.1mmol)의 용액에 n-BuLi(헥산 중의 1.6M 용액 55ml, 88.1mmol)을 가한다. 15분 후, 용액을 캐뉼라로 THF(100ml) 중의 예비냉각된(-78℃) SO_2(200g) 용액에 가한다. 첨가 후, 용액을 주위 온도로 가온시킨다. 0.5시간 후, 용액을 농축시킨다. 잔사를 헥산(400ml)에 현탁시키고 0℃로 냉각시킨다. 당해 용액에 SO_2Cl_2(12.5g, 92.5mmol)을 가한다. 15분 동안 교반한 후, 용액을 농축시킨다. 잔사를 EtOAc에 용해시킨다. 유기 용액을 포화 NH_4Cl(수성), H_2O 및 포화 NaCl(수성)로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 조 생성물을 CH_2Cl_2에 용해시키고 실리카 겔 플러그를 통해 여과시킨다. 이어서, 유기 용액을 농축시킨다. 생성된 고체를 헥산으로 연마하여 표제 화합물(12.1g, 38mmol)을 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ8.16(s, 1H), 7.97(m, 2H), 7.57(m, 2H).

B. 벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드 대신에 벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.29(d, 1H), 8.12(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.84-7.92(m, 2H), 7.82(d, 1H), 7.54-7.62(m, 2H), 7.46-7.52(m, 2H), 5.50(d, 1H), 4.66(AB, 2H), 3.95(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.15(m, 1H).

FAB MS, $[M+H]^+$=472, 474, Cl 패턴.

C. 벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

출발 물질로서 벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 사용하여 실시예 2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 어떠한 추출성 후처리도 수행하지 않는다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC로 정제한다. 적절한 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.00(bs, 2H), 8.65(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.07-8.15(m, 3H), 8.05(d 1H), 7.94(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.45-7.58(m, 2H), 7.22(d, 1H), 4.55(AB, 2H), 4.31(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.73(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=453.

실시예 9

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. 1-클로로-3-(2,2-디메톡시-에틸-설파닐)-벤젠

0℃에서 THF(200ml) 중의 3-클로로티오페놀(2.4g, 16.6mmol)의 용액에 브로모아세트알데히드 디메틸 아세탈(2.8g, 16.6mmol)을 가한다. 당해 용액에 수소화나트륨(0.70g, 17.4mmol, 60% 광유 분산액)을 가한다. 당해 반응물을 16시간 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl(수성)을 가하여 급냉시킨다. 용액을 EtOAc로 희석시킨다. 유기 층을 포화 NaCl(수성)로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 조 생성물을 헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 표제 화합물(3.7g, 15.9mmol)을 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.32(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.12(m, 1H), 4.47(m, 1H), 3.07(s, 3H), 3.02(s, 3H).

B. 4-클로로-벤조[b]티오펜 및 6-클로로-벤조[b]-티오펜

폴리인산(8g)과 클로로벤젠(50ml)을 함유하는 용액을 환류 가열한다. 클로로벤젠(5ml) 중의 1-클로로-3-(2,2-디메톡시-에틸-설파닐)-벤젠(2.7g, 11.6mmol) 함유 용액을 환류성 폴리인산 용액에 적가한다. 6시간 후, 용액을 주위 온도로 냉각시킨다. 용액을 CH_2Cl_2로 희석시키고 물과 포화 NaCl(수성)로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 조 생성물을 헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.4g, 9mmol)을 1:1 이성체 혼합물로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.88(m, 1H), 7.75(m, 2H), 7.42(m, 2H). EI MS, $[M]^+$=168, 170, Cl 패턴.

C. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드

티아나프탈렌 대신에 4-클로로-벤조[b]티오펜과 6-클로로-벤조[b]티오펜 혼합물을 사용하여 실시예 8, 파트 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 뿐만 아니라 4-클로로벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드를 백색 고체로서 수득한다.

6-클로로벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.11(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.50(m, 1H).

4-클로로벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.32(m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.53(m, 2H).

D. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드 대신에 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.29(d, 1H), 8.12(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.87(m, 1H), 7.83(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.42(dd, 1H), 5.50(d, 1H), 4.65(AB, 2H), 3.95(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.15(m, 1H).

FAB MS, $[M+H]^+$=506, 508, CI 패턴.

E. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

출발 물질로서 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 사용하여 실시예 2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 어떠한 추출성 후처리도 수행하지 않는다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC로 정제한다. 적절한 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 고체로서 수득한다.

^1H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.00(bs, 2H), 8.71(d, 1H), 8.29(bs, 2H), 8.05(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 4.58(AB, 2H), 4.30(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.75(m, 1H).

FAB MS, $[M+H]^+$=487, 489, CI 패턴.

실시예 10

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 하이드로클로라이드

A. 6-메톡시-7-메틸-2H-이소퀴놀린-1-온

3-(3-메톡시-4-메틸페닐)프로페노산(5.33g, 27.7mmol)[문헌(참조: J. Med. Chem., 1991, 34, 1662-1668)에 기재된 과정에 따라 제조]을 벤젠(30ml)에 현탁시키고 0℃에서 티오닐 클로라이드(2.22ml, 30.5mmol)로 적가 처리한다. 반응물을 환류 가열하고, 이를 1시간 동안 유지시킨다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고 생성된 고체를 디옥산에 용해시키고 0℃에서 물/디옥산(30ml, 1:5) 중의 나트륨 아지드(3.6g, 55.4mmol)의 혼합물에 적가한다. 1시간 동안 교반한 후, 용액을 빙수 위에 붓고, 침전물을 수집하며 물로 세척한다. 고체를 진공하에 P_2O_5로 건조(24시간)시키고, 벤젠(30ml)에 용해시키며 약 4시간에 걸쳐 서서히 환류 가열한다. 벤젠을 제거하여 2-(3-메톡시-4-메틸-페닐)비닐이소시아네이트를 갈색 오일로서 수득한다. 당해 오일을 o-디클로로벤젠에 용해시키고, 요오드로 처리하고 3.5시간 동안 환류 가열한다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 2.5% MeOH/CH_2Cl_2(10ml)와 혼합한 다음, 밤새 실온에서 정치시켜 둔다. 생성된 고체를 수집하고 헥산과 에테르로 세척하고 건조시켜 표제 화합물(2.67g, 14.1mmol)을 수득한다.

^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 11.80(bs, 1H), 8.18(s, 1H), 7.16(d, 1H), 6.86(s, 1H), 6.51(d, 1H), 3.94(s, 3H), 2.35(s, 3H). EI MS, $[M]^+$=189.

B. 7-브로모메틸-1-클로로-6-메톡시-이소퀴놀린

실시예 1, 파트 E에 기재된 방법으로 6-메톡시-7-메틸-2H-이소퀴놀린-1-온(2.6g, 13.7mmol)을 6-메톡시-7-메틸-2-클로로이소퀴놀린(2.45g, 11.8mmol)으로 전환시킨다. 당해 물질의 일부(1.20g, 5.8mmol)를 실시예 1, 파트 F에 기재된 방법으로 7-브로모메틸-1-클로로-6-메톡시-이소퀴놀린(0.8g, 2.8mmol)으로 전환시킨다.

^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.30(s, 1H), 8.22(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.10(s, 1H), 4.70(s, 2H), 4.06(s, 3H). EI MS, $[M]^+$=285, 287, CI 패턴.

C. [1-(1-클로로-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르

수소화나트륨(0.057g, 1.4mmol, 60% 광유 분산액)을 무수 THF(5ml)에 현탁시키고 0℃에서 THF/DMF(10ml, 6:1) 중의 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.223g, 1.1mmol)과 7-브로모메틸-1-클로로-6-메톡시-이소퀴놀린(0.32g, 1.1mmol)의 용액으로 처리한다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 3시간 동안 교반시키며, 포화 NH_4Cl을 첨가하여 급냉시키고 EtOAc로 희석시킨다. 층을 분리한다. 유기 층을 포화 NaCl로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 농축시켜 백색 고체를 수득한다. 고체를 수집하고, 소량의 EtOAc와 다량의 Et_2O로 세척하여 표제 화합물(0.18g, 0.47mmol)을 수득한다.

^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.22(d, 1H), 8.06(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.11(s, 1H), 5.20(bs, 1H), 4.68(AB, 2H), 4.23(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.21(m, 2H), 2.65(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.46(s, 9H). FAB MS, $[M+H]^+$=387.

D. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

실시예 1, 파트 I와 파트 K에 기재된 방법으로 [1-(1-클로로-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.15g, 0.37mmol)를 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드(0.08g, 0.15mmol)로 전환시킨다.

^1H NMR($CDCl_3/CD_3OD$, 300MHz) δ 8.40(s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.99(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.28(s, 1H), 7.13(s, 1H), 4.62(s, 2H), 4.0(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.89(dd, 1H), 3.2-3.4(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.07(m, 1H). FAB MS, $[H+H]^+$=526.

E. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 하이드로클로라이드

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드(0.080g, 0.15mmol)과 페놀(0.430g, 4.6mmol)을 70℃에서 5분 동안 교반시키면서 용융시킨다. 암모늄 아세테이트(0.354g, 4.6mmol)를 가하고 반응 혼합물을 약 5시간 동안 115℃로 가열한다. 부가의 암모늄 아세테이트(0.177g, 2.3mmol)를 가하고 반응물을 추가의 3시간 동안 가열한다. 반응물을 냉각시키고 0.5N NaOH와 CH_2Cl_2로 분배한다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 분획을 수집하고 소량으로 농축시킨 다음, 잔사를 1N HCl/에테르로 산성화시켜 베이지색 고체(0.046g, 0.095mmol)를 수득한다.

^{1}H NMR(CD_3OD, 300MHz) δ 8.38(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.44(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.07(d, 1H), 4.53(AB, 2H), 4.23(t, 2H), 3.98(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.30(m, 2H), 2.22(m, 1H), 1.89(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=478.

H_2O 1.4mol로 계산한 원소 분석

계산치 : C; 54.96%, H;5.29%, N; 9.86%

실측치 : C; 54.81%, H; 5.12%, N; 9.71%

실시예 11

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

메탄올/CH_2Cl_2(35ml, 6:1) 중의 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드의 현탁액을 THF(5ml), AcOH(5ml) 및 탄소상 10% Pd(0.04g)로 처리한다. 당해 현탁액을 수소 대기하에서 7시간 동안 교반한다. 당해 현탁액을 여과시킨 다음, 여액을 농축시키고, 잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 90% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC로 정제한다. 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(0.325g, 0.66mmol)로서 수득한다.

^{1}H NMR(CD_3OD, 300MHz) δ 9.37(s, 1H), 8.40(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.23(d, 1H), 8.15(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.66(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.27(dd, 1H), 4.66(AB, 2H), 4.28(t, 1H), 4.12(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.40(m, 2H), 2.35(m, 1H), 1.92(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=492.

H_2O 1.2mol로 계산한 원소 분석

계산치 : C; 53.66%, H; 4.57%, N; 6.70%

실측치 : C; 53.62%, H;4.38%, N; 6.67%

실시예 12

4-(2-클로로-6-니트로페녹시)벤젠설폰산 [1-(1-아미노-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

실시예 10, 파트 E에 기재된 방법으로 [1-(1-클로로-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.845g, 2mmol)를 [1-(1-아미노-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급 부틸 에스테르(0.314g, 0.081mmol)로 전환시킨다. 당해 물질의 일부(0.285g, 0.7mmol)를 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 탈보호시켜 [1-(1-아미노-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아민 디하이드로클로라이드(0.28g, 0.78mmol)를 수득하고 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 4-(2-클로로-6-니트로페녹시)벤젠 설포닐 클로라이드(0.35g, 1mmol)와 커플링시킨다. 추출성 후처리와 칼럼 크로마토그래피로 수득된 물질을 RP HPLC로 추가로 정제시켜 표제 화합물(0.04g, 0.067mmol)을 수득한다.

^{1}H NMR(CD_3OD, 300MHz) δ 8.14(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.92-7.98(m, 3H), 7.53-7.60(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.18(d, 1H), 7.05(d, 2H), 4.63(AB, 2H), 4.18(t, 1H), 4.06(s, 3H), 3.36(m, 2H), 2.32(m, 1H), 1.87(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=598, 600, CI 패턴.

H_2O 1.5mol로 계산한 원소 분석

계산치 : C; 47.13%, H; 3.82%, N; 9.48%

실측치 : C; 47.07%, H; 3.66%, N; 9.24%

실시예 13

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노-이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. 3-(3-아세트아미도-4-메틸페닐)프로페노산

피리딘(210ml) 중의 3-아세트아미도-4-메틸벤즈알데히드(14g, 79mmol)의 용액에 피페리딘(3.9ml, 39.4mmol)과 말론산(15.26g, 146.6mmol)을 가한다. 당해 혼합물을 4시간 동안 100℃로 가열한 다음, 실

온에서 밤새 교반한다. 용액을 진공하에 농축시킨 다음, 물로 희석시킨다. 냉 1N HCl을 pH가 약 4가 될 때까지 상기 슬러리에 가한다. 고체 생성물(16.178g, 73.8mmol)을 수집하고 물로 잘 세척한다. 이어서, 표제 화합물(16.178g, 73.8mmol)을 진공하에 P_2O_5로 밤새 건조시켜 백색 고체를 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 12.30(bs, 1H), 9.30(bs, 1H), 7.65(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.25(d, 1H), 6.42(d, 1H), 2.25(s, 3H), 2.09(s, 3H). EI MS $[M+H]^+$=220.

B. 3-(3-아세틸아미노-4-메틸-페닐)-아크릴로일 아지드

0℃에서 아세톤(450ml) 중의 3-(3-아세트아미도-4-메틸페닐)프로페노산(20.11g, 91.7mmol)의 슬러리에 트리에틸아민(12.8ml, 91.8mmol)을 가한 다음, 에틸 클로로포르메이트(11.8ml, 123mmol)를 10분에 걸쳐 적가한다. 생성된 황색 슬러리를 기계 교반기를 이용하여 1.5시간 동안 교반한 다음, 물(25ml) 중의 나트륨 아지드(8.94g, 138mmol)의 용액을 서서히 가하여 온도를 5℃ 이하로 유지시킨다. 진한 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온한다. 현탁액을 물(800ml)에 부은 다음, 여과시킨다. 잔여 고체를 물로 잘 세척하고 진공하에 P_2O_5로 밤새 건조시켜 생성물을 담황색 고체(21.40g, 87.6mmol)로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.10(s, 1H), 6.71(d, 1H), 7.22(m, 2H), 6.95(bs, 1H), 6.38(d, 1H), 2.29(s, 3H), 2.21(s, 3H). EI MS $[M]^+$=244.

C. N-(7-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-아세트아미드

220 내지 240℃에서 디페닐 에테르(250ml)와 트리부틸아민(11.9ml, 49.9mmol)의 용액에 디페닐 에테르 중의 3-(3-아세틸아미노-4-메틸-페닐)-아크릴로일 아지드(12.2g, 49.9mmol)의 슬러리를 가한다. 2시간 후, 황색 용액을 실온으로 냉각시키고 헥산(800ml)에 붓는다. 갈색 고체가 침출되고 DMF/MeOH로부터 재결정화한 후에 표제 생성물(3.56g, 16.5mmol)을 담황색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 11.0(bs, 1H), 9.35(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.05(m, 1H), 6.45(d, 1H), 2.32(s, 3H), 2.12(s, 3H). EI MS $[M]^+$=216.

D. 6-아미노-7-메틸-2H-이소퀴놀린-1-온

N-(7-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로-이소퀴놀린-6-일)-아세트아미드(0.366g, 1.69mmol)와 진한 HCl(0.5ml)을 EtOH(0.84ml)에서 환류 가열한다. 6시간 후, 혼합물을 건조 농축시킨 다음, 물로 희석시키고, pH가 약 10이 될 때까지 1N NaOH를 이용하여 염기성화한다. 수용액을 메틸렌 클로라이드로 추출(4×50ml)하고, 유기 층을 합하며 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 여과 농축시킨다. 조 생성물을 3% MeOH/CH_2Cl_2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물(0.200g, 1.15mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.90(bs, 1H), 8.06(s, 1H), 6.90(m, 1H), 6.65(s, 1H), 6.28(d, 1H), 4.05(bs, 2H), 2.20(s, 3H). EI MS $[M]^+$=174.

E. 1-클로로-7-메틸-이소퀴놀린-6-일아민

출발 물질로서 6-아미노-7-메틸-2H-이소퀴놀린-1-온을 사용하여 실시예 1, 파트 E에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 5% MeOH/CH_2Cl_2 내지 10% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.05(d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.30(d, 1H), 6.90(s, 1H), 4.25(bs, 2H), 2.40(s, 3H). EI MS $[M]^+$=192, 194, CI 패턴.

F. 벤즈하이드릴리덴-(1-클로로-7-메틸-이소퀴놀린-6-일)-아민

0℃에서 MeOH(5ml) 중의 1-클로로-7-메틸-이소퀴놀린-6-일아민(0.1g, 0.52mmol)의 용액에 HCl 기체를 1분 동안 발포시킨 다음, 용매를 진공하에 제거한다. 잔여 백색 고체를 1,2-디클로로에탄으로 희석시키고 벤조페논 이민(0.15ml, 0.89mmol)을 가한다. 생성된 현탁액을 48시간 동안 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고 건조 농축시킨다. 조 물질을 CH_2Cl_2로 희석시키고 포화 $NaHCO_3$ 용액과 염수로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 조 생성물을 용출제로서 10% EtOAc/헥산을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.159g, 0.45mmol)을 황색 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.05(m, 2H), 7.80(m, 2H), 7.45-7.55(m, 4H), 7.20-7.30(m, 3H), 7.10(m, 2H), 6.75(s, 1H), 2.50(s, 3H). FAB MS, $[M+H]^+$=357, 359, CI 패턴.

G. 벤즈하이드릴리덴-(7-브로모메틸-1-클로로-이소퀴놀린-6-일)-아민

출발 물질로서 벤즈하이드릴리덴-(1-클로로-7-메틸-이소퀴놀린-6-일)-아민을 사용하여 실시예 1, 파트 F에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.33(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.84(m, 2H), 7.41(m, 4H), 7.32(m, 4H), 7.20(d, 1H), 6.66(s, 1H), 4.79(s, 2H). FAB MS, $[M+H]^+$=435, 437, CI, Br 패턴.

H. {1-[6-(벤즈하이드릴리덴-아미노)-1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸]-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일}-카밤산 3급-부틸 에스테르

7-브로모메틸-1-클로로이소퀴놀린 대신에 벤즈하이드릴리덴-(7-브로모메틸-1-클로로-이소퀴놀린-6-일)-아민을 사용하여 실시예 1, 파트 H에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% EtOAc/헥산 내지 30% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 발포성 황색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.09(d, 1H), 8.01(s, 1H), 7.80(m, 2H), 7.20-7.45(m, 9H), 6.70(s, 1H), 5.30(d, 1H), 4.65(AB, 2H), 4.21(m, 1H), 3.32(m, 2H), 2.70(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.46(s, 9H). FAB MS, $[M+H]^+$=555, 557, CI 패턴.

I. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(6-아미노-1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

실시예 1, 파트 I에 기재된 방법에 의해 {1-[6-(벤즈하이드릴리덴-아미노)-1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸]-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르를 탈보호시켜 3-(S)-아미노-1-(6-아미노-1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 수득하고 이를 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드와 커플링시킨다. 추출성 후처리하여 수득된 물질을 30% EtOAc/헥산 내지 60% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 생성물을 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.34(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.93(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.26(d, 1H), 7.25(s, 1H), 6.77(s, 1H), 5.61(bs, 1H), 4.93(bs, 2H), 4.49(AB, 2H), 3.92(s, 3H), 3.85(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.05(m, 1H). 이온 분무 MS, $[M+H]^+$=511, 513, CI 패턴.

J. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

출발 물질로서 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(6-아미노-1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 사용하여 실시예 2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 어떠한 추출성 후처리를 수행하지 않는다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC로 정제한다. 적절한 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 12.25(bs, 1H), 8.34-8.38(d, 2H), 8.24(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.90-7.93(d, 2H), 7.68(dd, 1H), 7.53(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.30(dd, 1H), 6.83(d, 1H), 6.78(s, 1H), 6.49(bs, 2H), 4.26(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.06(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.60(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=492.

실시예 14

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노-이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(6-아미노-1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

실시예 1, 파트 I에 기재된 방법에 의해 {1-[6-(벤즈하이드릴리덴-아미노)-1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸]-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일}-카밤산 3급-부틸 에스테르를 탈보호시켜 3-(S)-아미노-1-(6-아미노-1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 수득하고 이를 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드와 커플링시킨다. 추출성 후처리하여 수득된 물질을 20% EtOAc/헥산 내지 60% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 생성물을 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.05(d, 1H), 8.02(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 6.82(s, 1H), 5.40(d, 1H), 4.90(bs, 2H), 5.42(AB, 2H), 3.95(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.05(m, 1H).

이온 분무 MS, $[M+H]^+$=521,523, CI 패턴.

B. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

출발 물질로서 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(6-아미노-1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 사용하여 실시예 2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 어떠한 추출성 후처리를 수행하지 않는다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN/H_2O의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제한다. 적절한 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 12.05(bs, 1H), 8.70(d, 1H), 8.35(bs, 2H), 8.20(s, 1H), 8.00-8.05(m, 2H), 7.94(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.38(m, 1H), 6.71-6.80(m, 2H), 6.51(bs, 2H), 4.30(m, 3H), 3.20(m, 2H), 2.15(m, 1H), 1.71(m, 1H).

이온 분무 MS, $[M+H]^+$=502, 504, CI 패턴.

실시예 15

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. 7-메틸-1H-퀴놀린-2-온 및 5-메틸-1H-퀴놀린-2-온

문헌[참조; Synthesis 1975, 739]에 기재된 과정에 따라 m-톨루이딘과 신나모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 제조한다. 수득된 조 고체 잔사를 EtO/헥산에서 연마하고 여과시켜 5-메틸-1H-퀴놀린-2-온에 대한 7-메틸-1H-퀴놀린-2-온의 비가 1.5:1인 생성물 이성체의 혼합물을 베이지색 고체로서 수득한다. 메탄올에서 분별 결정화를 통해 수 회 정제하여 이성체의 풍부한 2:1 혼합물만을 수득하고 이를 다음 단계에 사용한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) 다수 이성체(7-메틸)에 대해; δ 7.85(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.09(s, 1H), 7.01(d, 1H), 6.42(d, 1H), 2.38(s, 3H); 및 소수 이성체(5-메틸)에 대해; δ 8.03(d, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.17(s, 1H), 7.01(d, 1H), 6.51(d, 1H), 2.50(s, 3H).

B. 2-클로로-7-메틸-퀴놀린 및 2-클로로-5-메틸-퀴놀린

7-메틸-2H-이소퀴놀린-1-온 대신에 7-메틸-1H-퀴놀린-2-온과 5-메틸-1H-퀴놀린-2-온과의 2:1 혼합물을 사용하여 실시예 1, 파트 E에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 5% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 10% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-클로로-7-메틸-퀴놀린과 2-클로로-5-메틸-퀴놀린의 2:1 혼합물을 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) 다수 이성체(7-메틸)에 대해; δ 8.02(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.39(m, 1H), 7.30(d, 1H), 2.56(s, 3H); 및 소수 이성체(5-메틸)에 대해 δ 8.25(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.39(m, 2H), 2.65(s, 3H).

C. 7-브로모메틸-2-클로로-퀴놀린 및 5-브로모메틸-2-클로로-퀴놀린

1-클로로-7-메틸-이소퀴놀린 대신에 2-클로로-7-메틸-퀴놀린과 2-클로로-5-메틸-퀴놀린과의 2:1 혼합물을 사용하여 실시예 1, 파트 F에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 수득된 이성체의 조 혼합물을 EtOAc/헥산 중에서 연마하여 부분적으로 정제하여 7-브로모메틸-2-클로로-퀴놀린을 베이지색 고체(7.4g, 38%)로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ8.10(d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.60(d, 1H), 4.67(s, 2H).

7-브로모메틸-2-클로로-퀴놀린에 대한 5-브로모메틸-2-클로로-퀴놀린의 풍부한 2:1 혼합물을 Et_2O/헥산/EtOAc 중에서 분별 재결정화하여 농축된 여액으로부터 베이지색 고체(6.8g)로서 분리한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) 다수 이성체(5-브로모메틸)에 대해; δ 8.43(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 8.03(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.50(d, 1H), 4.88(s, 2H).

D. [1-(2-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르

7-브로모메틸-1-클로로-이소퀴놀린 대신에 7-브로모메틸-2-클로로-퀴놀린을 사용하여 실시예 1, 파트 H에 기재된 바와 같이 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 20% EtOAc/헥산에서 연마하고 여과시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.10(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.40(d, 1H), 5.17(bs, 1H), 4.68(AB, 2H), 4.25(m, 1H), 3.26(m, 2H), 2.64(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.46(s, 9H).

E. 7-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-2-클로로-퀴놀린 하이드로클로라이드

출발 물질로서 [1-(2-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.75(bs, 2H), 8.47(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.58(d, 1H), 4.69(AB, 2H), 4.15(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.43(m, 1H), 2.04(m, 1H).

F. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

실시예 1, 파트 J에서 제조된 바와 같은 7-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-1-클로로-이소퀴놀린 하이드로클로라이드와 7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드 대신에 7-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-2-클로로-퀴놀린 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이, CH_3CN 대신에 CH_2Cl_2에서 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 20% EtOAc/헥산에서 연마하고 여과시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.38(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.76(m, 3H), 7.38(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.25(m, 1H), 5.44(s, 1H), 4.61(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.78(m, 1H),

3.23(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.10(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=496, 498, Cl 패턴.

원소 분석

계산치 : C; 60.54%, H; 4.47%, N; 8.47%, Cl; 7.15%

실측치 : C; 60.44%, H; 4.18%, N; 8.45%, Cl; 7.19%

G. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 실시예 2에 기재된 바와 같이 125℃에서 가열할 때 표제 화합물로 전환시킨다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 60% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC로 부분적으로 정제하고 적절한 생성물 분획을 진공하에 농축시키고, 여과시키며, 앞서 기재된 바와 같이 MeOH로 연마하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.62(bs, 2H), 8.38(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 7.01(d, 1H), 4.50(AB, 2H), 4.11(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.09(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.58(m, 1H). 이온 분무 MS, $[M+H]^+$=477.

원소 분석

계산치 : C; 54.93%, H; 4.27%, N; 9.49%

실측치 : C; 54.69%, H; 4.24%, N; 9.30%

분석적 키랄팩 AS RP-HPLC로 측정된 바와 같은 에난티오머성 순도는 81.9% ee이다.

실시예 16

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드 대신에 실시예 9, 파트 A, 파트 B 및 파트 C에서 제조된 바와 같은 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 7-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-2-클로로-퀴놀린 하이드로클로라이드로부터 CH_3CN 대신에 CH_2Cl_2에서 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 EtOAc/헥산에서 연마하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.77(d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.27(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.04(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 4.55(AB, 2H), 4.28(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.18(m, 1H), 1.71(m, 1H). 이온 분무 MS, $[M+H]^+$=506,508, Cl 패턴.

B. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 실시예 2에 기재된 바와 같이 120℃에서 가열할 때 표제 화합물로 전환시킨다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC로 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500MHz) δ 8.73(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.29(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.52(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.31(d, 1H), 7.04(d, 1H), 6.94(d, 1H), 6.42(d, 1H), 4.53(AB, 2H), 4.22(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.18(m, 1H), 1.72(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=487.

실시예 17

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. 벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드 대신에 실시예 8, 파트 A에서 제조된 바와 같은 벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 7-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-2-클로로-퀴놀린 하이드로클로라이드로부터 CH_3CN 대신에 $CHCl_3$에서 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 CH_2Cl_2로부터 연마하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.08(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.88(m, 2H), 7.99(d, 1H), 7.76(s, 1H), 7.49(m, 2H), 7.39(m, 2H), 5.62(s, 1H), 4.64(s, 2H), 3.95(m, 1H), 3.27(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.16(m, 1H).

B. 벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오

로아세테이트

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 실시예 2에 기재된 바와 같이 130℃에서 가열할 때 표제 화합물로 전환시킨다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 60% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC로 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500MHz) δ 8.68(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 8.06(s, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.90(d, 1H), 7.52(m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.04(d, 1H), 4.53(AB, 2H), 4.22(m, 1H), 3.17(m, 2H), 2.18(m, 1H), 1.72(m, 1H). 이온 분무 MS, $[M+H]^+$=453.

실시예 18 및 실시예 19

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드 트리플루오로아세테이트 및 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 메틸-[2-옥소-1-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

A. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드

실시예 15, 파트 F에서와 같이 제조된 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드(0.4g, 0.81mmol)를 DMF(20ml)에 용해시키고 0℃로 냉각시킨다. 당해 용액에 메틸 요오다이드(0.28g, 2.01mmol)와 수소화나트륨(34mg, 0.85mmol, 60% 광유 분산액)을 가한다. 빙수욕을 제거하고 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 생성된 용액을 분리용 깔대기로 붓고 EtOAc(100ml)로 희석시킨다. 유기 층을 1N HCl, H_2O 및 포화 NaCl로 세척한다. 이어서, 유기 상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 조 잔사를 10% EtOAc/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.36g, 0.71mmol)을 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.44(s, 1H), 8.09(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.82(dd, 1H), 7.78(m, 3H), 7.42(dd, 1H), 7.40(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.26(s, 1H), 5.00(m, 1H), 4.62(AB, 2H), 3.94(s, 3H), 3.23(m, 2H), 2.84(s, 3H), 2.33(m, 1H), 2.03(m, 1H).

B. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드 트리플루오로아세테이트 및 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 메틸-[2-옥소-1-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드를 실시예 2에 기재된 바와 같이 125℃에서 가열할 때 표제 화합물로 전환시킨다. 조 생성물의 혼합물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물을 동결 건조시켜 백색 고체로서 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드 트리플루오로아세테이트를 제공한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.51 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.78 (m, 1H). 이온 분무 MS, $[M+H]^+$=491.

H_2O 1.8몰로 계산한 원소 분석

계산치 : C; 52.79%, H; 4.84%, N; 8.80%

측정치 : C; 52.80%, H; 4.35%, N; 8.55%

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산
메틸-[2-옥소-1-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 반응 혼합물로부터 부산물로서 또한 분리한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.42 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.76 (m, 1H). 이온 분무 MS, $[M+H]^+$=492.

실시예 20

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. [1-(2-클로로-퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르

7-브로모메틸-1-클로로-이소퀴놀린 대신 실시예 15, 파트 C에서 제조된 바와 같은 5-브로모메틸-2-클로로-퀴놀린: 7-브로모메틸-2-클로로-퀴놀린의 2:1 혼합물을 사용하여 실시예 1, 파트 H에 기재된 바와 같이 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 25% EtOAc/CH_2Cl_2 중의 1% MeOH로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 주 생성물로서 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.53 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 4.89 (AB, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

B. 5-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-2-클로로-퀴놀린 하이드로클로라이드

출발 물질로서 [1-(2-클로로-퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.63 (d, 1H), 8.59 (bs, 3H), 7.94 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.94 (m, 1H).

C. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

실시예 1, 파트 J에서 제조된 바와 같은 7-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-1-클로로-이소퀴놀린 하이드로클로라이드 및 7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드 대신 5-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-2-클로로-퀴놀린 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이, CH_3CN 대신 CH_2Cl_2에서 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 25% EtOAc/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.36 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.82 (AB, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.98 (m, 1H). EI MS, $[M]^+$=495, 497, Cl 패턴.

원소 분석

계산치 : C; 60.54%, H; 4.47%, N; 8.47%, Cl; 7.15%

실측치 : C; 7.15%, H; 4.70%, N; 7.88%, Cl; 7.21%

D. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 실시예 2에 기재된 바와 같이 125℃에서 가열할 때 표제 화합물로 전환시킨다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 부분적으로 정제하고 적절한 생성물 분획을 진공하에 농축시키고, 여과시키며, MeOH로 연마한 다음, 1% MeOH/CH_2Cl_2 내지 3% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피하여 추가로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.48 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 4.71 (AB, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.48 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=477.

H_2O 2.5몰로 계산한 원소 분석

계산치 : C; 50.98%, H; 4.14%, N; 8.38%

실측치 : C; 50.96%, H; 4.14%, N; 8.38%

분석적 키랄팩 AS RP-HPLC에 의해 측정된 바와 같은 에난티오머성 순도는 84.5% ee이다.

실시예 21 및 실시예 22

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드 트리플루오로아세테이트 및 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 메틸-[2-옥소-1-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-5-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

A. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드

출발 물질로서 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 사용하여 실시예 18 및 19, 파트 A에서와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 50% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.80 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

B. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드 트리플루오로아세테이트 및 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 메틸-[2-옥소-1-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-5-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드를 실시

예 2에 기재된 바와 같이 120℃에서 가열할 때 표제 화합물로 전환시킨다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물을 동결 건조시켜 백색 고체로서 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드 트리플루오로아세테이트를 제공한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.46 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.71 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.68 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=491.

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산
메틸-[2-옥소-1-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-5-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 반응 혼합물로부터 부산물로서 또한 분리한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.60 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.65 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=492.

실시예 23 및 실시예 24

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 및 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산-[2-옥소-1-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-6-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

A. 6-메틸-1H-퀴놀린-2-온

문헌[참조; Synthesis 1975, 739]에 기재된 과정에 따라서 p-톨루이딘 및 신나모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 제조한다. 수득된 조 생성물 Et_2O/헥산에서 연마하고 여과시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에 사용한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 11.60 (bs, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 2.30 (s, 3H).

B. 2-클로로-6-메틸-퀴놀린

7-메틸-2H-이소퀴놀린-1-온 대신 6-메틸-1H-퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 1, 파트 E에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 수성 후처리의 중화과정 동안에 조 생성물이 침출되고 이 고체를 여과 건조시킨다. 조 생성물을 MeOH에서 재결정화하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.02(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.33(d, 1H), 2.53(s, 3H).

C. 6-브로모메틸-2-클로로-퀴놀린

1-클로로-7-메틸-이소퀴놀린 대신 2-클로로-6-메틸-퀴놀린을 사용하여 실시예 1, 파트 F에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 수득된 조 잔사를 50% EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 6-브로모메틸-2-클로로-퀴놀린 7.4g(38%)을 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.08(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.40(d, 1H), 4.65(s, 2H), EI MS, $[M]^+$=256, 258, CI 패턴.

D. [1-(2-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르

7-브로모메틸-1-클로로-이소퀴놀린 대신 6-브로모메틸-2-클로로-퀴놀린을 사용하여 실시예 1, 파트 H에 기재된 바와 같이 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 2% MeOH/CH_2Cl_2 내지 4% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.08(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.40(d, 1H), 5.23(bs, 1H), 4.67(AB, 2H), 4.25(m, 1H), 3.26(m, 2H), 2.63(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.46(s, 9H).

E. 6-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-2-클로로-퀴놀린 하이드로클로라이드

출발 물질로서 [1-(2-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.74(bs, 3H), 8.48(d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.60(d, 1H), 4.64(AB, 2H), 4.11(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.09(m, 1H).

F. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

출발 물질로서 6-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-2-클로로-이소퀴놀린 하이드로클로라이드 및 7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이, CH_3CN 대신

CH_2Cl_2에서 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 CH_2Cl_2에서 연마하고 여과시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.36(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.60(s, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.25(dd, 1H), 5.43(s, 1H), 4.58(AB, 2H), 3.94(s, 3H), 3.76(m, 1H), 3.22(m, 2H), 2.59(m, 1H), 2.09(m, 1H), FAB MS, $[M+H]^+$=496, 498, Cl 패턴.

G. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 및 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산-[2-옥소-1-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-6-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드를 실시예 2에 기재된 바와 같이 130℃에서 가열할 때 표제 화합물로 전환시킨다. 조 생성물의 혼합물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 60% CH_3CN/H_2O의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 진공하에 농축시키고 5% MeOH/CH_2Cl_2으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피하여 추가로 정제하여 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 갈색 고체로서 수득한다.

^1H NMR(DMSO-d_6, 300MHz), δ 8.38(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.25(d, 1H), 6.73(d, 1H), 6.43(bs, 2H), 4.37(AB, 2H), 4.10(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.04(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.51(m, 1H), FAB MS, $[M+H]^+$=477.

H_2O 0.6몰로 계산한 원소 분석

계산치 : C; 61.50%, H; 5.22%, N; 11.49%

실측치 : C; 61.59%, H; 5.08%, N; 11.14%

분석적 키랄팩 AS RP-HPLC에 의해 측정된 바와 같은 에난티오머성 순도는 87.0% ee이다.

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산-[2-옥소-1-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-6-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 반응 혼합물로부터 소량의 부산물로서 또한 분리한다.

^1H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 11.70(bs, 1H), 8.37(s, 1H), 8.21(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.32(m, 2H), 7.25(m, 1H), 6.47(d, 1H), 4.35(s, 2H), 4.12(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.06(m, 2H), 1.97(m, 1H), 1.53(m, 1H), FAB MS, $[M+H]^+$= 478.

실시예 25

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1H-벤조이미다졸-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. [1-(4-니트로벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르

7-브로모메틸-1-클로로-이소퀴놀린 대신 4-니트로벤질 브로마이드를 사용하여 실시예 1, 파트 H에 기재된 바와 같이 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 25% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득한다.

^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.20(d, 2H), 7.43(d, 2H), 5.18(bs, 1H), 4.58(AB, 2H), 4.22(m, 1H), 3.26(m, 2H), 2.65(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.46(s, 9H).

B. 3-(S)-아미노-1-(4-니트로벤질)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

출발 물질로서 [1-(4-니트로벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.65(bs, 3H), 8.22(d, 2H), 7.57(d, 2H), 4.59(AB, 2H), 4.10(m, 1H), 3.32(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.03(m, 1H).

C. 2,2,2-트리플루오로-N-[1-(4-니트로벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아세트아미드

7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드 대신 출발 물질로서 3-(S)-아미노-1-(4-니트로벤질)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드 및 트리플루오로아세트산 무수물을 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이, CH_3CN 대신 CH_2Cl_2에서 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 진공하에 농축시키고 이를 다음 단계에 사용한다.

^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.24(d, 2H), 7.43(d, 2H), 7.25(bs, 1H), 4.60(AB, 2H), 4.44(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.01(m, 1H).

D. N-[1-(4-아세틸아미노-3-니트로벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

AcOH(12ml) 중의 2,2,2-트리플루오로-N-[1-(4-니트로벤질-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아세트아미드(0.75g,

2.27mmol)의 용액에 아세트산 무수물(1ml) 및 활성화 탄소 상의 촉매량의 10% 팔라듐을 가한다. 불균질한 혼합물을 H_2 70psi 하에서 파르 장치 상에서 실온하에 수소화시킨다. 4.5시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과시키고, CH_2Cl_2로 세척한 다음, MeOH로 세척한다. 조 생성물을 진공하에 농축시켜 조 N-[1-(4-아세틸아미노-벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 1.2g을 잔사(HOAc로 습윤시킴)로서 수득한다. AcOH(12ml) 중의 N-[1-(4-아세틸아미노-벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(1.2g, HOAc로 습윤시킴)의 용액을 0℃에서 냉각시키고 아세트산 무수물(1ml)을 가한다. 생성된 혼합물을 촉매량의 $NaNO_2$로 처리한 다음, 훈증 HNO_3(3.8ml)를 적가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 0℃로 재-냉각시, 얼음/빙수의 혼합물을 교반시키면서 서서히 가한다. 혼합물을 물로 추가로 희석시키고 EtOAc(3 x 50ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 물로 2회 세척한다. 유기 상을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 조 생성물을 25% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 50% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.65g, 1.67mmol)을 베이지색 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) 로타머 혼합물의 다수 성분에 대해; δ 10.27(s, 1H), 8.77(d, 1H), 8.08(s, 1H), 7.54(m, 1H), 7.40(bs, 1H), 4.51(AB, 2H), 4.46(m, 1H), 3.34(m, 2H), 2.78(m, 1H), 2.31(s, 3H), 1.98(m, 1H).

E. 3-(S)-아미노-1-(4-아미노-3-니트로벤질)-피롤리딘-2-온

EtOH(4ml) 중의 N-[1-(4-아세틸아미노-3-니트로벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(0.65g, 1.67mmol)의 용액에 1N NaOH(6ml) 용액을 가한다. 갈색 용액이 생성될 때까지 황색 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 진공하에 농축시킨다. 조 잔사를 물 및 1N NaOH(10ml)로 희석시키고, 수성 상을 $CHCl_4$(4 x 50ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 농축시켜 화합물(0.22g, 0.88mmol)을 황색 고체로서 수득하고 이를 다음 단계에 사용한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.30(dd, 1H), 6.79(d, 1H), 6.12(bs, 2H), 4.36(AB, 2H), 3.67(m, 1H), 3.19(m, 2H), 2.43(m, 1H), 1.71(m, 1H).

F. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노-3-니트로벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

실시예 1, 파트 J에서 제조된 바와 같은 7-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-1-클로로-이소퀴놀린 하이드로클로라이드 및 7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드 대신 3-(S)-아미노-1-(4-아미노-3-니트로벤질)-피롤리딘-2-온을 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이, CH_3CN 대신 CH_2Cl_2에서 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 20% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 50% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.37(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.19(dd, 1H), 6.77(d, 1H), 6.12(bs, 2H), 5.38(bs, 1H), 4.30(AB, 2H), 3.94(s, 3H), 3.73(m, 1H), 3.18(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.05(m, 1H).

G. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1H-벤조이미다졸-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

88% HCO_2H(15ml) 중의 [1-(4-아미노-3-니트로벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드(0.38g, 0.82mmol)의 용액에 활성화 탄소 상의 촉매량의 10% 팔라듐을 가한다. 불균질한 혼합물을 H_2 70psi 하에서 파르 장치 상에서 실온하에 1시간 동안 수소화시킨다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과시키고, EtOAc로 세척한 다음, MeOH로 세척하며, 여액을 진공하에 농축시킨다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물(0.17g, 0.30mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.38(bs, 1H), 8.38(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.66(bs, 1H), 7.56(s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 4.48(AB, 2H), 4.09(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.06(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.53(m, 1H), FAB MS, $[M+H]^+$=451.

H_2O 1.2몰을 사용하여 측정한 원소 분석

계산치 : C; 51.19%, H; 4.37%, N; 9.55%

실측치 : C; 51.19%, H; 3.95%, N; 9.36%

실시예 26

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [2-(1H-벤조이미다졸-5-일에틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. Boc-L-Asp(H)-OBn

Boc-L-Asp-OBn(15g, 46.4mmol)을 THF(50ml)에 용해시키고 -10℃로 냉각시킨다. 이 용액을 N-메틸모르폴린(4.9g, 48.7mmol)으로 처리하고 5분 동안 교반한다. 이 용액에 이소부틸 클로로포르메이트(6.3g, 46.4mmol)를 적가한다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 1분 동안 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통하여 여과시킨다. 여액을 -10℃로 냉각시킨다. 이 용액에 물(50ml)에 예비용해시킨 수소화붕소 나트륨(2.63g,

70mmol)을 가한다. 생성된 용액을 2분 동안 교반한다. 이 용액을 분리용 깔대기에 따라 붓고 EtOAc(800ml)로 희석시킨다. 유기 층을 물 및 포화 NaCl로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시키며 진공하에 농축시킨다. 잔사를 -78℃에서 CH_2Cl_2(25ml) 중의 메틸 설폭사이드(7.25g, 92.8mmol) 및 옥살릴 클로라이드(30ml, 60mmol, CH_2Cl_2 중의 2M 용액)의 용액에 가한다. 이 혼합물을 -78℃에서 40분 동안 교반한 다음, 트리에틸아민(14g, 140mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온에서 30분 동안 교반한다. 용액을 20% 시트르산/물(200ml) 용액에 따라 붓는다. 생성된 혼합물을 분리용 깔대기에 따라 붓고 층을 분리시킨다. 유기 층을 물 및 포화 NaCl로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시키며 진공하에 농축시킨다. 조 잔사를 10% EtOAc/헥산 내지 30% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(12.0g, 39mmol)을 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.68(s, 1H), 7.32(m, 4H), 5.42(bs, 1H), 5.16(s, 2H), 4.62(m, 2H), 3.05(ddd, 2H), 1.40(s, 9H).

B. {1-[2-(4-니트로페닐)-에틸]-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일}-카밤산 3급-부틸 에스테르

메탄올(50ml)에 용해시킨 Boc-L-Asp(H)-OBn(3.3g, 10.7mmol)의 용액에 4Å 분자체, 4-니트로펜에틸아민 하이드로클로라이드(4.35g, 21.5mmol) 및 트리에틸아민(2.25g, 22.2mmol)을 가한다. 이 용액을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 혼합물을 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.72g, 11.5mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 이 시간 후, 1N NaOH(10ml)를 가한 다음, 물(25ml)을 가한다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 보다 작은 용적으로 진공하에 농축시킨다. 이 용액을 EtOAc(250ml)로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과시키며, 물 및 EtOAc로 세척한다. 이 용액을 분리용 깔대기에 따라 붓고 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기 층을 1N HCl, H_2O, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 NaCl로 세척한다. 유기 상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 조 잔사를 50% EtOAc/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.46g, 4.18mmol)을 담황색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.17(d, 2H), 7.39(d, 2H), 5.12(bs, 1H), 4.09(m, 1H), 3.63(m, 2H), 3.25(m, 2H), 2.99(t, 2H), 2.62(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.44(s, 9H).

C. 3-(S)-아미노-1-[2-(4-니트로페닐)-에틸]-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

출발 물질로서 {1-[2-(4-니트로페닐)-에틸]-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일}-카밤산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$/CD_3OD, 300MHz) δ 8.77(bs, 1H), 8.72(bs, 1H), 8.16(d, 2H), 7.45(d, 2H), 4.15(m, 1H), 3.59(t, 2H), 3.38(m, 2H), 2.98(t, 2H), 2.58(m, 1H), 2.37(m, 1H).

D. 2,2,2-트리플루오로-N-{1-[2-(4-니트로페닐)-에틸]-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일}-아세트아미드

7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드 대신 출발 물질로서 3-(S)-아미노-1-[2-(4-니트로페닐)-에틸]-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드 및 트리플루오로아세트산 무수물을 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이, CH_3CN 대신 CH_2Cl_2에서 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 진공하에 농축시키고 이를 다음 단계에 사용한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.17(d, 2H), 8.15(bs, 1H), 7.39(d, 2H), 4.40(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.34(m, 2H), 2.99(t, 2H), 2.68(m, 1H), 1.96(m, 1H).

E. N-{1-[2-(4-아세틸아미노-3-니트로페닐)-에틸]-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일}-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

출발 물질로서 2,2,2-트리플루오로-N-{1-[2-(4-니트로페닐)-에틸]-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일}-아세트아미드를 사용하여 실시예 25, 파트 D에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득한다. 조 중간체를 진공하에 농축시켜 N-{1-[2-(4-아세틸아미노-페닐)-에틸]-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일}-2,2,2-트리플루오로아세트아미드를 잔사(HOAc로 습윤시킴)로서 수득하고, 이를 질화 단계에 직접적으로 사용한다. 질산 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음, 18시간 동안 교반한다. 조 생성물을 25% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 50% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) 로타머 혼합물의 다수 성분에 대해; δ 10.24(s, 1H), 8.70(d, 1H), 7.98(bs, 1H), 7.40(d, 1H), 7.26(bs, 1H), 4.43(m, 1H), 3.58(m, 2H), 3.38(m, 2H), 2.94(m, 2H), 2.66(m, 1H), 2.06(s, 3H), 1.98(m, 1H).

F. 3-(S)-아미노-1-[2-(4-아미노-3-니트로페닐)-에틸]-피롤리딘-2-온

출발 물질로서 N-{1-[2-(4-아세틸아미노-3-니트로페닐)-에틸]-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일}-2,2,2-트리플루오로아세트아미드를 사용하여 실시예 25, 파트 F에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 유사한 후처리 후, 유기 상을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하고 이를 후속 단계에 사용한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.90(s, 1H), 7.25(d, 1H), 6.80(d, 1H), 6.24(bs, 1H), 3.48(m, 3H), 3.26(m,

2H), 2.77(t, 2H), 2.40(m, 1H), 2.25(bs, 3H), 1.69(m, 1H).

G. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 {1-[2-(4-아미노-3-니트로페닐)-에틸]-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

실시예 1, 파트 J에서 제조된 바와 같은 7-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-1-클로로-이소퀴놀린 하이드로클로라이드 및 7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드 대신 3-(S)-아미노-1-[2-(4-아미노-3-니트로페닐)-에틸]-피롤리딘-2-온을 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이, CH_3CN 대신 CH_2Cl_2에서 표제 화합물을 제조한다. 유사한 후처리 후, 유기 상을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하고, 이를 후속 단계에 사용한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.36(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.22(s, 1H), 7.13(dd, 1H), 6.68(d, 1H), 6.04(bs, 2H), 5.33(bs, 1H), 3.93(s, 3H), 3.68(m, 1H), 3.44(m, 2H), 3.20(m, 2H), 2.68(t, 2H), 2.49(m, 1H), 1.98(m, 1H).

H. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 {1-[2-(1H-벤조이미다졸-5-일)-에틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 {1-[1-(4-아미노-3-니트로페닐)-에틸]-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일}-아미드를 실시예 25, 파트 H에 기재된 바와 같이 표제 화합물로 전환시킨다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 60% CH_3CN/H_2O(0.1 TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.38(bs, 1H), 8.35(s, 1H), 8.13(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.55(s, 1H) 7.38(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 3.90(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.39(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.88(t, 2H), 1.94(m, 1H), 1.47(m, 1H), FAB MS. $[M+H]^+$=465.

H_2O 1.4몰로 계산한 원소 분석

계산치 : C; 51.68%, H; 4.65%, N; 9.27%

실측치 : C; 51.68%, H; 4.25%, N; 8.93%

실시예 27

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 아세틸-[2-옥소-1-(2-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일에틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. 1H-피롤로[3,2-c]피리딘

문헌[참조: Tetrahedron 1993, 2885]에 기재된 과정에 따라서 3-피콜린-N-옥사이드로부터 표제 화합물을 제조한다. 수득된 조 생성물을 EtOH에 용해시키고 탈생화 탄소를 가한다. 혼합물을 EtOH로 용출시키면서 SiO_2 겔의 큰 칼럼을 통하여 여과시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 10.92(bs, 1H), 8.98(s, 1H), 8.31(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.32(d, 1H), 6.66(d, 1H).

B. 피롤로[3,2-c]피리딘-1-일-아세트산 3급-부틸 에스테르

메틸 요오다이드 대신 3급-부틸 브로모아세테이트를 사용하여 실시예 18 및 19, 파트 A에 기재된 바와 같이 1H-피롤로[3,2-c]피리딘으로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 3% MeOH/CH_2Cl_2 내지 6% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 화합물을 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.93(s, 1H), 8.34(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.65(d, 1H), 4.75(s, 2H), 1.45(s, 9H).

C. 피롤로[3,2-c]피리딘-1-일-아세트산

0℃에서 CH_2Cl_2(10ml) 중의 피롤로[3,2-c]피리딘-1-일-아세트산 3급-부틸 에스테르(0.44g, 1.89mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(1ml)을 가한다. 15분 후, 용액을 실온으로 가온시키고 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시킨 다음, 톨루엔과 공비시켜 표제 화합물 0.5g을 잔사(과량의 TFA로 습윤시킴)로서 수득하고, 이를 후속 단계에 사용한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$+CD_3OD, 300MHz), 9.09(s, 1H), 8.34(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.08(d, 1H), 5.18(s, 2H).

D. 2-(S)-벤질옥시카보닐아미노-4-(2-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일-아세틸아미노)-부티르산 메틸 에스테르

피롤로[3,2-c]피리딘-1-일-아세트산(0.50g, 1.89mmol), 2-(S)-벤질옥시카보닐아미노-4-아미노-부티르산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트(0.93g, 2.45mmol), 4-메틸모르폴린(0.75g, 7.41mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(0.36g, 2.65mmol)를 DMF(11ml)에 용해시키고 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시킨다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(0.80g, 4.17mmol)를 상기 용액에 가한다. 빙욕을 꺼내고 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 18시간 후, 용액을 NH_4Cl의 포화 용액으로 희석시키고 EtOAc로 2회 추출시킨다. 합한 유기 층을 H_2O, 포화 $NaHCO_3$ 및 포화 NaCl로 세척한다. 유기 상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 진공하에 농축시킨다. 조 생성물을 3% MeOH/CH_2Cl_2 내지 10%

MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.33g, 0.78mmol)을 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.95(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.34(m, 3H), 7.27(m, 3H), 7.17(d, 1H), 6.73(d, 1H), 6.44(bs, 1H), 5.45(d, 1H), 4.93(s, 2H), 4.78(s, 2H), 4.08(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.67(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.03(m, 1H), 1.58(m, 1H).

E. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 아세틸-[2-옥소-1-(2-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일에틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

THF(5ml) 중의 2-(S)-벤질옥시카보닐아미노-4-(2-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일-아세틸아미노)-부티르산 메틸 에스테르(0.51g, 1.20mmol)의 용액에 디보란(5ml, 0.500mmol, THF 중의 1M 용액)을 가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축시킨다. 이 잔사를 EtOAc(10ml)에 현탁시키고, H_2O 10방울, 1N NaOH 5 방울로 처리하고, 포화 NH_4Cl 용액을 이용하여 추가로 급냉시킨다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 약 1/2 용적으로 만들고, EtOAc와 10% Na_2CO_3 용액으로 분별시킨 다음, 층을 분리한다. 수성 층을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기 상을 포화 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시킨 다음, 여과시키고 진공하에 농축시킨다. 수득된 조 생성물을 2% MeOH/CH_2Cl_2 내지 10% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 칼럼 크로마토그래피하여 부분적으로 정제하여 [2-옥소-1-(2-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일-에틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 벤질 에스테르를 수득한다. FAB MS, $[M+H]^+$=379. MeOH(10ml) 및 AcOH(3ml) 중의 상기 조 [2-옥소-1-(2-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일-에틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 벤질 에스테르의 용액에 활성화 탄소 상의 촉매량의 10% 팔라듐을 가한다. 뷸균질한 혼합물을 실온에서 H_2 발룬 하에 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과시키고 MeOH(3 x)로 세척한다. 조 생성물을 진공하에 농축시킨 다음, 톨루엔과 공비처리하여 3-(S)-아미노-1-(2-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일-에틸)-피롤리딘-2-온 아세테이트를 잔사(과량의 HOAc로 습윤시킴)로서 수득한다. FAB MS, $[M+H]^+$=245. 실시예 1, 파트 J에서 제조된 바와 같은 7-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-1-클로로-이소퀴놀린 하이드로클로라이드 및 7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드 대신 상기 3-(S)-아미노-1-(2-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일-에틸)-피롤리딘-2-온 아세테이트를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이, CH_3CN 대신 CH_2Cl_2에서 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 3% MeOH/CH_2Cl_2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피하여 부분적으로 정제한다. 수득된 잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1 TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 추가로 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.24(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.48(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.08(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.98(s, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.61(s, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.03(d, 1H), 4.87(m, 1H), 4.56(m, 2H), 3.90(s, 2H), 3.63(m, 2H) 3.30(m, 2H), 2.27(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.04(m, 1H), FAB MS, $[M+H]^+$=507.

실시예 28

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드 트리플루오로아세테이트

A. 6-메틸-3H-퀴나졸린-4-온

수소화나트륨(2.6g, 65mmol, 60% 광유 분산액)을 0℃에서 디옥산(100ml)에 가한다. 이 용액에 2-아미노-5-메틸 벤조산(7.6g, 50mmol)을 가한 다음, [3-(디메틸아미노)-2-아조프로프-2-엔-1-일리덴] 디메틸 암모늄 클로라이드(9.9g, 60mmol)를 가한다. 첨가 후, 용액을 환류 가열한다. 환류를 16시간 동안 지속시킨다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 메탄올(3ml)을 가한 다음, AcOH(10ml)를 가한다. 이어서, 상기 용액을 3시간 동안 환류시킨다. 이 용액을 주위 온도로 냉각시킨다. 용액을 농축시킨다. 생성된 고체를 물(60ml)로 희석시킨다. 생성된 용액의 pH를 7로 조정한다. 용액을 여과시킨다. 생성된 고체를 진공하에 건조시켜 표제 화합물(6.0g, 38mmol)을 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.03(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.57(m, 2H), 2.41(s, 3H), EI MS, $[M+H]^+$=507.

B. 4-클로로-6-메틸-퀴나졸린

6-메틸-3H-퀴나졸린-4-온(1.1g, 6.9mmol)을 톨루엔(70ml)에 용해시킨다. 이 용액에 트리에틸 아민(1.82g, 18mmol) 및 P(O)Cl_3(1.06g, 6.9mmol)을 가한다. 이 용액을 환류 가열한다. 3시간 후, 용액을 물(100ml)에 따라 붓는다. 이 용액을 EtOAc(200ml)로 희석시킨다. 층을 분리시킨다. 유기 층을 물, 포화 $NaHCO_3$(수성) 및 포화 NaCl(수성)으로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 표제 화합물을 오일(0.75g, 4.2mmol)로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.98(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.82(d, 1H), 2.62(s, 3H).

C. 6-브로모메틸-4-클로로-퀴나졸린

1-클로로-7-메틸이소퀴놀린을 4-클로로-6-메틸-퀴나졸린으로 대체하면서 실시예 1, 파트 F에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 5% EtOAc/헥산 내지 10% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.08(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.00(dd, 2H), 4.68(s, 2H).

D. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-아미드

0℃에서 트리플루오로아세트산/CH_2Cl_2(20ml)의 용액에 실시예 1, 파트 G에 기재된 바와 같이 제조된 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.4g, 2mmol)를 가한다. 생성된 용액을 주위 온도로 가온시키고 12시간 동안 교반한다. 이 용액을 농축시킨다. 생성된 오일을 톨루엔으로부터 재농축시킨다. 이어서, 이 오일을 CH_3CN(6ml)에 용해시킨다. 이 용액에 CH_2Cl_2(6ml)을 가한다. 생성된 용액을 0℃로 냉각시키고 트리에틸 아민(0.67g, 6.6mmol)을 가한 다음, 실시예 1, 파트 J에 기재된 바와 같이 제조된 7-메톡시나프탈렌 설포닐 클로라이드(0.64g, 2.5mmol)를 가한다. 이 용액을 6시간 동안 교반한다. 이 시간 후, 용액을 농축시킨다. 생성된 조 고체를 EtOAc로 연마한다. 이어서, 조 고체를 2.5% MeOH/CH_2Cl_2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피하여 추가로 정제하여 표제 화합물(0.40g, 1.25mmol)을 백색 발포체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.35(s, 1H), 7.88((d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.28(m, 2H), 5.65(bs, 1H), 5.34(bs, 1H), 3.94(s, 3H), 3.67(m, 1H), 3.32(m, 2H), 2.62(m, 1H), 2.21(m, 1H).

E. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 메틸-(2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-아미드

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-아미드를 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-아미드로 대체하면서 실시예 6, 파트 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 40% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 60% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.39(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.76(m, 2H), 7.28(m, 2H), 6.42(bs, 1H), 4.82(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.32(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.31(m, 1H), 2.05(m, 1H).

F. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-클로로-퀴나졸린-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드

0℃에서 THF(7ml) 중의 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 메틸-(2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-아미드(0.35g, 1.04mmol)의 용액에 $LiN(SiMe_3)_2$(1ml, 1mmol, THF 중의 1M 용액)를 가한다. 이 용액을 0℃에서 40분 동안 교반한다. 이 시간 후, 6-브로모메틸-4-클로로-퀴나졸린(0.24g, 0.94mmol)을 가한다. 생성된 용액을 4시간 동안 교반한다. 포화 NH_4Cl 용액을 가함으로써 반응물을 급냉시킨다. 용액을 EtOAc 및 물로 희석시킨다. 층을 분리시킨다. 유기 층을 물 및 염수로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 조 생성물을 20% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 40% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.25g, 0.49mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.03(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.89(d, 1H), 7.81(m, 3H), 7.28(m, 2H), 5.00(m, 1H), 4.75(AB, 1H), 4.50(AB, 1H), 3.92(s, 3H), 3.22(m, 2H), 2.87(s, 3H), 2.38(m, 1H), 2.03(m, 1H), FAB MS, $[M+H]^+$=511

G. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드 트리플루오로아세테이트

EtOH(10ml)에 현탁시킨 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-클로로-퀴나졸린-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드(0.05g, 0.1mmol)에 트리에틸아민(0.02g, 0.2mmol) 및 암모늄 아세테이트(0.08g, 1mmol)를 가한다. 반응물을 80℃로 가열한다. 용액을 농축시킨다. 잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1 TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결건조시켜 표제 화합물(0.03g, 0.050mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.78(bs, 2H), 8.78(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.68(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.32(dd, 1H), 4.93(m, 1H), 4.50(AB, 2H), 3.82(s, 3H), 3.15(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.02(m, 1H), 1.78(m, 1H), FAB MS, $[M+H]^+$=492

실시예 29

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. 2-아미노-5-메틸티오펜-3-카복실산 메틸 에스테르

DMF(25ml) 중의 메틸 시아노아세테이트(19.8g, 200mmol)의 용액에 트리에틸 아민(10.9g, 108mmol)을 가한다. 이 용액에 황(6.4g, 200mmol)을 가한다. 이 용액을 60℃로 가열한다. 20분에 걸쳐, 프로피온알데히드(11.6g, 200mmol)를 적가한다. 첨가 후, 용액을 1시간에 걸쳐 주위 온도로 냉각시킨다. 용액을 16시간 동안 교반한다. 반응물을 물(300ml)에 따라 붓는다. 생성된 용액을 Et_2O(2 x 200ml)로 추출한다. 합한 Et_2O 추출물을 물 및 포화 NaCl(수성)으로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 생성된 조 생성물을 MeOH/CH_2Cl_2로부터 재결정화하여 표제 화합물(13.7g, 80mmol)을 황색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ6.58(s, 1H), 5.78(bs, 2H), 3.78(s, 3H), 2.28(s, 3H).

B. 2-아미노-5-메틸티오펜-3-카복실산

MeOH/H_2O/THF(400ml, 1:1:1) 중의 2-아미노-5-메틸티오펜-3-카복실산 메틸 에스테르(13.7g, 80mmol)의 용액에 LiOH·H_2O(16g, 400mmol)을 가한다. 이 용액을 50℃로 가열한다. 4시간 후, 용액을 농축시킨다. 생성된 잔사를 물에 용해시킨다. 용액의 pH를 1N HCl를 사용하여 5 내지 6으로 조정한다. 침전물을 여과시켜 수집하고, 소량의 물로 세척하며 진공하에 건조시킨다. 표제 화합물(12g, 76mmol)을 황색 고체로서 수득한다.

EI MS, $[M]^+$=157.

C. 6-메틸-티에노[2,3-d]피리딘-4-올

2-아미노-5-메틸 벤조산을 2-아미노-5-메틸티오펜-3-카복실산으로 대체하면서 실시예 28, 파트 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 2% MeOH/CH_2Cl_2 내지 6% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 제공한다.

EI MS, $[M]^+$=165.

D. 4-클로로-6-메틸-티에노[2,3-d]피리미딘

6-메틸-3H-퀴나졸린-4-온을 6-메틸-티에노[2,3-d]피리미딘-4-올로 대체하면서 실시예 28, 파트 B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 내지 5% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.84(s, 1H), 7.42(s, 1H), 2.68(s, 3H).

E. 6-브로모메틸-4-클로로-티에노[2,3-d]피리미딘

1-클로로-7-메틸이소퀴놀린을 4-클로로-6-메틸-티에노[2,3-d]피리미딘으로 대체하면서 실시예 1, 파트 F에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 70% CH_2Cl_2/헥산 내지 100% CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.84(s, 1H), 7.42(s, 1H), 4.72(s, 2H).

F. [1-(4-클로로-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르

7-브로모메틸-1-클로로이소퀴놀린을 6-브로모메틸-4-클로로-티에노[2,3-d]피리미딘으로 대체하면서 실시예 1, 파트 H에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 20% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 30% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz)δ8.80(s, 1H), 7.31(s, 1H), 5.15(bs, 1H), 4.75(AB, 2H), 4.18(m, 1H), 3.36(m, 2H), 2.62(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.42(s, 9H).

G. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산
[1-(4-클로로-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드

[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르를 [1-(4-클로로-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르로 대체하면서 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 직접적으로 취한다. 조 생성물을 30% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 40% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.80(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.76(m, 2H), 7.24(m, 3H), 5.51(bs, 1H), 4.68(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.78(m, 1H), 3.32(m, 2H), 2.62(m, 1H), 2.12(m, 1H).

H. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산
[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-클로로-퀴나졸린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드를 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-클로로-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드로 대체하면서 실시예 28, 파트 G에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1 TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.33(m, 2H), 8.21(d, 1H), 8.02(m, 2H), 7.91(d. 1H), 7.70(dd. 1H), 7.52(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.30(dd, 1H), 4.58(AB, 2H), 4.05(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.17(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.55(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=484.

실시예 30

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [2-(6-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. 4-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘

6-메틸-3H-퀴나졸린-4-온을 7-메틸-티에노[2,3-d]피리미딘-4-올로 대체하면서 실시예 28, 파트 B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 내지 10% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.02(s, 1H), 7.68(s, 1H), 2.51(s, 3H).

B. 7-브로모메틸-4-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘

1-클로로-7-메틸이소퀴놀린을 4-클로로-7-메틸-티에노[3,2-d]피리미딘으로 대체하면서 실시예 1, 파트 F에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 5% EtOAc/헥산 내지 10% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.04(s, 1H), 8.08(s, 1H), 4.77(s, 2H).

C. [1-(4-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르

7-브로모메틸-1-클로로이소퀴놀린을 7-브로모메틸-4-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘으로 대체하면서 실시예 1, 파트 H에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 20% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 30% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.95(s, 1H), 8.06(s, 1H), 5.18(bs, 1H), 4.76(AB, 2H), 4.13(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.37(m, 1H), 2.64(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.42(s, 9H).

D. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드

[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르를 [1-(4-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르로 대체하면서 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 직접적으로 취한다. 조 생성물을 30% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 40% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.92(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.74(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.19(d, 1H), 5.64(bs, 1H), 4.71(AB, 2H), 3.93(s, 3H), 3.72(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.32(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.05(m, 1H).

E. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산
[2-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-클로로-퀴나졸린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드를 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드로 대체하면서 실시예 28, 파트 G에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1 TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-D_6, 300MHz) δ 8.55(s, 1H), 8.35(bs, 3H), 8.14(d, 1H), 8.00(m, 2H), 7.93(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.52(s, 1H), 7.32(dd, 1H), 4.49(AB, 2H), 4.09(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.18(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.54(m, 1H). FAB MS. $[M+H]^+$=483.

H_2O 1.5몰로 계산한 원소 분석

계산치 : C; 44.75%, H; 3.83%, N; 10.44%

실측치 : C; 44.75%, H; 3.77%, N; 11.12%

실시예 31

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(7-아미노-티에노[2,3-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. 3-브로모메틸-7-클로로-티에노[2,3-c]피리딘

1-클로로-7-메틸이소퀴놀린을 7-클로로-3-메틸-티에노[2,3-c]피리미딘으로 대체하면서 실시예 1, 파트 F에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 5% EtOAc/헥산 내지 10% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.38(d, 1H), 7.73(s, 1H), 7.71(d, 1H), 4.72(s, 2H).

B. [1-(7-클로로-티에노[2,3-c]피리딘-3-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르

7-브로모메틸-1-클로로이소퀴놀린을 3-브로모메틸-7-클로로-티에노[2,3-c]피리딘으로 대체하면서 실시예

1, 파트 H에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 20% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 40% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.28(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.64(s, 1H), 5.18(bs, 1H), 4.68(AB, 2H), 4.17(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.54(m, 1H), 1.86(m, 1H), 1.42(s, 9H).

C. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(7-클로로-티에노[2,3-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드

[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르를 [1-(7-클로로-티에노[2,3-c]피리딘-3-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르로 대체하면서 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 직접적으로 취한다. 조 생성물을 30% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 40% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.33(s, 1H), 8.30(d, 1H), 8.16(d, 1H), 8.07(s, 1H), 7.99(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 4.58(AB, 2H), 4.08(m, 1H), 3.88(s, 2H), 1.89(m, 1H), 1.48(m, 1H).

D. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(7-아미노-티에노[2,3-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-클로로-퀴나졸린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드를 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(7-클로로-티에노[2,3-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드로 대체하면서 실시예 28, 파트 G에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1 TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.90(bs, 3H), 8.34(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.34(m, 3H), 7.23(dd, 1H), 4.64(AB, 2H), 4.08(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.09(m, 2H), 2.11(m, 1H), 1.60(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=483.

실시예 32

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(7-하이드록시-티에노[2,3-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(7-하이드록시-티에노[2,3-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-클로로-퀴나졸린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-메틸아미드를 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(7-클로로-티에노[2,3-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드로 대체하면서 실시예 28, 파트 G에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1 TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.36(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.52(s, 1H), 7.28(m, 3H), 6.62(d, 1H), 4.42(AB, 2H), 4.00(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.04(m, 2H), 1.89(m, 1H), 1.44(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=484.

실시예 33

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. 3-(5-메틸-티오펜-2-일)-아크릴산 메틸 에스테르

CH_2Cl_2(100ml) 중의 5-메틸-티오펜-2-카복스알데히드(5g, 40mmol)에 메틸 (트리페닐포스포르아닐리덴) 아세테이트(13.3g, 40mmol)을 가한다. 이 용액을 72시간 동안 교반한다. 이 시간 후, 용액을 농축시킨다. 잔사를 Et_2O에서 슬러리화시킨다. 이 용액을 셀라이트 상을 통하여 여과시킨다. 수집된 액체를 농축시킨다. 잔사를 50% EtOAc/헥산 내지 60% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.5g, 25mmol)을 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.69(d. 1H), 7.04(d, 1H), 6.71(d,1H), 6.11(d, 1H), 3.79(s, 3H), 2.49(s, 3H).

B. 3-(5-메틸-티오펜-2-일)-아크릴산

2-아미노-5-메틸티오펜-3-카복실산 메틸 에스테르를 3-(5-메틸-티오펜-2-일)-아크릴산 메틸 에스테르로 대체하면서 실시예 29, 파트 B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 여과시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.58(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.82(d, 1H), 5.98(d, 1H), 2.46(s, 3H).

C. 2-메틸-5H-티에노[3,2-c]피리딘-4-온

3-p-톨릴-아크릴산을 3-(5-메틸-티오펜-2-일)-아크릴산으로 대체하면서 실시예 1, 파트 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 이어서, 생성물을 실시에 1, 파트 B, C 및 D에 기재된 바와 같이 처리한다. 조 생성물을 1% MeOH/CH_2Cl_2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz)δ11.72(bs, 1H), 7.31(s, 1H), 7.18(d. 1H), 6.68(d, 1H), 2.58(s, 3H). EI MS, $[M]^+$=165.

D. 4-클로로-2-메틸-티에노[3,2-c]피리딘

7-메틸-2H-이소퀴놀린-1-온을 2-메틸-5H-티에노[3,2-c]피리딘-4-온으로 대체하면서 실시예 1, 파트 E에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 70% CH_2Cl_2/헥산 내지 100% CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.13(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.16(d, 1H), 2.61(s, 3H).

E. 2-브로모메틸-4-클로로-티에노[3,2-c]피리딘

1-클로로-7-메틸이소퀴놀린을 4-클로로-2-메틸-티에노[3,2-c]피리딘으로 대체하면서 실시예 1, 파트 F에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 5% EtOAc/헥산 내지 10% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.21(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.49(s, 1H), 4.80(s, 2H).

F. [1-(4-클로로-티에노[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르

7-브로모메틸-1-클로로이소퀴놀린을 2-브로모메틸-4-클로로-티에노[3,2-c]피리딘으로 대체하면서 실시예 1, 파트 H에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 20% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 30% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.22(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.39(s, 1H), 5.13(bs, 1H), 4.78(AB, 2H), 4.21(m, 1H), 3.33(m, 2H), 2.62(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.42(s, 9H).

G. 3-(S)-아미노-1-(4-클로로-티에노[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르를 [1-(4-클로로-티에노[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르으로 대체하면서 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.50(bs, 3H), 8.22(d, 1H), 8.60(d, 1H), 7.51(s, 1H), 4.81(AB, 2H), 4.04(m, 2H), 3.32(m, 2H), 2.31(m, 1H), 1.96(m, 1H).

H. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-클로로-티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드

3-(S)-아미노-[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 3-아미노-1-(4-클로로-티에노[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-2-온으로 대체하면서 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.36(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.18(d, 1H), 8.02(m, 2H), 7.91(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.42(s, 1H), 7.29(dd, 1H), 4.66(AB, 2H), 4.10(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.14(m, 2H), 1.97(m, 1H), 1.58(m, 1H).

I. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-클로로-티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드로 대체하면서 실시예 1, 파트 L에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 이어서, 생성물을 실시예 1, 파트 M에 기재된 바와 같이 처리한다. 잔사를 10% CH_3CN/H_20(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_20(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.58(bs, 3H), 8.32(s, 1H), 8.26(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.69(m, 2H), 7.49(dd, 1H), 7.28(dd, 1H), 4.62(AB, 2H), 4.02(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.13(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.58(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=483

실시예 34

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-하이드록시-티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-하이드록시-티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-클로로-티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드로 대체하면서 실시예 1, 파트 L에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 이어서, 생성물을 실시예 1, 파트 M에 기재된 바와 같이 처리한다. 잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 11.32(bs, 1H), 8.33(s, 1H), 8.20(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.46(s, 1H), 7.30(m, 2H), 7.19(m, 1H), 6.71(d, 1H), 4.52(AB, 2H), 4.06(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.10(m, 2H), 1.90(m, 1H), 1.50(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=484.

실시예 35

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. 벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-클로로-티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드

3-(S)-아미노-1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 3-아미노-1-(4-클로로-티에노[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-2-온으로 대체하고 7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드를 벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드로 대체하면서 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.21(d, 1H), 7.96(s, 1H), 7.90(m, 2H), 7.64(d, 1H), 7.49(m, 2H), 7.39(s, 1H), 5.58(bs, 1H), 4.76(s, 2H), 3.97(m, 1H), 3.38(m, 2H), 2.68(m, 1H), 2.18(m, 1H).

C. 벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드로 대체하면서 실시예 1, 파트 L에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 실시예 1, 파트 M에 기재된 바와 같이 처리한다. 잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.70(d, 1H), 8.55(bs, 2H), 8.07(m, 3H), 7.78(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.49(m, 3H), 4.66(AB, 2H), 4.16(m, 1H), 3.24(m, 2H), 2.12(m, 1H), 1.72(m, 1H). FAB MS. $[M+H]^+$=459.

실시예 36

5-피리딘-4-일-티오펜-2-설폰산-[1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. 4-티오펜-2-일-피리딘

2-브로모티오펜(7.6ml, 78.5mmol)을 응축기, 차단기 및 마그네슘(2g, 82.3mmol)이 장착되고 화염 및 진공 건조된, 디에틸 에테르(70ml) 중의 3목 환저 플라스크에 적가한다. 생성된 회색 용액을 환류하에 1.5시간 동안 교반한다. 그 동안, 4-브로모피리딘 하이드로클로라이드를 다음 방식으로 유리 염기로 전환시킨다: 4-브로모피리딘 하이드로클로라이드(15.3g, 78.7mmol)를 물(100ml)에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시킨다. pH가 약 5.6이 될때까지 1N NaOH(약 100ml) 1당량을 적가한다. 빙냉된 수성 용액을 헥산(3 x 150ml)으로 추출하고 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시킨 다음, 여과시킨다. 헥산을 빙욕에서 냉각시키면서 진공(11mmHg)하에 제거하여 약 30ml의 용적이 되게 한다. 생성된 무색의 청정한 용액을 N_2 하에 THF(150ml)로 희석시킨다. 이어서, 그리나드 시약을 실온으로 냉각시키고 캐뉼라를 통하여 THF 중의 $NiCl_2$dppp(0.54g, 1mmol) 및 4-브로모피리딘의 용액에 가한다. 생성된 진한 용액을 밤새 환류시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액에 따라 붓고 디에틸 에테르(3 x 200ml)로 추출시킨다. 합한 에테르성 층을 2N HCl(300ml)로 산성화시키고 수성 층을 디에틸 에테르로 세척한다. 이어서, 수성 층을 빙욕에서 냉각시키고 중탄산나트륨으로 중화시킨다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3 x 200ml)로 추출시키고 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키며, 여과 농축시켜 갈색 고체를 수득한다. 조 고체를 뜨거운 헥산에 흡수시키고 황색 용액을 불용성 검정색 고체로부터 분리시킨다. 이러한 헥산 용액을 농축시키고 상기 과정을 반복한다. 이러한 헥산 용액을 냉각시키면, 황색 고체 침전물이 형성된다. 이러한 황색 고체를 수집하여 표제 화합물(8.99g, 55.8mmol)을 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz)δ8.60(d, 2H), 7.51(m, 1H), 7.49(d, 2H), 7.42(dd, 1H), 7.14(dd, 1H), EI MS,

$[M]^+$=161.

B. 5-피리딘-4-일-티오펜-2-설포닐 클로라이드

-78℃에서 THF(137ml) 중의 4-티오펜-2-일-피리딘(3.33g, 20.7mmol)의 용액에 n-BuLi(헥산 중의 2.5M 용액 8.7ml, 21.7mmol)를 가한다. 15분 동안 교반시킨 후, SO_2 기체를 30분 동안 상기 용액을 통하여 버블링시킨다. 이어서, 이 용액을 실온으로 가온시키고 밤새 교반한다. 이 용액을 건조 농축시키고 생성된 고체를 헥산(100ml)에 현탁시킨다. 빙냉된 용액에 설푸릴 클로라이드(1.7ml, 21.7mmol)를 가한다. 빙욕을 꺼내고 현탁액을 2시간 동안 교반한다. 이어서, 혼합물을 건조 농축시키고 에틸 아세테이트로 희석시키며, 포화 $NaHCO_3$(수성), 물 및 염수로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시켜 표제 생성물(3.39g, 13.1mmol)로서 황색 고체를 수득하고, 이를 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.75(d, 2H), 8.60(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.51(d, 2H), EI,$[M]^+$=259. 261, CI 패턴.

C. 5-피리딘-4-일-티오펜-2-설폰산-[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

5-피리딘-4-일-티오펜-2-설포닐 클로라이드를 피리딘(2ml) 중의 3-(S)-아미노-1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(0.12g, 0.38mmol)의 용액에 가한다. 생성된 혼합물을 밤새 교반한 다음, 건조 농축시킨다. 잔사를 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시켜 조 고체 105mg을 수득한다. 조 생성물을 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물(0.026g, 0.052mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.67(d, 2H), 8.30(d, 1H), 8.14(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.57-7.61(m, 2H), 7.48-7.46(m, 3H), 5.60(bs, 1H), 4.67(AB, 2H), 3.98(m, 1H), 3.29(m, 2H), 2.68(m, 1H), 2.15(m, 1H). APCI MS, $[M+H]^+$=499, 501. CI 패턴.

D. 5-피리딘-4-일-티오펜-2-설폰산-[1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

암모늄 아세테이트(0.12g, 1.56mmol), 페놀(0.049g, 0.52mmol) 및 5-피리딘-4-일-티오펜-2-설폰산-[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드(0.026g, 0.052mmol)을 6시간 동안 90℃로 가열한 다음, 실온으로 냉각시킨다. 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1 TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물(0.005g, 0.007mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 13.0(bs, 1H), 9.0(bs, 1H), 8.60-8.70(m, 3H), 8.29(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.71-7.80(m, 4H), 7.66(d, 1H), 7.23(d, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=480.

실시예 37

5-피리딘-3-일-티오펜-2-설폰산-[1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. 3-티오펜-2-일-피리딘

4-브로모피리딘 하이드로클로라이드 대신 3-브로모피리딘을 사용하여 실시예 36, 파트 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.89(dd, 1H), 8.52(dd, 1H), 7.87(ddd, 1H), 7.38(s, 1H), 7.36(d, 1H), 7.31(m, 1H), 7.12(dd, 1H). EI, $[M]^+$=161

B. 5-피리딘-3-일-티오펜-2-설포닐 클로라이드

4-티오펜-2-일-피리딘 대신 3-티오펜-2-일 피리딘으르 사용하여 실시예 36, 파트 B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.95(bs, 1H), 8.70(bs, 1H), 7.95(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.45(bs, 1H), 7.44(d, 1H). EI, $[M]^+$=259, 261, CI 패턴.

C. 5-피리딘-3-일-티오펜-2-설폰산-[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

트리에틸아민(0.35ml, 2.5mmol)을 CH_3CN(5ml) 중의 5-피리딘-3-일-티오펜-2-설포닐 클로라이드(0.22g, 0.85mmol) 및 3-(S)-아미노-1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(0.22g, 0.71mmol)의 용액에 적가한다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 건조 농축시킨다. 잔사를 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨 후, 1% MeOH/CH_2Cl_2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(0.23g, 0.45mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.89(d, 1H), 8.63(dd, 1H), 8.30(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.82-7.89(m, 2H), 7.70(d, 1H), 7.57-7.68(m, 2H), 7.33-7.40(m, 2H), 5.45(d, 1H), 4.67(AB, 2H), 3.95(m, 1H), 3.28(m,

2H), 2.75(m, 1H), 2.10(m, 1H), 이온 분무 MS, $[M+H]^+$=499, 501, Cl 패턴.

D. 5-피리딘-3-일-티오펜-2-설폰산-[1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

5-피리딘-4-일-티오펜-2-설폰산-[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 대신 5-피리딘-3-일-티오펜-2-설폰산-[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 사용하여 실시예 36, 파트 D에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고 100℃에서 밤새 가열한다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 12.95(bs, 1H), 8.90-9.05(m, 2H), 8.55-8.65(m, 2H), 8.31(s, 1H), 8.17(m, 1H), 8.96(d, 1H), 8.82(d, 1H), 7.70-7.72(m, 2H), 7.65(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 4.60 (AB, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.78 (m, 1H).

FAB MS. $[M+H]^+$=480.

실시예 38

벤조티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

A. 4-클로로-6-메틸퀴놀린

20ml 옥시염화인 중의 6-메틸-(1H)-퀴놀린-4-온(1.57g, 9.7mmol)을 4시간 동안 110℃로 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 빙수(약 200ml)로 희석시키고 10N NaOH를 서서히 가함으로써 pH를 약 10으로 조정한다. 수용액을 메틸렌 클로라이드(4 x 250ml)로 추출하고 합한 유기 층을 염수로 세척하며, Na_2SO_4로 건조시키며, 여과 농축시킨다. 조 잔사를 33% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔을 통하여 여과시켜 생성물(1.05g, 5.9mmol)을 황색 고체로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.69 (d, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 2.58 (s, 3H).

EI MS. $[M]^+$=177, 179, Cl 패턴.

B. 6-브로모메틸-4-클로로퀴놀린

N-브로모석신이미드(1.1g, 6.19mmol) 및 70% 벤조일 퍼옥사이드(0.215g, 0.62mmol)을 35ml 사염화탄소 중의 4-클로로-6-메틸퀴놀린(1.05g, 5.93mmol)의 용액에 가한다. 생성된 혼합물을 밤새 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고 메틸렌 클로라이드로 희석시키다. 유기 층을 1N NaOH로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키며, 여과 농축시킨다. 잔사를 33% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(0.915g, 3.57mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.73 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.67 (s, 2H).

이온 분무, $[M+H]^+$=256, 258, 260 Cl Br 패턴.

C. 3-(S)-아미노-1-(4-클로로퀴놀린-6-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

수소화나트륨(0.096g, 2.4mmol, 60중량%)을 0℃에서 THF 15ml 중의 [2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.4g, 2mmol)의 용액에 가한다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, THF 15ml 중의 6-브로모메틸-4-클로로퀴놀린(0.513g, 2mmol)의 용액을 서서히 가한다. 생성된 용액을 4시간에 걸쳐 실온으로 가온시킨다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 급냉시키고 EtOAc로 희석시킨다. 유기 층을 분리시키고, 염수로 세척하며, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트(50ml)에 용해시키고, 0℃에서 HCl 기체로 포화시킨다. 용액을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 용액을 실온으로 가온시킨다. 실온에서 4시간 후, 침전되는 고체를 수집하고, 에테르로 세척하여 표제 화합물(0.445g, 1.43mmol)을 담황색 고체로서 수득한다.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.05 (d, 1H), 8.78 (bs, 3H), 8.27 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 4.67(AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

이온 분무 MS, $[M+H]^+$=276, 278.

D. 벤조티오펜-2-설폰산-[1-(4-클로로퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

3-(S)-아미노-1-(4-클로로퀴놀린-6-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(0.12g, 0.38mmol)을 CH_3CN 15ml에 현탁시킨다. 이 용액에 트리에틸아민(110ml, 0.79mmol)을 가한 다음, 벤조티오펜-2-설포닐 클로라이드(0.094g, 0.40mmol)을 가한다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 수성 후처리한 후, 건조 농축시킨다. 조 생성물을 2 내지 10% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.11g, 0.23mmol)을 회백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.77 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 6.01 (bs, 1H), 4.67 (AB, 2H), 4.03 (t, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.65 (m,

1H), 2.16 (m, 1H).

FAB MS. $[M+H]^+$=472, 474, Cl 패턴.

E. 벤조티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

벤조티오펜-2-설폰산-[1-(4-클로로퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드(0.11g, 0.23mmol)를 앞서 기재된 바와 같이 110℃에서 페놀(1g) 및 암모늄 아세테이트(0.22g, 2.8mmol)로 처리한다. 5시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 메틸렌 클로라이드 100ml로 희석시킨다. 유기 용액을 1N NaOH(2X) 및 식염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키며, 여과 농축시킨다. 잔사를 30분에 걸쳐 수중 10 내지 100% CH_3CN/0.1% TFA의 구배로 용출시키면서 HPLC에 의해 정제한다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(0.02g, 0.044mmol)를 수득한다.

^1H NMR (CD_3OD, 300MHz) δ 8.25 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.80 (AB, 2H), 7.48 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.89 (m, 1H).

이온 분무, $[M+H]^+$=453.

실시예 39

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. 1-페녹시-6-브로모메틸-이소퀴놀린

7-메틸-2H-이소퀴놀린-1-온을 6-메틸-2H-이소퀴놀린-1-온으로 대체하면서 실시예 1, 파트 E에 기재된 바와 같이 제조된 1-클로로-6-메틸-이소퀴놀린(2.28g, 13.3mmol)에 페놀 20g을 가한다. 이 용액을 80℃로 가열하고 KOH(3.73g, 66.4mmol)을 가한다. 첨가 후, 용액을 교반시키고 140℃로 가열한다. 24시간 후, 용액을 주위 온도로 냉각시키고 CH_2Cl_2에 용해시킨다. 유기 용액을 H_2O로 세척한다. 유기 층을 1N NaOH 및 포화 NaCl로 세척하고, 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키며, 여과 농축시킨다. 생성된 잔사를 CCL_4 50ml에 용해시키고, 생성된 용액에 NBS(2.01g, 11.27mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(0.6g, 1.73mmol)를 가한다. 이 용액을 환류 가열한다. 16시간 후, 이 용액을 CH_2Cl_2로 희석시킨다. 유기 층을 10% Na_2CO_3 및 포화 NaCl로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 잔사를 5% EtOAc/헥산 및 10% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. MS, [M]=313, 315, Br 패턴.

B. [1-(1-클로로-이소퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3(S)-일]-카밤산 벤질 에스테르

0℃에서 10:1 THF:DMF 6ml 중의 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 벤질 에스테르(0.15g, 0.64mmol)의 용액에 60% NaH 분산액(0.03g, 0.71mmol)을 가한 다음, 1-페녹시-6-브로모메틸-이소퀴놀린(0.2g, 0.64mmol)을 가한다. 16시간 후, 이 용액을 포화 NH_4Cl 10ml로 처리한다. 이 용액을 CH_2Cl_2로 희석시킨다. 유기 층을 H_2O 및 포화 NaCl로 세척한다. 생성물을 NH_4OAc 5g에 현탁시키고 120℃로 가열한다. 36시간 후, 이 용액을 주위 온도로 냉각시킨다. 이 용액을 H_2O 및 CH_2Cl_2로 희석시킨다. 유기 층을 H_2O 및 포화 NaCl로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 잔사를 5% MeOH/CH_2Cl_2 내지 10% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(0.043g, 0.11mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.41 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.32 (m, 4H), 7.22 (m, 5H), 5.40 (bs, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.64 (AB, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.92 (m, 1H).

FAB MS. $[M+H]^+$=391.

C. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

MeOH 4ml 중의 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3(S)-일]-카밤산 벤질 에스테르의 용액에 10중량% Pd/C(0.02g)을 가한다. 반응물 위의 대기를 수소로 대체한다. 16시간 후, 이 용액을 셀라이트를 통하여 여과시키고 셀라이트를 MeOH로 세척한다. 수집된 용액을 농축시킨다. 생성된 잔사를 CH_2Cl_2:EtOH(2:1) 3ml에 용해시킨다. 이 용액에 Et_3N(0.01g, 0.11mmol) 및 6-클로로-벤조[b]티오펜 설포닐 클로라이드(0.03g, 0.11mmol)을 가한다. 4시간 후, 용액을 농축시킨다. 잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1 TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.95 (bs, 3H), 8.71 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.52 (AB, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.67 (m, 1H).

FAB MS, $[M+H]^+$=487, 489, Cl 패턴.

실시예 40

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [2-옥소-1-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. [1-(1-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]카밤산 3급 부틸 에스테르

AcOH:MeOH(1:1) 50ml 중의 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.48g, 1.28mmol)의 용액에 5중량% Pd/C(0.1g)을 가한다. 반응물 위의 대기를 수소로 대체한다. 16시간 후, 이 용액을 셀라이트를 통하여 여과시키고 셀라이트를 MeOH로 세척한다. 유기 용액을 농축시켜 생성물을 백색 발포체로서 수득한다. MS, $[M+H]^+$=346.

B. 7-(3-3급-부톡시카보닐아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 벤질 에스테르

CH_2Cl_2 50ml 중의 [1-(1-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]카밤산 3급 부틸 에스테르(0.54g, 1.58mmol)의 용액에 트리에틸 아민(0.66ml, 4.73mmol) 및 벤질 클로로포르메이트(0.39ml, 1.89mmol)를 가한다. 이 용액을 16시간 동안 교반한다. 이 시간 후, 용액을 CH_2Cl_2로 희석시킨다. 유기 용액을 H_2O 및 포화 NaCl로 세척한다. 잔사를 20% EtOAc/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.35 (m, 5H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.18 (dd, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

FAB MS, $[M+H]^+$=480.

C. 7-[3-(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일메틸]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 벤질 에스테르

CH_2Cl_2 8ml 중의 7-(3-3급-부톡시카보닐아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 벤질 에스테르(0.347g, 0.72mmol)의 용액에 TFA 2ml를 가한다. 4시간 후, 용액을 농축시킨다. 잔사를 CH_2Cl_2 및 Et_3N(0.30ml, 2.17mmol)에 용해시키고 6-클로로 벤조[b]티오펜 설포닐 클로라이드(0.23g, 0.87mmol)를 가한다. 16시간 후, 용액을 농축시킨다. 잔사를 10% EtOAc/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물(0.25g, 0.51mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.08 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

D. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [2-옥소-1-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

7-[3-(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일메틸]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 벤질 에스테르(0.25g, 0.51mmol)를 0℃에서 30% HBr/AcOH 5ml에 가한다. 이 용액을 30분 동안 교반한다. 이 시간 후, Et_2O 30ml를 가한다. 생성된 고체를 여과시켜 수집한다. 조 고체를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.95 (bs, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.16 (m, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).

FAB MS, $[M+H]^+$=476, 478, Cl 패턴.

실시예 41

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드

A. 1-벤젠설포닐-4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘

벤젠설포닐 클로라이드(3ml, 23.5mmol)를 CH_2Cl_2 중의 테트라부틸암모늄 황산수소(0.53g, 1.56mmol), 수산화나트륨(1.56g, 38.9mmol) 및 4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘(2.38g, 15.6mmol)(문헌[Rasmussen, M. J. Het. Chem. 1992, 29, 359]에 따라서 제조됨)의 용액에 가한다. 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시키고 CH_2Cl_2로 희석시키며 포화 NH_4Cl 용액 및 염수로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 조 생성물을 1% MeOH/CH_2Cl_2 내지 2% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(3.21g, 11mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.25 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H).

EI MS, $[M]^+$=292, 294, Cl 패턴.

B. 1-벤젠설포닐-4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카복실산 에틸 에스테르

리튬 디이소프로필아미드(THF 중의 1.5M 용액 3.2ml, 4.80mmol)를 THF(13ml) 중의 테트라메틸에틸렌디아민(0.71ml, 4.75mmol) 및 1-벤젠설포닐-4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘(1g, 3.42mmol)의 용액에 가한다. 생성된 황색 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 에틸 클로로포르메이트(0.78ml, 8.16mmol)를 적가한다. 혼합물을 3.5시간에 걸쳐 서서히 실온으로 만든다. 반응물을 포화 NH_4Cl 용액으로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 희석시킨다. 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키며, 여과 농축시켜 담갈색 고체(1.46g)로서 생성물을 수득하고 이를 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.45 (q, 2H), 1.46 (t, 3H).

FAB MS, $[M+H]^+$=365, 367, Cl 패턴.

C. 1-벤젠설포닐-4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일)-메탄올

수소화리튬 알루미늄(THF 중의 1M 용액 3.4ml)을 0℃에서 THF(27ml) 중의 1-벤젠설포닐-4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카복실산 에틸 에스테르(1.46g, 3.42mmol)의 용액에 적가한다. 0℃에서 1.5시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 H_2O로 급냉시킨 다음, 에틸 아세테이트로 희석시킨다. 유기 층을 포화 NH_4Cl 용액 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 로 건조시키며, 여과 농축시킨다. 조 생성물을 1% MeOH/CH_2Cl_2 내지 3% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물(0.78g, 2.42mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.25 (d, 1H), 8.85-8.95 (m, 3H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.97 (d, 2H), 2.85 (t, 1H).

EI MS, $[M]^+$=322, 324, Cl 패턴.

D. 1-벤젠설포닐-2-브로모메틸-4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘

사브롬화탄소(0.939g, 2.83mmol)을 0℃에서 CH_2Cl_2(12ml) 중의 트리페닐포스핀(1.485g, 5.66mmol) 및 1-벤젠설포닐-4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일)-메탄올(0.914g, 2.83mmol)의 용액에 가한다. 생성된 황색 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 1시간에 걸쳐 실온으로 가온시킨다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 1% MeOH/CH_2Cl_2 로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물(0.760g, 1.97mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.27 (d, 1H), 7.91-8.00 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.94 (s, 2H).

FAB MS, $[M+H]^+$=385, 387, 389, Br, Cl 패턴.

E. [1-(1-벤젠설포닐-4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르

수소화나트륨(0.081g, 2.02mmol, 60% 광유 분산액)을 0℃에서 DMF(5ml) 중의 [2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.404g, 2.02mmol)의 용액에 가한다. 이 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 0℃에서 DMF(10ml) 중의 1-벤젠설포닐-2-브로모메틸-4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘(0.74g, 1.92mmol)의 용액에 캐뉼라를 통하여 적가한다. 생성된 황색 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 용액으로 급냉시키고 EtOAc로 희석시킨다. 유기 층을 물 및 염수로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 고체 생성물(0.94g, 1.86mmol)을 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.25 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.95 (AB, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

FAB MS, $[M+H]^+$=505, 507. Cl 패턴.

F. 3-(S)-아미노-1-(1-벤젠설포닐-4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

[1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르 대신 [1-(1-벤젠설포닐-4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르를 사용하고 실온으로 가온시키지 않고 0℃에서 2시간 동안 교반시키면서, 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.50 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

FAB MS, $[M+H]^+$=405, 407, Cl 패턴.

G. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-벤젠설포닐-4-클로로-1H-피롤로 [3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드

출발 물질로서 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드 및 3-아미노-1-(1-벤젠설포닐-4-클로로-

1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 1% MeOH/CH_2Cl_2 내지 3% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.23 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70-7.88 (m, 3H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 5.45 (bs, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.18 (m, 1H).

FAB MS, $[M+H]^+$=635, 637, Cl 패턴.

H. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드

암모니아 기체를 MeOH(10ml) 중의 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-벤젠설포닐-4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드(0.14g, 0.22mmol)의 용액 내로 5분 동안 버블링시킨다. 이 용액을 밤새 환류시킨 다음, 건조 농축시킨다. 조 생성물을 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(0.065g, 0.13mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 11.95 (bs, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.78 (m, 1H).

이온 분무 MS, $[M+H]^+$=495, 497, Cl 패턴.

실시예 42

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]아미드

탄소상 팔라듐(0.01g)을 95% 에탄올(5ml) 중의 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드의 용액에 가하고 H_2 기체로 채운다. 이 혼합물을 65℃에서 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각시키며 셀라이트를 통하여 여과시킨다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 14.60 (bs, 1H), 12.70 (bs, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.63 (AB, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

이온 분무 MS, $[M+H]^+$=461, 463, Cl 패턴.

실시예 43

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. 5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

피롤로[3,2-b]피리드-5-온(문헌[J. Med. Chem. 1990, 33, 2087]에 기재된 과정에 따라서 제조됨)(1.33g, 9.91mmol)과 옥시염화인 20ml의 혼합물을 180℃에서 2.5시간 동안 밀봉된 파르 고압 스텐레스 강 용기에서 가열한다. 냉각시킨 후, 과량의 옥시염화인을 진공하에 제거한다. 잔사를 빙욕에서 냉각시키고 빙수로 급냉시킨다. 생성된 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액을 가함으로써 중화시키고 EtOAc(3x)로 추출시킨다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 진공하에 농축시킨다. 조 생성물(1.07g, 7.01mmol)을 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, 300MHz) δ 7.71 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.59 (d, 1H).

EI MS, $[M]^+$=152, 154, Cl 패턴.

B. 1-벤젠설포닐-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

실시예 41, 파트 A에 기재된 바와 같이 5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘으로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% EtOAc/헥산 내지 20% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.23 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.81 (d, 1H).

C. 1-벤젠설포닐-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복실산 에틸 에스테르

실시예 41, 파트 B에 기재된 바와 같이 1-벤젠설포닐-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘으로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% EtOAc/헥산 내지 33% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.41 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.41 (q, 2H), 1.40 (t, 3H).

EI MS, $[M]^+$=364, 366, Cl 패턴.

D. (1-벤젠설포닐-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일)-메탄올

실시예 41, 파트 C에 기재된 바와 같이 1-벤젠설포닐-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복실산 에틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 20% EtOAc/헥산 내지 50% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.30 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.99 (bs, 1H).

EI MS, $[M]^+$=322, 324, Cl 패턴.

E. 1-벤젠설포닐-2-브로모메틸-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

0℃에서 Et_2O/CH_2Cl_2 (4ml) 중의 (1-벤젠설포닐-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일)-메탄올(0.16g, 0.50mmol)의 용액에 삼브롬화인(0.023ml, 0.25mmol)을 적가한다. 반응 용액를 암실에서 유지시키고 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석시키고 층을 분리시킨다. 수성 층을 EtOAc로 추출시킨다. 합한 유기 층을 물, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 NaCl 용액으로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조시키며, 여과 농축시킨다. 조 생성물(0.16g, 0.41mmol)을 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.33 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.96 (s, 2H).

F. [1-(1-벤젠설포닐-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르

7-브로모메틸-1-클로로-이소퀴놀린 대신 1-벤젠설포닐-2-브로모메틸-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘을 사용하여 실시예 1, 파트 H에 기재된 바와 같이 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 15% EtOAc/헥산 내지 50% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.36 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.13 (bs, 1H), 4.93 (AB, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

G. 3-(S)-아미노-1-(1-벤젠설포닐-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

출발 물질로서 [1-(1-벤젠설포닐-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.51 (bs, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.90 (AB, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

H. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-벤젠설포닐-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드

출발 물질로서 7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드 및 3-(S)-아미노-1-(1-벤젠설포닐-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

I. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산
[1-(5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드

실시예 41, 파트 H에 기재된 바와 같이 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-벤젠설포닐-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 1% MeOH/CH_2Cl_2 내지 6% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.73 (bs, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.75 (bs, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

J. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸) -피롤리딘-3-(S)-일]아미드

트리플루오로아세테이트

EtOH 용매 대신 MeOH/벤젠(1:1) 중의 촉매량의 KOH를 사용하여 실온에서 실시예 42에 기재된 바와 같이 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 70% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 12.65 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.66 (AB, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).

FAB MS, $[M+H]^+$=451.

실시예 44

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(1-푸로[3,2-b]피리딘-2-일메틸-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드

A. (2-옥소-1-프로프-2-인일-피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르

7-브로모메틸-1-클로로-이소퀴놀린 대신 프로파길 브로마이드를 사용하여 실시예 1, 파트 H에 기재된 바와 같이 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 Et_2O/헥산으로부터 연마하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 5.09 (bs, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.29 (t, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

B. (1-푸로[3,2-b]피리딘-2-일메틸-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르

아세토니트릴 3ml 중의 2-요오도-3-하이드록시-피리딘(0.44g, 2mmol), (2-옥소-1-프로프-2-인일-피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.6g, 2.5mmol), 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II) 클로라이드($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(50mg), 요오드화구리(25mg) 및 트리에틸아민(3ml)의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 밀봉된 튜브에서 가열한다. 냉각 후, 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석시키고 층을 분리시킨다. 수성 층을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기 층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키며, 여과 농축시킨다. 조 생성물을 25% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 90% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.53 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.15 (bs, 1H), 4.69 (AB, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

C. 3-(S)-아미노-1-(푸로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-2-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

출발 물질로서 (1-푸로[3,2-b]피리딘-2-일메틸-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.70 (bs, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

D. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(1-푸로[3,2-b]피리딘-2-일메틸-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)아미드

출발 물질로서 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드 및 3-(S)-아미노-1-(푸로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 25% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 90% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, 300 MHz) δ 8.49 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.63 (AB, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.16(m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=462, 464, Cl 패턴.

실시예 45

6-플루오로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(1-푸로[3,2-b]피리딘-2-일메틸-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)아미드

A. 1-플루오로-3-(2,2-디메톡시-에틸-설파닐)-벤젠

3-클로로티오페놀을 3-플루오로티오페놀로 대체하면서 실시에 9, 파트 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 헥산 내지 10% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.21 (m, 1H), 7.09(m, 2H), 6.82 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.09 (s, 31H), 3.07 (s, 3H).

B. 6-플루오로-벤조[b]티오펜

1-클로로-3-(2,2-디메톡시-에틸-설파닐)-벤젠을 1-플루오로-3-(2,2-디메톡시-에틸-설파닐)-벤젠으로 대체하면서 실시예 9, 파트 B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

EI MS, $[M]^+$=152

C. 6-플루오로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드

티아나프탈렌을 6-플루오로-벤조[b]티오펜으로 대체하면서 실시예 8, 파트 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.08(s, 1H), 7.94(dd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.23(dt, 1H).

D. 6-플루오로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(1-푸로[3,2-b]피리딘-2-일메틸-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)아미드

출발 물질로서 6-플루오로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드 및 3-(S)-아미노-1-(푸로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 60% EtOAc/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.46 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.09 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=446.

실시예 46

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. 2-요오도-3-니트로-피리딘

0℃로 냉각된 6N HCl 60ml 중의 2-아미노-3-니트로-피리딘(8g, 57.5mmol)의 용액에 물 40ml 중의 아질산나트륨(6.35g, 92mmol)의 용액을 적가한다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한다. 이어서, 물 40ml 중의 요오드화칼륨(22.9g, 138mmol)의 용액을 황색 용액에 적가한다. 생성된 적색 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 60℃에서 45분 동안 가열한다. 냉각 후, 3N NaOH를 조심스럽게 가함으로써 혼합물을 염기성으로 만든다. 수성 층을 CH_2Cl_2(4x)로 추출하고 합한 유기 층을 1N HCl로 세척하고 Na_2SO_3 및 물로 희석시킨다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시킨 다음, 진공하에 농축시킨다. 조 생성물(2.72g, 10.9mmol)을 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.65(d, 1H), 8.25(dd, 1H), 7.48(m, 1H). IS MS, $[M+H]^+$=251.

B. 3-아미노-2-요오도-피리딘

진한 HCl 10ml 중의 2-요오도-3-니트로-피리딘(2.72g, 10.9mmol)의 용액에 진한 HCl 12ml 중의 틴(II) 클로라이드 디하이드레이트(10.3g, 45.7mmol)의 용액을 적가한다. 혼합물을 90℃에서 15분 동안 가열한다. 생성된 적색 혼합물을 0℃로 냉각시키고 침전물이 형성될 때까지 2시간 동안 교반한다. 고체를 여과시키고, 물레 용해시킨 다음, 1N NaOH를 가함으로써 염기성으로 만든다. 수성 층을 CH_2Cl_2(4x)으로 추출하고 합한 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시킨 다음, 진공하에 농축시킨다. 조 생성물(1.5g, 6.82mmol)을 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.81(m, 1H), 7.07(m, 2H), 4.05(bs, 2H). IS MS, $[M+H]^+$=221.

C. (2-요오도-피리딘-3-일)-카밤산 에틸 에스테르

에틸 클로로포르메이트(0.91ml, 9.5mmol)를 0℃에서 냉각된 피리딘 15ml 중의 3-아미노-2-요오도-피리딘(1.4g, 6.36mmol)의 용액에 가한다. 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시키고 실온으로 서서히 가온시킨다. 이때, 과량의 피리딘을 진공하에 제거한다. 잔사를 EtOAc로 희석시키고, 물, 1N HCl 및 포화 $NaHCO_3$로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시킨 다음, 진공하에 농축시킨다. 조 생성물을 30% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.2g, 4.11mmol)을 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.51 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.16 (bs, 1H), 4.28 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).

D. 2-(3-(S)-3급-부톡시카보닐아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실산 에틸 에스테르

아세토니트릴 4ml 중의 (2-요오도-피리딘-3-일)-카밤산 에틸 에스테르(0.6g, 2.05mmol), (2-옥소-1-프로프-2-인일-피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.49g, 2.05mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(72mg), 요오드화구리(12mg) 및 트리에틸아민(1.1ml)의 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 밀봉된 튜브에서 가열한다. 냉각 후, 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고 셀라이트 패드를 통하여 여과시킨다. 여액을 진공하에 농축시킨다. 잔사를 EtOAc로 희석시키고 물(4x)로 세척한다. 합한 수성 층을 EtOAc(2x)로 추출한다. 합한 유

기 층을 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키며, 여과 농축시켜 조 중간체 커플링된 아세틸렌을 수득한다. IS MS, $[M+H]^+$=403. 이러한 조 아세틸렌 중간체를 DMF 16ml에 용해시키고 1,8-디아자-비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔(DBU)(0.58ml, 4.1mmol)로 처리한다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열한다. 냉각 후, 생성된 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석시키고 층을 분리한다. 유기 층을 물로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 조 생성물을 90% EtOAc/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.07g, 0.22mmol)을 베이지색 고체로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.51 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.34 (bs, 1H), 4.95 (AB, 2H), 4.55 (q, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.50 (t, 3H). 1.46 (s, 9H). IS MS, $[M+H]^+$=403.

E. 2-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드

출발 물질로서 2-(3-(S)-3급-부톡시카보닐아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실산 에틸 에스테르를 사용하여 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.70 (m, 1H), 8.58 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.51 (q, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.43 (t, 3H).

F. 2-[3-(S)-(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일메틸]피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실산 에틸 에스테르

출발 물질로서 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드 및 2-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 60% EtOAc/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.49 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.88 (bs, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.81 (AB, 2H), 4.49 (q, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.45 (t, 3H).

G. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

MeOH 3ml 중의 2-[3-(S)-(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일메틸]피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실산 에틸 에스테르(0.03g, 0.06mmol)의 용액에 1ON NaOH 용액 4방울을 가한다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 조 혼합물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1 TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물(0.015g, 0.026mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.72 (d, 1H), 8.58 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 6.69 (bs, 1H), 4.68 (AB, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.73 (m, 1H). IS MS, $[M+H]^+$=461, 4.61, CI 패턴.

실시예 47

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. 3-(S)-아미노-1-프로프-2-인일-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

출발 물질로서 (2-옥소-1-프로프-2-인일-피롤리딘-3-(S)-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$ + DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.75 (bs, 3H), 4.15 (AB, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.76 (t, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.19 (m, 1H).

B. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(2-옥소-1-프로프-2-인일-피롤리딘-3-(S)-일)-아미드

출발 물질로서 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드 및 3-(S)-아미노-1-프로프-2-인일-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 베이지색 발포체로서 분리하고 이를 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 5.53 (bs, 1H), 4.11 (AB, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.27 (t, 1H), 2.15 (m, 1H).

C. (4-요오도-피리딘-3-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르

-78℃에서 THF 20ml 중의 (피리딘-3-일)-카밤산 3급 부틸 에스테르(문헌[Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9003]의 과정에 따라서 제조됨)(2.2g, 11.3mmol)의 용액에 t-BuLi(펜탄 중의 1.7M 용액 15.4ml, 26mmol)을 적가한다. 15분 후, 용액을 -10℃에서 3시간 동안 가온시킨다. 이 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 THF

20ml 중의 요오드(5.7g, 22.4mmol)의 용액을 주사기를 통하여 가한다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온시키고 포화 NH_4Cl 용액으로 급냉시킨다. 수성 층을 EtOAc(2x)로 추출한다. 합한 유기 층을 1N HCl, 물, 묽은 $Na_2S_2O_3$, 포화 $NaHCO_3$ 및 포화 NaCl로 세척한다. 이어서, 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 조 생성물을 5% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 20% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.3g, 4.06mmol)을 갈색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.17 (s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.69 (bs, 1H), 1.58 (s, 9H). EI MS, $[M]^+$=320.

D. 2-[3-(S)-(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일메틸]-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

DMF 8ml 중의 (4-요오도-피리딘-3-일)-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.85g, 2.65mmol), 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 (2-옥소-1-프로프-2-인일-피롤리딘-3-(S)-일)-아미드(0.98g, 2.65mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(95mg), 요오드화구리(18mg) 및 트리에틸아민(1.45ml)의 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 밀봉된 튜브에서 가열한다. 반응 혼합물을 50℃로 냉각시키고 DBU를 가한다. 생성된 혼합물을 50℃로 1.5시간 동안 가열한다. 냉각 후, 조 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 포화 NHCl 용액, 물 및 포화 NaCl로 세척한다. 유기 층을 MgSO로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 조 생성물을 1% MeOH/CH_2Cl_2 내지 4% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.73g, 1.3mmol)을 갈색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.28 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 4.93 (AB, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.60 (s, 9H). IS MS, $[M]^+$=561, 563, CI 패턴.

E. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

실시예 27, 파트 C에 기재된 바와 같이 2-[3-(S)-(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일메틸]-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13.07 (bs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.03 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.71 (AB, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.77 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=461. 463, CI

H_2O 0.7몰로 계산한 원소 분석

계산치 : C; 44.94%, H; 3.33%, N; 9.53%

실측치 : C; 44.92%, H; 2.91%, N; 8.91%

실시예 48

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 디플루오로아세테이트

A. 티에노[3,2-b]피리딘-2-설포닐 클로라이드

티아나프탈렌 대신 티에노[3,2-b]피리딘(문헌[J. Heterocyclic Chem. 1984, 21, 785]에 기재된 과정에 따라서 제조됨)을 사용하여 실시예 8, 파트 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.93(dd, 1H), 8.39(s, 1H), 8.38(d, 1H), 7.59(m, 1H). EI MS, $[M]^+$=233,235, CI 패턴.

B. 티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 (2-옥소-1-프로프-2-인일-피롤리딘-3-(S)-일)-아미드

출발 물질로서 티에노[3,2-b]피리딘-2-설포닐 클로라이드 및 3-(S)-아미노-1-프로프-2-인일-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 백색 고체로서 분리하고 이를 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.81 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 6.05 (bs, 1H), 4.10 (AB, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.27 (t, 1H), 2.17 (m, 1H).

C. 티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 디플루오로아세테이트

실시예 47, 파트 D에 기재된 바와 같이 티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 (2-옥소-1-프로프-2-인일-피롤리딘-3-(S)-일)-아미드로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 포화 NHCl 용액, 물 및 포화 NaCl로 세척한다. 수성 층을 진공하에 농축시켜 잔사로 만든다. 염 혼합물을 MeOH 및 CHCl로 연마시키고, 여과시키며, CHCl/MeOH로 세척하고 황색 여액을 농축시킨다. 조 생성물을 10%

CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 50% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13.00 (bs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.60(d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.71 (AB, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.78 (m, 1H). IS MS, $[M+H]^+$=428.

H_2O 1.9몰로 계산한 원소 분석

계산치 : C; 40.05%, H; 3.33%, N; 10.15%

실측치 : C; 40.06%, H; 2.82%, N; 9.87%

실시예 49

벤조[b]티오펜-2-설폰산(2-옥소-1-티에노[3,2-c]피리딘-2-일메틸-피롤리딘-3-(S)-일)아미드 트리플루오로아세테이트

A. 1-(티에노[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]카밤산 3급-부틸 에스테르

MeOH 20ml 중의 실시예 33, 파트 F에 기재된 바와 같이 제조된 1-(4-클로로-티에노[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.46g, 1.2mmol)의 용액에 10중량% Pd/C(0.1g) 및 KOH(0.13g, 2.4mmol)을 가한다. 반응물 위의 대기를 수소로 대체하고 이 용액을 50℃로 가열한다. 16시간 후, 이 용액을 셀라이트를 통하여 여과시키고 셀라이트를 MeOH로 세척한다. 조 물질을 30% EtOAc/CH_2Cl_2 내지 40% EtOAc/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(0.2g, 0.7mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ9.00 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.12 (bs, 1H), 4.72 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.42 (s, 9H). FAB MS, $[M+H]^+$=348.

B. 벤조[b]티오펜-2-설폰산(2-옥소-1-티에노[3,2-c]피리딘-2-일메틸-피롤리딘-3-(S)-일)아미드 트리플루오로아세테이트

CH_2Cl_2 4ml 중의 1-(티에노[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]카밤산 3급-부틸 에스테르(0.1g, 0.35mmol)의 용액에 Et_3N(0.08g, 0.78mmol) 및 벤조[b]티오펜 설포닐 클로라이드(0.08g, 0.35mmol)를 가한다. 6시간 후, 이 용액을 CH_2Cl_2로 희석시키고 10% Na_2CO_3 및 포화 NaCl로 세척한다. 잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 80% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)의 구배로 용출시키면서 RP-HPLC에 의해 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ9.25 (bs, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.99 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.62 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$=444.

실시예 50

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. [3-(S)-아미노-2-옥소-사이클로펜틸]-아세트산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드

수소화나트륨(0.13g, 3.3mmol, 60중량%)을 0℃에서 THF(30ml) 중의 [2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 3급-부틸 에스테르(0.6g, 3mmol)의 용액에 가한다. 이 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 벤질 2-브로모-아세테이트(0.76g, 3.3mmol)를 가한다. 생성된 용액을 실온으로 가온시키고 1.5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 급냉시킨 다음, 메틸렌 클로라이드로 희석시킨다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하며, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(0 내지 3% MeOH/CH_2Cl_2)하여 정제하고 분리된 물질을 에틸 아세테이트 중에서 HCl 기체로 처리하여(실시예 1, 파트 I에 기재된 바와 같음) 표제 화합물(0.55g, 1.9mmol)을 담황색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ7.32 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.15 (d, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.03 (m, 1H). EI MS, $[M]^+$=248.

B. 3-(S)-(7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐아미노)-2-옥시피롤리딘-1-일]-아세트산

[3-(S)-아미노-2-옥소-사이클로펜틸]-아세트산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드(0.34g, 1.2mmol)을 CH_3CN(20ml)에 현탁시킨다. 이 혼합물에 트리에틸아민(0.36g, 3.6mmol)을 가한 다음, 7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐 클로라이드(0.31g, 1.2mmol)을 가한다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 수성 후처리한 다음, 건조 농축시킨다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피(0 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 정제한다. 25psi에서 5% Pd/C를 이용하여 1.5시간 동안 MeOH/CH_2Cl_2 중에서 연속적으로 가수소분해하여 표제 화합물(0.40g, 1mmol)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ8.33 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 5.90 (br, 1H), 3.95 (m, 6H),

3.38 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.07 (m, 1H). 이온 분무 MS, $[M+H]^+$=379.

C. N-(3-아미노-피리딘-4-일)-2-[3-(S)-(7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-아세트아미드

트리에틸아민(0.13g, 1.3mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트(0.18g, 1.3mmol)를 -10℃에서 THF(15ml) 중의 [3-(S)-(7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐아미노)-2-옥시피롤리딘-1-일]-아세트산(0.5g, 1.3mmol)의 용액에 가한다. 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, DMF(5ml) 중의 3,4-디아미노-피리딘(0.16g, 1.5mmol)의 용액으로 처리한다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온시키고 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시킨 다음, 메틸렌 클로라이드로 희석시킨다. 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키며, 여과 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(5 내지 8% MeOH/CH_2Cl_2)하여 정제하여 표제 화합물(0.27g, 0.58mmol)을 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ8.88 (br, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.07 (m, 4H), 3.88 (3, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.90 (m, 1H). 이온 분무 MS, $[M+H]^+$=470.

D. 7-메톡시-나프탈렌-2-설폰산 [1-(1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

아세트산(15ml) 중의 N-(3-아미노-피리딘-4-일)-2-[3-(7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]-아세트아미드(0.22g, 0.47mmol)을 110℃에서 밤새 가열한다. 생성된 용액을 건조 농축시킨다. 잔사를 수중 10 내지 100% CH_3CN/0.1% TFA의 구배로 용출시키면서 30분에 걸쳐 HPLC에 의해 정제한다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(0.24g, 0.42mmol)로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ9.30 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.03 (m, 1H). 이온 분무 MS, $[M+H]^+$=452.

실시예 51

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노-3H-벤조이미다졸-5-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(3,4-디아미노벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드

탄소상 10% 팔라듐(0.08g)을 질소 대기하에 MeOH(40ml) 및 CHCl(3ml) 중의 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노-3-니트로벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드(0.22g, 0.5mmol)(실시예 25, 파트 F에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 가한다. 뷸균질한 혼합물을 수소 47psi 하에서 파르 장치 상에서 실온하에 5시간 동안 수소화시킨다. 촉매를 여과시키고 여액을 tlc로 체크한 결과, 출발 물질이 전혀 없는 것으로 나타났다. 여액을 진공하에 농축시키고 이를 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ8.41 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (t, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). 이온 분무 MS, $[M+H]^+$=441.

B. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노-3H-벤조이미다졸-5-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

트리에틸아민(0.063ml, 0.45mmol)을 질소하에 MeOH(8ml) 중의 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(3,4-디아미노벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드(0.205g, 0.47mmol)의 용액에 가한다. 시아노겐 브로마이드(3M 용액 0.19ml, 0.56mmol)를 0℃에서 반응 혼합물에 적가한다. 0℃에서 5분 동안 교반시킨 후, 반응물을 실온으로 만들고 밤새 교반한다. 이어서, 청정한 용액을 진공하에 농축시키고 조 잔사를 9% MeOH/CH_2Cl_2 내지 50% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 56% 수율로 수득한다. 이 생성물을 아세토니트릴/TFA-물에서 동결 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ8.40 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 4.41 (AB, 2H), 4.15 (t, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). 이온 분무 MS. $[M+H]^+$=466.

실시예 52

3-(S)-아미노-1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

A. 7-메틸-1-페녹시이소퀴놀린

출발 물질로서 1-클로로-7-메틸이소퀴놀린을 사용하여 실시예 1, 파트 L에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 물질을 20% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 담황색 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz)δ8.22(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.68-7.60(m, 1H), 7.60-7.52(m, 1H), 7.50-7.40(m, 2H), 7.30-7.20(m, 4H), 2.57(s, 3H).

B. 7-브로모메틸-1-페녹시이소퀴놀린

출발 물질로서 7-메틸-1-페녹시이소퀴놀린을 사용하여 실시예 1, 파트 F에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 청정한 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ8.40 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 4.65 (s, 2H).

C. [1-(1-페녹시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 벤질 에스테르

출발 물질로서 7-브로모메틸-1-페녹시이소퀴놀린 및 [2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]카밤산 벤질 에스테르을 사용하여 실시예 1, 파트 H에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 70% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 청정한 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ8.25 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.38-7.20 (m, 9H), 5.40 (bs, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.75 (AB, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 1.90 (m, 1H).

D. [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 벤질 에스테르

출발 물질로서 [1-(1-페녹시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 벤질 에스테르를 사용하여 실시예 1, 파트 M에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석시키고 3N NaOH 및 염수로 세척한다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시킨 다음, 진공하에 농축시킨다. 조 생성물을 10% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 발포성 황색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ7.95-7.87 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.00 (d, 1H), 5.75-5.55 (m, 3H), 5.20-5.15 (m, 4H), 4.3-4.1 (m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.27 (m, 1H).

E. 3-(S)-아미노-1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

탄소상 10% 팔라듐(0.089g)을 에탄올 중의 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-카밤산 벤질 에스테르(0.33g, 0.84mmol)의 용액에 가한다. 불균질한 혼합물을 수소 45psi 하에서 파르 장치 상에서 실온하에 3시간 동안 수소화시킨다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과시키고, 에탄올로 세척하며, 여액을 진공하에 농축시켜 생성물(0.2g, 0.78mmol)을 발포성 고체로서 수득한다. 상기 생성물을 디에틸 에테르에 용해시키고 0℃로 냉각시킨다. 염화수소 기체를 상기 용액을 통하여 버블링시켜 생성물을 하이드로클로라이드 염으로서 수득한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ8.95-8.50 (b, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.30-7.10 (b, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.57 (AB, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.02 (m, 1H). FAB MS: $[M+H]^+$=257.

F. 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

출발 물질로서 3-(S)-1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드 및 7-메톡시나프탈렌-2-설포닐 클로라이드를 사용하고 실시예 1, 파트 K에 기재된 바와 같이 진행하는 또 다른 방법에 의해 표제 화합물을 제조할 수 있다.

실시예 53

6-클로로티에노[2,3-b]피리딘-2-설포닐 클로라이드

A. 2-브로모-6-클로로티에노[2,3-b]피리딘

문헌[J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1981, 1531]에 기재된 과정에 따라서 2-브로모-5-아세틸 티오펜으로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 2% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체를 수득한다. ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ7.89(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.27(d, 1H).

B. 6-클로로티에노[2,3-b]피리딘-2-설포닐 클로라이드

티아나프탈렌 대신 2-브로모-6-클로로티에노[2,3-b]피리딘을 사용하여 실시예 1, 파트 D에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 백색 고체로서 수득하고 이는 후속 단계에 사용하기에 충분한 순도이다. ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ8.22(d, 1H), 8.09(s, 1H), 7.52(d, 1H). EI MS, $[M]^+$=267, 269, Cl 패턴.

실시예 54

6-플루오로벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드

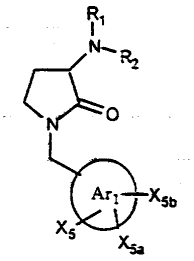
3-클로로티오페놀 대신 3-플루오로티오페놀을 사용하여 실시예 9, 파트 A 내지 C에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다.

실시예 55

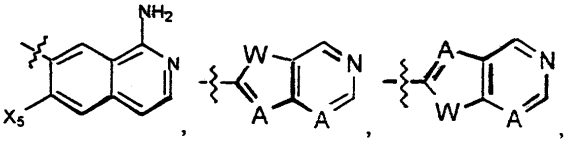
6-클로로티에노[3,2-b]피리딘-2-설포닐 클로라이드

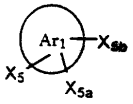
티아나프탈렌 대신 6-클로로티에노[3,2-b]피리딘(문헌[J. Heterocyclic Chem. 1984, 21, 785]에 기재된 과정에 따라서 제조됨)을 사용하여 실시예 48, 파트 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조생성물을 추가의 정제없이 후속 단계에 사용한다.

위의 공정에 따라 제조된 다른 화합물들에는 다음 화학식으로 표시된 것들이 포함된다.



위의 화학식에서,

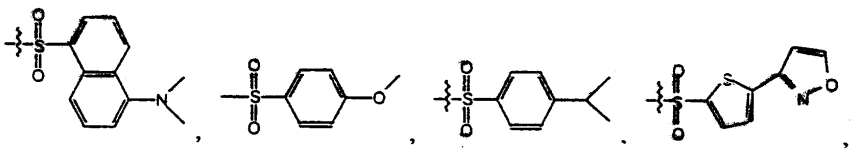




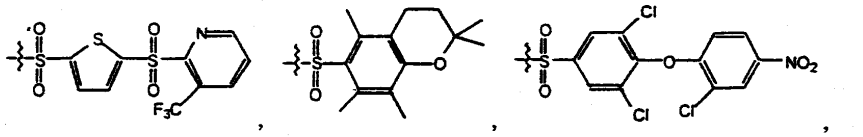
는

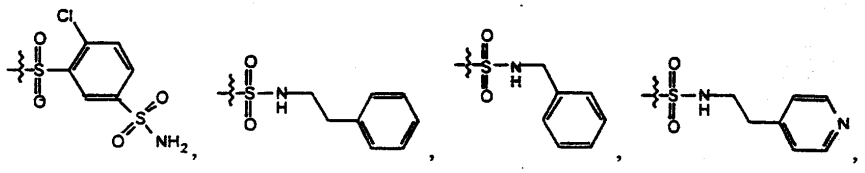
로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

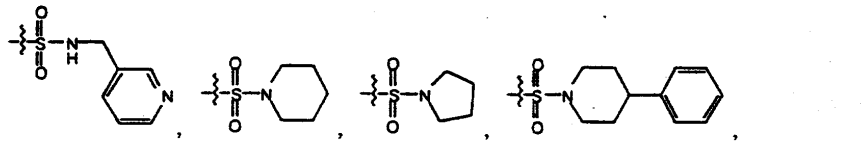
R_1, X_5, W 및 A는 위에서 정의한 바와 같고,

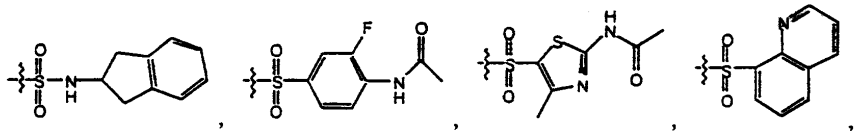


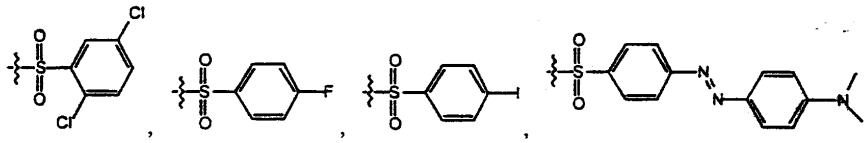
R_2는

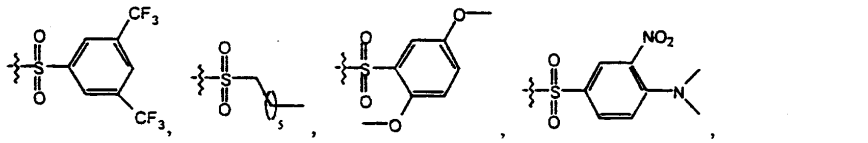


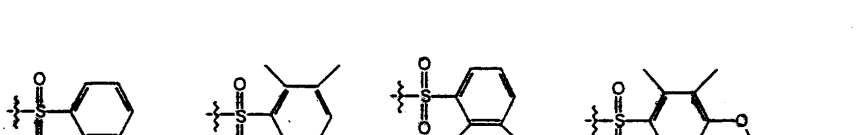


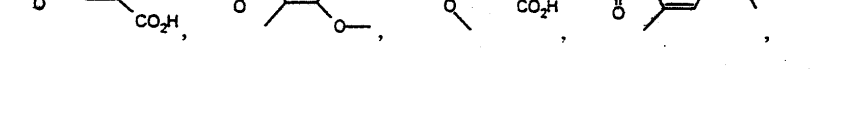


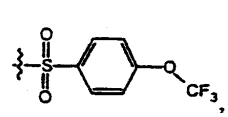
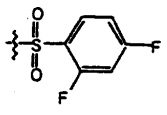
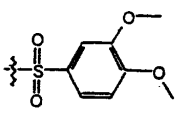
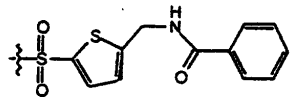
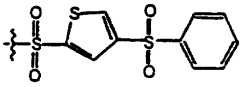
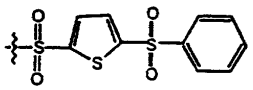
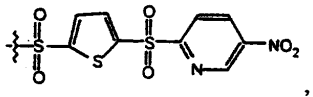
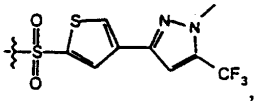
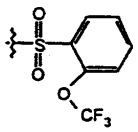
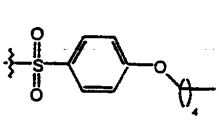
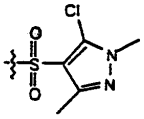
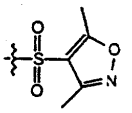
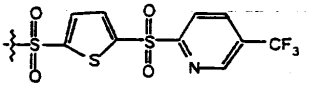
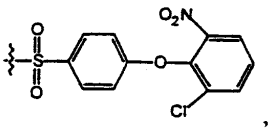
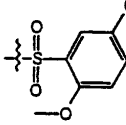
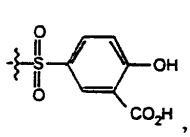
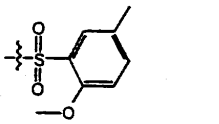
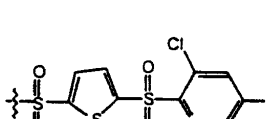
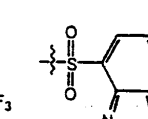
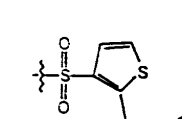
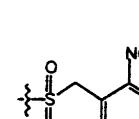
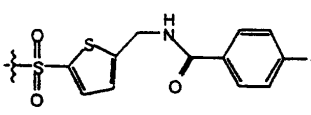
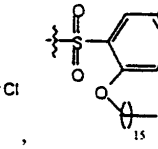
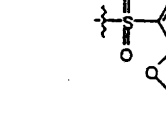











,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

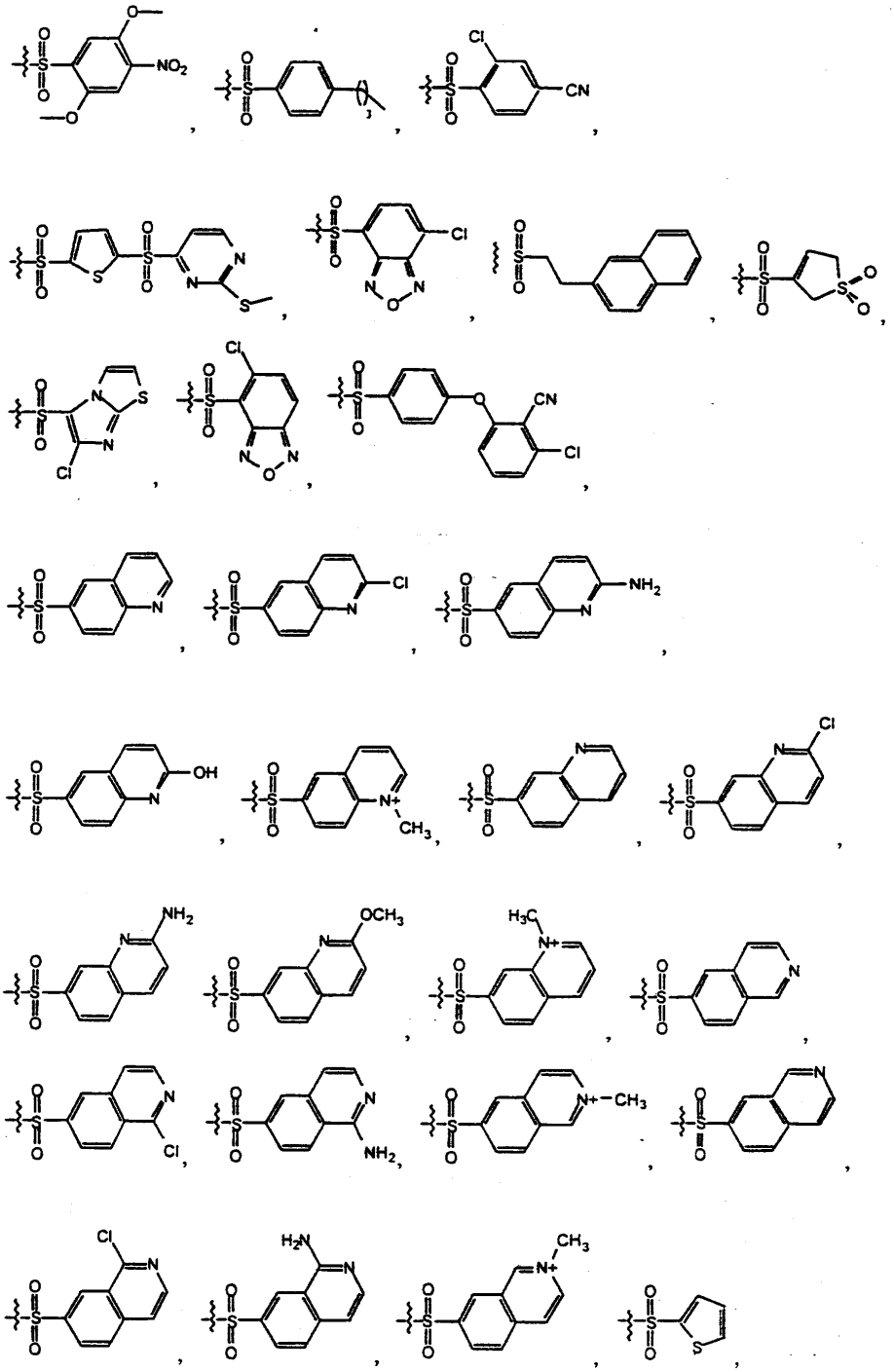
,

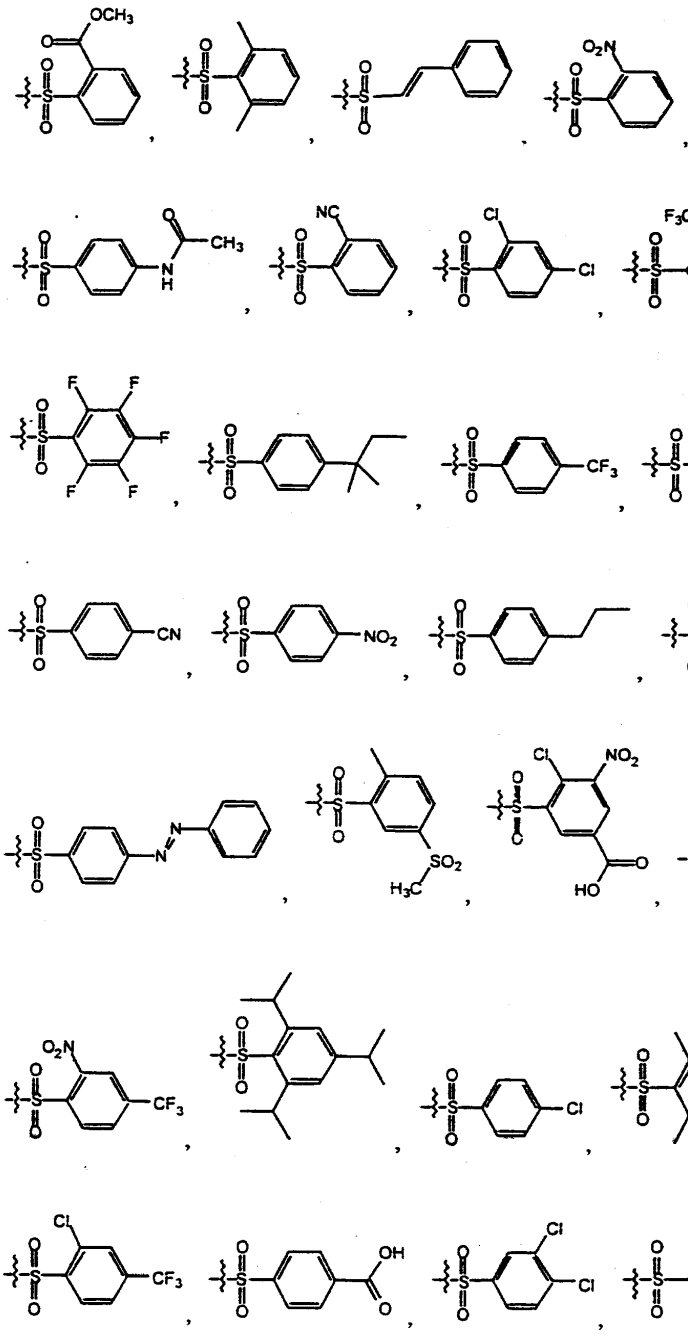
,

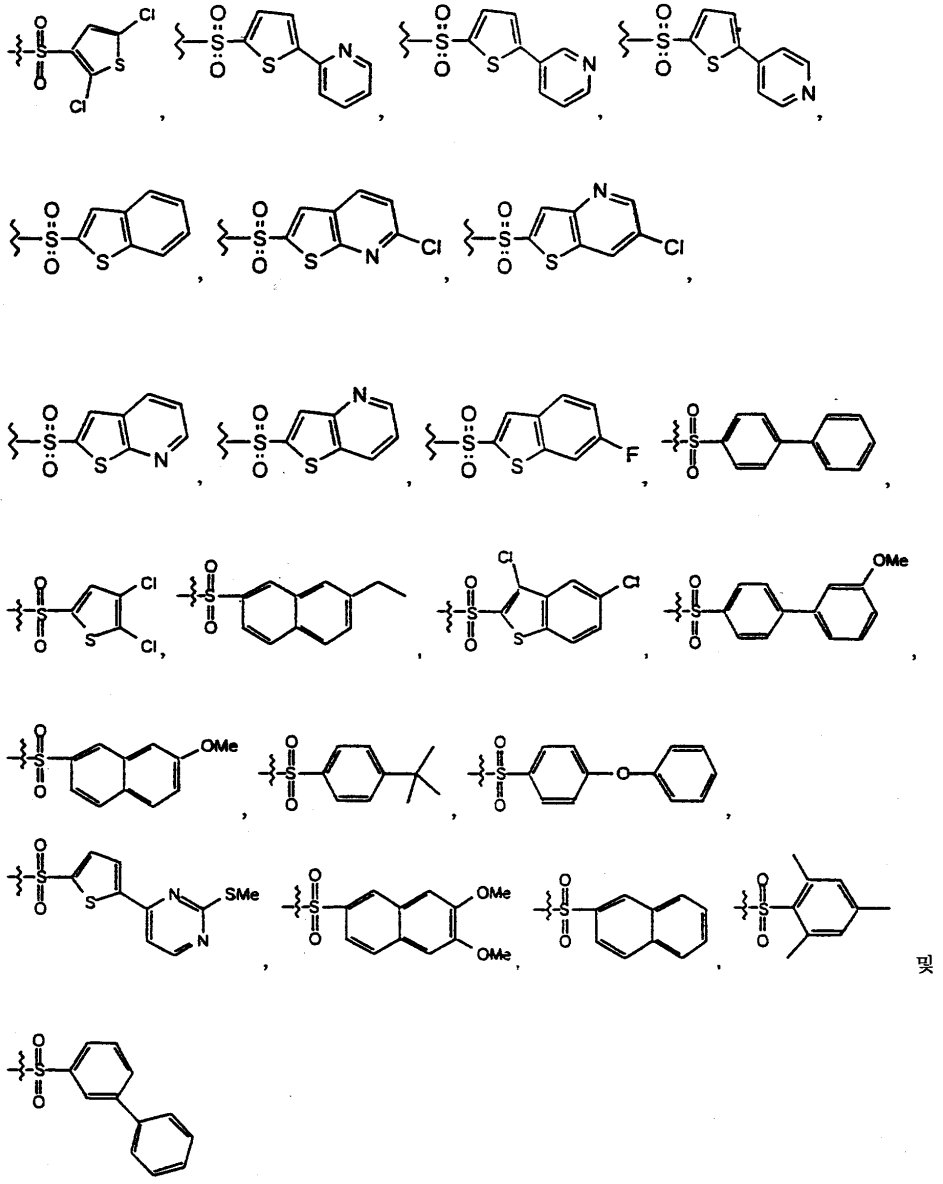
,

,

,







로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

실시예 56

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

A. 티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

CH_3CN(2.5mL)중에 현탁된 3-(S)-아미노-1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(0.15g, 0.48mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.23mL, 1.6mmol) 및 티에노[3,2-b]피리딘-2-설포닐 클로라이드(0.14g, 0.55mmol)을 첨가한다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 농축시킨다. 잔사를 CH_2Cl_2로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축 건조시킨다. 조 생성물을 5% MeOH/CH_2Cl_2 로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.076g, 0.16mmol)을 담황색 고체로 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.85(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.15(s, 2H), 7.85(d, 1H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.45(dd, 1H), 5.60(bs, 1H), 4.68(AB, 2H), 4.00(m, 1H), 3.31(m, 2H), 2.72(m, 1H), 2.20(m, 1H).

EI MS, $[M]^+$=472.

B. 티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드(1.36g, 2.88mmol) 및 페놀(2.22g, 23.6mmol)을 5분 동안 70℃에서 교반하면서 함께 녹인다. 암모늄 아세테이트(2.71g, 28.8mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 90℃로 가열한 다음, 밤새 교반한다. 추가의 암모늄 아세테이트(0.50g, 5.31mmol)를 첨가하고 반응액을 20시간 이상동안 가열한다. 반응액을 냉각시키고

잔사를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN/H_2O의 구배로 용출하면서 RP-HPLC하여 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다. 에난티오머 순도는 분석용 카이랄팩 AS RP-HPLC한 결과 90.5% ee인 것으로 결정되었다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 12.90(bs, 1H), 9.00(bs, 1H), 8.88(d, 1H), 8.79(dd, 1H), 8.60(dd, 1H), 8.30(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.23(d, 1H), 4.50(AB, 2H), 4.38(m, 1H), 3.21(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.81(m, 1H). 이온 분석, $[M+H]^+$=454.

실시예 57

티에노[2,3-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

A. 티에노[2,3-b]피리딘-2-설포닐 클로라이드

-78℃하에 THF(30mL) 중의 티에노[2,3-b]피리딘(1.18g, 8.7mmol)[참조: J. Org. Chem. 1969, 34(2), 347]의 용액에 n-부틸 리튬(헥산 중의 1.6M 용액 6.0mL, 9.6mmol)을 첨가한다. 40분 후 용액을 Et_2O(30mL) 중의 SO_2(약 6mL)의 예비 냉각된(-78℃) 용액에 캐뉼라를 경유하여 첨가한다. 첨가 후, 용액을 30분동안 교반하고 주위 온도로 가온한다. 2시간 후, 용액을 농축시켜 갈색 고체를 수득한다. 잔사를 헥산(30mL) 중에 현탁시키고 SO_2Cl_2(0.6mL, 7.5mmol)을 실온에서 적가한다. 1시간 동안 교반시킨 후 용액을 농축시킨 다음, 메틸렌 클로라이드 및 $NaHCO_3$ 포화용액으로 희석한다. 유기층을 분리하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고 농축시킨다. 조 생성물을 20% EtOAc/헥산으로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물로서 백색 고체를 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.81(dd, 1H), 8.30(dd, 1H), 8.12(s, 1H), 7.50(dd, 1H). EI MS,$[M]^+$=233, 235, CI 패턴.

B. 티에노[2,3-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

출발 물질로서 티에노[2,3-b]피리딘-2-설포닐 클로라이드 및 3-(S)-아미노-1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 56, 파트 A에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.72(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.22(dd, 1H), 8.13(d, 1H), 7.92(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.43(dd, 1H), 5.89(d, 1H), 4.70(AB, 2H), 4.05(m, 1H), 3.31(m, 2H), 2.68(m, 1H), 2.13(m, 1H). 이온 분석, $[M+H]^+$=473, 475, CI 패턴.

C. 티에노[2,3-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

출발 물질로서 티에노[2,3-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 사용하여 실시예 56, 파트 B에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN/의 구배로 용출하면서 RP-HPLC하여 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 12.90(bs, 1H), 9.00(bs, 1H), 8.80(d, 1H), 8.72(dd, 1H), 8.42(dd, 1H), 8.27(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 4.50(AB, 2H), 4.35(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.21(m, 1H), 1.80(m, 1H). 이온 분석,$[M+H]^+$=454.

실시예 58

4-피리딘-3-일-티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

A. 4-피리딘-3-일-티오펜-2-설포닐 클로라이드

티에노[2,3-b]피리딘 대신에 2-브로모-4-피리딘-3-일-티오펜(J. Het. Chem. 1995, 32, 435)를 사용하고 -78℃에서 보다는 -100℃에서 반응을 실시하여 실시예 57의 A부분에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% EtOAc/헥산 내지 20% EtOAc/헥산의 구배로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 담황색 고체를 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.87(dd, 1H), 8.3(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.90(m, 1H), 7.42(m, 1H). EI MS,$[M]^+$=295,261, CI 패턴.

B. 4-피리딘-3-일-티오펜-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

출발 물질로서 4-피리딘-3-일-티오펜-2-설포닐 클로라이드 및 3-(S)-아미노-1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 56, 파트 A에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 2% MeOH/CH_2Cl_2 내지 4% MeOH/CH_2Cl_2로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.88(d, 1H), 8.60(dd, 1H), 8.31(d, 1H), 8.14(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.88(m, 1H), 7.79(d, 1H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.38(m, 1H), 5.45(d, 1H), 4.63(AB, 2H), 3.95(m, 1H), 3.29(m,

2H), 2.68(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.6(s, 9H). 이온 분석, $[M+H]^+$=499, 501.

C. 4-피리딘-3-일-티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

출발 물질로서 4-피리딘-3-일-티오펜-2-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 사용하여 실시예 56, 파트 B에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN의 구배로 용출하면서 RP-HPLC하여 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다.

^1H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 12.98(bs, 1H), 9.00(bs, 2H), 8.48-8.57(m, 2H), 8.39(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.15-8.21(m, 2H), 7.92(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.48(m, 1H), 7.21(d, 1H), 4.56(AB, 2H), 4.39(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.73(m, 1H). 이온 분석, $[M+H]^+$=480.

실시예 59

5'클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3(S)-일]-아미드

A. 4-아미노-3-요오도-피리딘

물(77mL) 중의 요오드화칼륨(19.48g, 117.4mmol) 및 요오드(18.37g, 72.3mmol)의 용액을 물(35mL) 중의 4-아미노피리딘(9.21g, 97.8mmol) 및 탄산나트륨(6.12g, 57.7mmol)의 환류 용액에 첨가 깔대기를 경유하여 적가한다. 첨가가 완료된 후 혼합물을 환류하에 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기층을 나트륨 티오설페이트 포화용액(3회) 및 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축시켜 황색/오렌지색 고체로서 표제 생성물(8.37g, 38.0mmol)과 미량의 디-요오도 화합물을 수득한다. 이 물질은 정제하지 않고 다음 단계에 사용한다.

^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.70(s, 1H), 8.10(d, 1H), 6.55(d, 1H), 4.60(bs, 2H).

B. (3-요오도-피리딘-4-일)-카르밤산 t-부틸 에스테르

중탄산 디-t-부틸(20.7g, 94.8mmol)을 THF(86mL)중의 4-아미노-3-요오도-피리딘(19.0g, 86.4mmol)의 용액에 첨가한다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고 중탄산나트륨 포화용액 및 염수로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 후 농축 건조시킨다. 잔사를 1% EtOAc/CH_2Cl_2로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 및 소량의 BOC-보호된 디-요오도 화합물을 수득한다. 혼합물을 에테르/헥산으로 마쇄시켜 용액중의 불필요한 화합물을 제거하고 표제 생성물을 수득한다. 고체를 여과하고 여과물을 농축시켜 표제 생성물(18.95g, 59.2mmol)을 수득한다.

^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.75(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.1(d, 1H), 7.0(bs, 1H), 1.55(s, 9H).

C. (2-옥소-1-프로프-2-인일-피롤리딘-3-(S)-일)-카르밤산 벤질 에스테르

나트륨 하이드라이드(1.11g, 27.7mmol, 60% 광유 분산액)을 0℃하에 THF/DMF(88mL, 3/1 v/v) 중의 (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)-카르밤산 벤질 에스테르(6.20g, 26.4mmol)의 용액에 첨가한다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 프로파르길 브로마이드(4.4mL, 49.4mmol)를 적가한다. 생성된 용액을 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 옮겨 2시간 동안 교반한다. 염화암모늄 포화용액으로 반응을 급정지시키고 에틸 아세테이트로 희석한 후 물(4회) 및 염수로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음, 농축 건조시킨다. 잔사를 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(7.20g, 26.4mmol)을 백색 고체로 수득한다.

^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.35(m, 5H), 5.30(bs, 1H), 5.12(s, 2H), 4.21(m, 1H), 4.13(s, 2H), 3.43(m, 2H), 2.73(m, H), 2.25(s, 1H), 1.95(m, 1H).

D. 2-[3-(S)-벤질옥시카보닐아미노-2-옥소-피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르

실온에서 DMF(50mL)중의 (2-옥소-1-프로프-2-인일-피롤리딘-3-(S)-일)-카르밤산 벤질 에스테르(3.81g, 13.9mmol) 및 (3-요오도-피리딘-4-일)-카르밤산 t-부틸 에스테르(4.48g, 14.0mmol)의 용액에 Pd(PPh)Cl(0.49g, 0.70mmol), CuI(0.08g, 0.42mmol) 및 트리에틸아민(7.8mL, 56.0mmol)을 차례로 첨가한다. 혼합물을 100℃로 가열하고 1.5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 50℃로 냉각시키고 DBU(4.2mL, 28.1mmol)을 첨가한다. 30분 후 용액을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 포화 염화암모늄, 물 및 염수로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에서 농축 건조시킨다. 생성된 고체를 2% MeOH/CH_2Cl_2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(4.79g, 10.3mmol)을 백색 고체로 수득한다.

^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.80(s, 1H), 8.48(d, 1H), 7.90(d, 1H), 6.51(s, 1H), 7.39(m, 5H), 5.45(d, 1H), 5.19(s, 2H), 4.90(AB, 2H), 4.30(m, 1H), 3.49(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.78(s, 9H). 이온 분석 MS, $[M+H]^+$=465.

E. 2-[3-(S)-아미노-2-옥소-피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르

HCO_2H/MeOH(30mL, 4.4% 용액)중의 2-[3-(S)-벤질옥시카보닐아미노-2-옥소-피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-

c]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(2.8g, 6.0mmol)를 물(1mL) 중의 팔라듐 블랙(2.0g, 18.8mmol)의 용액에 캐뉼라를 경유하여 신속하게 첨가한다. 약 40분 후, 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고 중탄산나트륨 포화용액으로 염기성화한다. 여액을 진공하에 농축시켜 메탄올을 제거한 다음, 생성된 용액을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고 농축 건조시킨다. 생성된 백색 고체를 정제하지 않고 다음 단계에 사용할 수 있다. 표제 화합물을 다음과 같은 방식으로 정제하여 설폰아미드 군을 제조하였다. 조 고체를 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN의 구배로 용출하면서 RP-HPLC하여 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 중탄산나트륨 포화용액으로 중화시킨 다음, 농축시켜 CH_3CN을 제거한다. 수성층을 메틸렌 클로라이드(4회)로 추출하고 유기층을 염수로 세척한 다음, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.80(s, 1H), 8.43(d, 1H), 7.90(d, 1H), 6.41(s, 1H), 4.88(AB, 2H), 3.65(m, 1H), 3.45(m, 2H), 2.55(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.75(s, 9H). 이온 분석 MS, $[M+H]^+$=331.

F. 5-클로로-[2,2']비티오페닐

문헌[참조: Bull. Chem. Soc. Japan, 1979, 1126]에 기술된 절차에 따라 2-클로로-티오펜으로부터 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 5% EtOAc/헥산 내지 10% EtOAc/헥산의 구배로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체를 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.24(m, 1H), 7.11(d, 1H), 7.03(dd, 1H), 6.94(d, 1H), 6.83(d, 1H). EI MS, $[M]^+$=200, 202, CI 패턴.

G. 5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설포닐 클로라이드

티에노[2,3-b]피리딘 대신에 5-클로로-[2,2']비티오페닐을 사용하여 실시예 57, 파트 A에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 5% EtOAc/헥산 내지 10% EtOAc/헥산의 구배로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체를 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.76(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.09(d, 1H), 6.92(d, 1H). EI MS, $[M]^+$=298, 300, CI 패턴.

H. 2-[3-(S)-(5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설포닐아미노)-2-옥소-피롤리딘-1-일메틸]피롤로[3,2-c]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르

출발 물질로서 5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설포닐 클로라이드 및 2-[3-(S)-아미노-2-옥소-피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 56, 파트 A에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 5% MeOH/CH_2Cl_2의 구배로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하거나 정제하지 않고 수성 후처리한 후 다음 단계에 사용한다.

이온 분석 MS, $[M+H]^+$=593, 595, CI 패턴.

I. 5'클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산
[2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3(S)-일]-아미드

0℃하에 CH_2Cl_2(2mL)중의 2-[3-(S)-(5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설포닐아미노)-2-옥소-피롤리딘-1-일메틸]피롤로[3,2-c]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(0.13g, 0.22mmol)의 슬러리에 트리플루오로아세트산(1.0mL, 13.0mmol)을 적가한다. 30분 후, 빙욕을 제거하고 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN의 구배로 용출하면서 RP-HPLC하여 정제한다. 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 14.60(bs, 1H), 12.78(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.55(d, 1H), 8.40(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.21(d, 1H), 6.91(s, 1H), 4.70(AB, 2H), 4.21(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.25(m, 1H), 1.75(m, 1H). 이온 분석 MS, $[M+H]^+$=493, 495, CI 패턴.

실시예 60

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

A. 2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 에틸 에스테르

-78℃하에 THF(15mL)중의 에틸 디에틸포스포릴메탄설포네이트(1.0g, 3.8mmol)[문헌(참조: Tetrahedron, 1987, 43(21), 5125)에 기술된 바에 따라 제조됨]의 용액에 n-부틸 리튬(헥산 중의 2.5M 용액 1.6mL, 4.0mmol)을 적가한다. 혼합물을 20분동안 교반한 다음, 5-클로로-2-티오펜카르복스알데하이드(0.45mL, 4.2mmol)를 서서히 첨가한다. 황색 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 방새 가온한다. 과량의 용매를 증발시키고 잔사를 물(2mL)로 처리하고 CH_2Cl_2로 추출한다. 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고 농축시킨다. 조 생성물을 CH_2Cl_2로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.55(d, 1H), 7.11(d, 1H), 6.90(d, 1H), 6.41(d, 1H), 4.20(q, 2H), 1.39(t, 3H). 이온 분석 MS, $[M+H]^+$=253.

B. 2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐 테트라-n-부틸암모늄 설포네이트

아세톤(16mL)중의 2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 에틸 에스테르(0.92g, 3.2mmol)를 테트라부틸암모늄 요오다이드(1.3g, 3.5mmol)로 처리하고 19시간 동안 환류로 가열한다. 혼합물을 농축 건조시킨 다음, CH_2Cl_2로 희석하고 물 및 염수로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과, 농축시켜 오일/고체를 수득하고 이를 정제하지 않고 다음 단계에 사용한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.28(d, 1H), 6.81(d, 1H), 6.77(d, 1H), 6.73(d, 1H), 3.29(t, 8H), 1.65(m, 8), 1.45(m, 8H), 1.00(t, 12H).

C. 2-(5-클로로티오펜-2-일)-에텐설포닐 클로라이드

0℃하에 CH_2Cl_2 (8.6mL) 중의 트리페닐포스핀(1.8g, 6.9mmol)의 용액에 설푸릴 클로라이드(0.61mL, 7.6mmol)을 첨가한다. 빙욕을 제거하고 CH_2Cl_2(17mL)중의 2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐 테트라-n-부틸암모늄 설포네이트(1.6g, 3.4mmol)을 캐뉼라를 통해 반응 혼합물에 첨가한다. 생성된 황색 요액을 1.5시간 동안 교반한 다음 용액이 더 이상 흐리지 않고 두 층이 형성될 때까지 헥산/에테르(1:1 v/v, 200mL)를 첨가한다. 용액을 따라내고 오일성 하층을 버린다. 용액을 농축시켜 건조시키고 생성물을 CH_2Cl_2로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체로 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.71(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.91(d, 1H). EI MS, $[M]^+$=242,244,246, CI 패턴.

D. 2-{3-(S)-[2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐아미노]-2-옥소-피롤리딘-1-일메틸}-1-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르

출발 물질로서 2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐 클로라이드 및 2-[3-(S)-아미노-2-옥소-피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 56, 파트 A에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하거나 정제하지 않고 수성 후처리한 후, 다음 단계에 사용한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.75(s, 1H), 8.46(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.85(d, 1H), 6.67(d, 1H), 6.40(s, 1H), 4.90(AB, 2H), 4.15(m, 1H), 3.49(m, 2H), 2.71(m, 1H), 2.21(m, 1H), 1.7(s, 9H). 이온 분석 MS, $[M+H]^+$=537, 539, CI 패턴.

E. 2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

출발 물질로서 2-{3-(S)-[2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐아미노]-2-옥소-피롤리딘-1-일메틸}-1-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 59, 파트 I에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN로 용출하면서 RP-HPLC하여 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.19(s, 1H), 8.48(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.02(d, 1H), 6.90(s, 1H), 4.71(AB, 2H), 4.12(m, 1H), 3.21(m, 2H), 2.42(m, 1H), 1.85(m, 1H). EI MS, $[M]^+$=436, 438, CI 패턴.

실시예 61

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

A. 5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

출발 물질로서 5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설포닐 클로라이드 및 3-(S)-아미노-1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 56, 파트 A에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 조 생성물을 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.30(d, 1H), 8.15(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.52-7.60(m, 3H), 7.01-7.09(m, 2H), 6.88(d, 1H), 5.41(s, 1H), 4.68(AB, 2H), 3.90(m, 1H), 3.29(m, 2H), 2.61(m, 1H), 2.11(m, 1H). 이온 분석 MS, $[M+H]^+$=538, 540, CI 패턴.

B. 5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

출발 물질로서 5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 사용하여 실시예 56, 파트 B에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN로 용출하면서 RP-HPLC하여 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.03(bs, 2H), 8.58(d, 1H), 8.31(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.30-7.41(m, 2H), 7.29-7.25(m, 2H), 4.60(AB, 2H), 4.25(m, 1H), 3.23(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.75(m, 1H). 이온 분석 MS, $[M+H]^+$=519, 521, CI 패턴.

실시예 62

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

출발 물질로서 2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(1-클로로-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드를 사용하여 실시예 56, 파트 B에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다. 조 생성물을 10% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA) 내지 100% CH_3CN로 용출하면서 RP-HPLC하여 정제하고 적절한 생성물 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 연한 분홍색 고체로 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.00(bs, 2H), 8.32(s, 1H), 7.90-7.98(m, 2H), 7.80(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.73(d, 1H), 4.52(AB, 2H), 4.20(m, 1H), 3.23(m, 2H), 2.48(m, 1H), 1.88(m, 1H). 이온 분석 MS, $[M+H]^+$=463, 465, CI 패턴.

실시예 63

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 28, 파트 E, F, G에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.83(bs, 2H), 8.86(m, 2H), 8.25(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.00(m, 3H), 7.85(m, 2H), 7.55(m, 1H), 4.50(AB, 2H), 4.15(m, 1H), 3.14(m, 2H), 2.17(m, 1H), 1.72(m, 1H).

FAB MS,$[M+H]^+$=488, 490; CI 패턴.

실시예 64

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 29, 파트 F, G 및 H에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.78(m, 2H), 8.28(m, 2H), 8.04(m, 2H), 7.82(m, 2H), 7.51(d, 1H), 7.40(s, 1H), 4.58(AB, 2H), 4.13(m, 1H), 3.19(m, 2H), 2.17(m, 1H), 1.68(m, 1H). FAB MS,$[M+H]^+$=494, 496; CI 패턴.

실시예 65

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 30, 파트 D, E에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.52(m, 2H), 8.20(m, 1H), 8.11(s, 1H), 7.91(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.30(m, 2H), 4.58(AB, 2H), 4.15(m, 1H), 3.21(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.72(m, 1H). FAB MS,$[M+H]^+$=494, 496; CI 패턴.

실시예 66

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 30, 파트 D, E에 기술된 바와 같이 실시하여 표제 화합물을 제조한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.30(m, 2H), 8.70(m, 1H), 8.44(m, 1H), 8.20(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.21(m, 2H), 7.00(m, 1H), 4.57(AB, 2H), 4.15(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.19(m, 1H), 1.70(m, 1H). FAB MS,$[M+H]^+$=526, 528; CI 패턴.

실시예 67

2-(3-(S)-아미노-2-옥소-피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르

A. (2-브로모-피리딘-3-일)-카르밤산 t-부틸 에스테르

0℃하에 THF(18ml, 18mmol) 중의 1.0M 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드를 THF(15mL) 중의 3-아미노-2-브로모피리딘(1.5g, 8.7mmol) 및 중탄산 디-t-부틸(2.0g, 9.2mmol)의 용액에 첨가한다. 혼합물을 실온에서

4시간 동안 교반한 다음 농축하고, 포화 NH_4Cl로 급냉시키고 EtOAc로 희석한 후 물로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 목탄으로 처리한 다음, 여과하고 농축 건조시킨다. 표제 화합물은 담황색 고체(2.1g, 7.7mmol)로 수득된다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.44(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.20(m, 1H), 7.02(bs, 1H), 1.50(s, 9H). EI MS$[M+H]^+$=273, 275.

B. 2-(3-(S)-아미노-2-옥소-피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르

실시예 59, 파트 C, D 및 E에 기술된 방법에 따라 (2-브로모-피리딘-3-일)-카르밤산 t-부틸 에스테르(1.6g, 5.9mmol) 및 (2-옥소-1-프로프-2-인일-피롤리딘-3-(S)-일 카르밤산 벤질 에스테르(1.6g, 5.9mmol)로부터 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물은 백색 고체(0.29g, 0.88mmol)로 수득되었다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.45(d, 1H), 8.27(d, 1H), 7.18(dd, 1H), 6.50(s, 1H), 4.90(AB, 2H), 3.64(m, 1H), 3.45(m, 2H), 2.52(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.70(s, 9H). EI MS$[M+H]^+$=331.

실시예 68

6-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-설포닐 클로라이드

4-클로로-1,2-페닐렌디아민(4.3g, 30mmol), 수산화칼륨(1.9g, 34mmol), 이황화탄소(2.1ml, 34mmol), 에탄올(30ml) 및 물(4.5ml)의 혼합물을 환류하에 3시간 동안 가열한다. 노리트를 첨가하고 혼합물을 10분 동안 환류한 다음, 여과한다. 따스한 여액을 환류하면서 물(30ml, 50 내지 75℃) 및 수성 아세트산(7.5ml, 33%)으로 희석한다. 갈색 고체가 형성되고, 혼합물을 빙욕으로 냉각시킨다. 6-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-티올(4.2g, 2.3mmol)을 수거하고 물로 세척한 다음, 진공 건조시킨다. H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12.6(d, 2H), 7.1(s, 3H). EI MS M^+=184, 186. 20% AcOH(30 ml)중의 6-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-티올(1.0g, 5.4mmol)의 현탁액을 빙욕에서 냉각시킨다. Cl_2 가스를 혼합물에 40분동안 버블링시킨다. 생성된 고체를 여과하여 수거하고 물로 세척한 다음, 공기로 건조시켜 표제 화합물을 담갈색 고체를 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.75(m, 2H), 7.50(d, 1H).

실시예 69

티에노[2,3-b]피리딘-2-설포닐 클로라이드

티에노[2,3-b]피리딘(1.18g, 8.7mmol)을 실시예 8, 파트 A에 기술된 3단계에 적용시킨다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(20% EtOAc/헥산)하여 표제 화합물(0.59g, 2.5mmol)을 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.78(dd, 1H), 8.26(dd, 1H), 8.10(s, 1H), 7.47(dd, 1H). EI MS M^+=233, 235.

실시예 70

6-클로로-티에노[2,3-b]피리딘-2-설포닐 클로라이드

6-클로로-티에노[2,3-b]피리딘(0.73g, 4.3mmol)을 실시예 8, 파트 A에 기술된 3단계에 적용시킨다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(15% EtOAc/헥산)하여 표제 화합물(0.75g, 2.8mmol)을 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.19(d, 1H), 8.07(s, 1H), 7.47(d, 1H). EI MS M^+=267, 269, 271.

본원에 기술된 것과 유사한 방법 및 시약을 사용하여 실시예 71 내지 실시예 74의 화합물을 합성한다.

실시예 71

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드

EI MS, $[M]^+$=469.

실시예 72

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드

EI MS, $[M]^+$=463, 465(Cl 패턴).

실시예 73

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드

EI MS, $[M+H]^+$=519, 521(Cl 패턴).

실시예 74

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(S)-일]아미드

EI MS, $[M+H]^+$=436, 438(CI 패턴).

실시예 75

3-(R)-5 클로로티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트

파트 A. 7-메틸옥시카보닐-4-클로로퀴놀린

밀폐된 튜브에서 80% H_2SO_4 100 mL중의 4-클로로-7-트리플루오로메틸퀴놀린(5.0g, 21.6mmol)을 200℃로 24시간 동안 가열한다. 용액을 냉각시키고, 물에 부은 다음, 수산화나트륨을 사용하여 pH 3 내지 4로 중화시킨다. 침전된 고체를 수거하고, 물로 세척한 다음, 2N 수산화 나트륨중에 용해시킨다. 수용액을 에틸 아세테이트로 세척한 다음, pH 약 3 내지 4로 산성화한다. 침전물을 수거하고, 물로 세척한 다음, 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 7-카복시-4-클로로퀴놀린을 고체(5.1g, 24.6mmol)로 수득한다. 이 물질의 일부(2.0g, 9.6mmol)를 무수 THF(200mL), DMF(2mL) 및 메틸렌 클로라이드(14.5mL, 29mmol)중의 2M 옥살릴 클로라이드로 처리한다. 생성된 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 메탄올(10mL)로 처리한다. 30분 동안 교반한 후 용액을 농축시키고 잔사를 메틸렌 클로라이드중에 침지시킨다. 용액을 중탄산나트륨 포화용액으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조시킨 다음, 농축시켜 표제 화합물을 고체(2.1g, 9.5mmol)로 수득한다.

MS m/z: M^+= 221; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.6(s, 1H), 8.2(s, 1H), 7.9(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.45(s, 1H), 3.95(s, 3H).

파트 B. 7-하이드록시메틸-4-클로로퀴놀린

7-메틸옥시카보닐-4-클로로퀴놀린(2.1g, 9.5mmol)을 무수 THF(25mL) 및 무수 에테르(200mL) 중에 용해시킨다. 용액을 무수 빙/아세톤 욕에서 냉각시키고 THF(11.0mL, 11mmol)중의 1M 리튬 알루미늄 하이드라이드로 처리한다. 용액을 20분동안 약 -45℃로 가온하고 에틸 아세테이트로 급냉시킨다. 용액을 에테르로 희석하고 물(36mL), 15% NaOH(36mL) 및 물(3x36mL)로 연소 처리한다. 혼합물을 여과하고 증발시켜 잔사로 표제 화합물(2.0g, 9.7mmol)을 수득하고 이를 진공하에서 건조한 후 정제하지 않고 사용한다.

MS m/z: M^+= 193; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 0.00, 8.65(d, 1H), 8.15(d, 1H), 8.0(d, 1H), 7.6(d, 1H), 7.45(d, 1H), 4.8(s, 2H).

파트 C. 7-브로모메틸-4-클로로이소퀴놀린

7-하이드록시메틸-4-클로로퀴놀린(0.2g, 0.97mmol)을 48% HBr로 처리하고 120℃로 1시간 동안 가열한다. 생성된 용액을 얼음으로 냉각시키고 물로 희석한 다음, 에틸 아세테이트 및 중탄산나트륨으로 pH가 염기성이 될 때까지 처리한다. 층을 분리하고 유기층을 물로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켜 7-브로모메틸-4-클로로퀴놀린(0.23g, 0.9mmol)을 수득한다.

MS m/z: M^+= 255; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.75(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.1(s, 1H), 7.7(d, 1H), 7.5(d, 1H), 4.7(s, 2H).

파트 D 3-아미노-1-(4-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘 하이드로클로라이드

3-(R)-(t-부틸카보닐)-2-옥소-피롤리딘(1.0g, 5.0mmol)을 THF(70mL) 중에 용해시키고, 빙욕에 냉각시킨 다음, 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.18g) 및 60% 나트륨 하이드라이드(0.24g, 6.0mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분동안 교반한 다음, THF(50mL) 중의 7-브로모메틸-4-클로로퀴놀린(1.3g, 5.1mmol)의 용액으로 적가한다. 생성된 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 염화암모늄 용액으로 급냉시키고 농축시킨다. 에틱 아세테이트로 희석한 후 물로 세척하고 유기층을 건조(황산나트륨), 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(3% 메탄올/메틸렌 클로라이드)하여 고체 3-(R)-(t-부틸카보닐)-1-(4-클로로퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리디논(1.3g, 3.3mmol)을 수득한다. 이 물질을 에틸 아세테이트중의 염화수소 포화용액으로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반한다. 고체를 여과하고, 에틸 에테르로 세척한 다음, 공기 건조시켜 표제 화합물(0.95g, 3.0mmol)을 수득한다.

MS m/z: M^+= ^{1}H NMR(CD_3OD, 300MHz) δ 9.0(d, 1H), 8.5(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.0(d, 1H), 7.9(d, 1H), 4.9(q, 2H), 4.2(t, 1H), 3.4(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.1(m, 1H).

파트 E. 3-(R)-5 클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드

0℃하에 DMF(2ml), 아세토니트릴(8mL), 트리에틸 아민(1.2ml, 8.4mmol) 및 아세토니트릴(2.0mL)중의 5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐 클로라이드(30.0mg, 0.12mmol)의 용액으로 처리한다. 2시간 후, 용액을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 농축시켜 표제 화합물(28mg, 0.5mmol)을 수득한다.

MS m/z: 481$[M+I]^+$; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.8(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.9(d, 2H), 7.85(s, 1H), 7.4-7.5(m, 2H), 6.7(d, 1H), 6.6(d, 1H), 6.5(d, 1H), 5.8-5.9(m, 1H), 4.75(q, 2H), 4.2(t, 1H), 3.3-3.4(m, 2H), 2.6(m, 1H), 2.0(m, 1H).

파트 F. 3-(R)-5 클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

3-(R)-5 클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-클로로-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드

(20mg), 암모늄 아세테이트(0.5g) 및 페놀(1.0g)을 밀폐된 튜브에서 120℃로 1.5시간 동안 가열한다. 용기의 내용물을 에틸 아세테이트로 희석하고 1 N NaOH(4x100ml) 및 물로 세척한 다음, 농축한 후, HPLC(0.1% 수성 TFA중의 20% 아세토니트릴 내지 100% 아세토니트릴)하여 정제하고 동결 건조시켜 2.0mg의 표제 화합물을 수득한다.

MS m/z: 463[M+H] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.3(m, 1H), 7.7(s, 1H), 7.6(d, 1H), 7.5(d, 1H), 7.2(d, 1H), 7.0(s, 1H), 6.9(d, 1H), 6.8(d, 1H), 4.9(q, 2H), 4.25(t, 1H), 3.5(m, 2H), 2.6(m, 1H), 2.05(m, 1H).

본원에 기술된 것과 유사한 방법 및 시약을 사용하여 실시예 76 내지 실시예 81의 화합물을 합성한다.

실시예 76

2-(S)-[[1-(4-아미노-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)아미노]아세트산 메틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=559, 561.

실시예 77

2-(S)-6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드, 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=487, 489.

실시예 78

2-(S)-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드, 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=463, 465.

실시예 79

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드, 디트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=454.

실시예 80

N-(3-아미노-피리딘-4-일)-2-[3-(7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐아미노)-2-옥소-피롤리딘-1-일]아세트아미드

MS, $[M+H]^+$=470.

실시예 81

2-[3-(7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐아미노)-2-옥소-피롤리딘-1-일]-N-피리딘-4-일-아세트아미드

MS, $[M+H]^+$=455.

실시예 82

6-클로로벤조[b]티오펜-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일-아미노)에틸]-피롤리딘-3-(S)-일}-아미드 트리플루오로아세테이트

파트 A [1-(2-아미노-에틸)-2-옥소-피롤리딘-3(S)-일]-카복실산 t-부틸 에스테르

[2-옥소-피롤리딘-3(S)-일]-카르밤산 t-부틸 에스테르(4.0g, 20mmol)를 THF(150mL) 중에 용해시키고 빙욕에서 냉각시킨 다음, 60% 나트륨 하이드라이드(0.95g, 24mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 테트라-부틸암모늄 요오다이드(0.16g, 0.44mmol) 및 브로모아세토니트릴(1.7mL, 24mmol)로 처리한다. 3시간 후, 반응을 물로 급정지시키고 적은 용량으로 농축시킨 다음, 메틸렌 클로라이드(4x)로 추출한다. 합한 유기추출물을 농축시키고 잔사를 크로마토그래피(2% MeOH/CH_2Cl_2)하여 [1-시아노메틸-2-옥소-피롤리딘-3(S)-일]-카르밤산 t-부틸 에스테르(3.4g, 14mmol)을 수득한다. EI MS m/z: 244,$[M+1]^+$; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 5.13(br, 1H), 4.13(m, 1H), 3.34(m, 5H), 2.85(t, 1H), 2.60(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.40(s, 9H). 이 물질(3.0g, 12.6mmol)을 에탄올(80mL)중에 용해시키고 50 PSI의 수소 가스하에서 24시간 동안 산화백금(0.8g)으로 처리한다. 촉매를 여과하여 제거하고 용액을 농축시켜 표제 화합물(2.9g, 12mmol)을 수득한다.

파트 B {2-옥소-1-[2-(2,3,5,6-테트라클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3(S)-일}-카르밤산 t-부틸 에스테르

[1-(2-아미노-에틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-카르밤산 t-부틸 에스테르(2.7g, 11mmol)을 메틸렌 클로라이드(100mL)중에 용해시키고 4-니트로-2,3,5,6-테트라클로로-피리딘(3.2g, 12mmol) 및 N-메틸모르폴린(2.6mL, 24mmol)으로 처리한다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반시키고, 농축시킨 다음, 잔사를 크로마토그래피(50 내지 60% 에틸 아세테이트/헥산)하여 정제하여 표제 화합물(3.2g, 7.0mmol)을 수득한다.

EI MS m/z: 456,458,460,462$[M]^+$; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 5.6(br, 1H), 5.07(br, 1H), 4.15(m, 1H),

3.94(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.36(m, 2H), 2.65(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.44(s, 9H).

파트 C 3-(S)-아미노-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-2-온

{2-옥소-1-[2-(2,3,5,6-테트라클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3(S)-일}-카르밤산 t-부틸 에스테르(0.42g, 0.92mmol)을 메탄올(16mL)중에 용해시키고 메탄올(18mL, 8mmol)중의 0.5M 나트륨 메톡사이드로 처리한다. 용액을 10%Pd/C로 처리하고 60 PSI의 수소 가스하에 16시간 동안 진탕시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 포화 NH_4Cl로 처리한 다음, 포화 $NaHCO_3$로 처리한다. 수용액을 메틸렌 클로라이드(8x)로 추출한다. 메틸렌 클로라이드 층을 황산마그네슘으로 건조시키고 백색 기포(0.19g, 5.9mmol)로 농축시킨다. EI MS m/z: 321, $[M+H]^+$; ^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.20(d, 2H), 6.45(d, 2H), 5.1(br, 1H), 4.9(br, 1H), 4.1(m, 1H), 3.7(m, 1H), 3.4(m, 5H), 2.57(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.46(s, 9H). 이 물질(0.14g, 0.44mmol)을 주변 온도에서 메틸렌 클로라이드(10mL)중의 20% 트리플루오로아세트산으로 2시간 동안 처리한다. 용액을 농축시켜 TFA 염의 형태로 등명한 생성물을 수득한다. TFA 염을 실리카 겔 컬럼에 적용시키고 NH_4OH/MeOH/CH_2Cl_2(1:10:70)로 용출하여 유리 염기(0.072g, 0.33mmol)를 수득한다.

^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.17(d, 2H), 6.40(d, 2H), 4.90(br, 1H), 3.55(m, 3H), 3.34(m, 4H), 2.42(m, 1H), 1.80(m, 1H).

파트 D. 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일-아미노)-에틸]-피롤리딘-3(S)-일}-아미드 트리플루오로아세테이트

3-(S)-아미노-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-2-온(0.12mmol)을 MeCN(5mL)중에 용해시키고 4-메틸모르폴린(0.035mL, 0.32mmol)으로 처리한다. MeCN(1 mL)중의 6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐 클로라이드(0.033g, 0.12mmol)를 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, HPLC하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.060g, 0.11mmol)를 수득한다.

MS m/z 451,453$[M+1]^+$; ^1H NMR(CD_3OD, 300MHz) δ 8.15(d, 1H), 8.05(s, 1H), 8.0(m, 2H), 7.03(d, 1H), 6.96(dd, 1H), 6.82(dd, 1H), 4.05(t, 1H), 3.60-3.55(m, 6H), 2.37(m, 1H), 1.83(m, 1H).

본원에 기술된 것과 유사한 방법 및 시약을 사용하여 실시예 83-88의 화합물을 합성한다.

실시예 83

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미드.

MS, $[M+H]^+$=483, 485.

실시예 84

6-클로로-티에노[2,3-b]피리딘-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드 트리플루오로아세테이트

MS, $[M+H]^+$=452, 454.

실시예 85

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드 디플루오로아세테이트

MS, $[M+H]^+$=418.

실시예 86

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드

MS, $[M+H]^+$=427, 429.

실시예 87

(S)-5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}아미드 디트리플루오로아세테이트

MS, $[M+H]^+$=532, 534, 536.

실시예 88

(S)-6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}아미드 디트리플루오로아세테이트.

MS, $[M+H]^+$=500, 502, 504.

실시예 89

((6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미노)아세트산 메틸 에스테르

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산의 DMF(2ml) 용액에 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일-아미노)-에틸]-피롤리딘-(S)-일}-아미드(0.030g, 0.066mmol) 및 K_2CO_3(0.027g, 0.2mmol)을 첨가한다. 실온에서 10분 동안 교반시

킨 후 메틸 브로모아세테이트(0.01ml, 0.1mmol)을 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 교반한다. 용매를 제거하고 잔사를 용출제로서 $NH_4OH/MeOH/CH_2Cl_2$(1:5:95)를 사용하여 크로마토그래피로 정제한다. 표제 화합물을 백색 고체(0.011g, 0.021mmol)로 수득한다.

MS m/z 523,525$[M+1]^+$; ^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.15(d, 2H), 7.98(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.41(d, 1H), 6.35(d, 2H), 4.72(br, 1H), 4.55(t, 1H), 4.18(d, 1H), 3.85(d, 1H), 3.70(s,3H), 2.55(m, 1H), 3.4(m, 5H), 2.60(m, 1H), 2.35(m, 1H).

본원에 기술된 것과 유사한 방법 및 시약을 사용하여 실시예 90 내지 실시예 100의 화합물을 합성한다.

실시예 90

((6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일)}아미노)아세트산 트리플루오로아세테이트

MS, $[M+H]^+$=509, 511.

실시예 91

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 알릴-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드

MS, $[M+H]^+$=491, 493.

실시예 92

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 메틸-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드

MS, $[M+H]^+$=465, 467.

실시예 93

(S)-2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}아미드 트리플루오로아세테이트

MS, $[M+H]^+$=476, 478, 480.

실시예 94

(S)-티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}아미드 디플루오로아세테이트

MS, $[M+H]^+$=467, 469.

실시예 95

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미노)아세트산 메틸 에스테르

MS, $[M+H]^+$=499, 501.

실시예 96

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미노)아세트산 이소프로필 에스테르

MS, $[M+H]^+$=527, 29.

실시예 96

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미노)아세트산 트리플루오로아세테이트

MS, $[M+H]^+$=527, 529.

실시예 97

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-(2-메톡시-에틸)옥소-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드 트리플루오로아세테이트

MS, $[M+H]^+$=485, 487.

실시예 98

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산(2-메톡시-에틸)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미드 트리플루오로아세테이트

MS, $[M+H]^+$=485, 487.

실시예 99

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미

노)아세트산 에틸 에스테르 트리플루오로아세테이트;

MS, $[M+H]^+$=513, 515.

실시예 100

3-(5-클로로-티오펜-2-일)-N-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]피롤리딘-3-일}아미노)-아크릴아미드 트리플루오로아세테이트

MS, $[M+H]^+$=390, 392.

실시예 101

1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(4-클로로페닐)우레아 트리플루오로아세테이트

A. (2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)카르밤산 t-부틸 에스테르

N-a-(S)-t-부톡시카보닐-α,γ-디아미노부틸산(20g, 92mmol)을 THF(360mL)중에 현탁/용해시키고, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(15.5g, 100mmol) 및 트리에틸아민(28g, 280mmol)을 차례로 첨가한다. 현탁액을 실온에서 15분동안 질소하에서 교반시킨 후, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(22g, 115mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 60℃로 22시간 동안 가열하고 냉각시킨 다음, 고체를 실리카의 플러그를 통해 여과한다. 고체 및 실리카를 더 이상의 생성물이 여액에서 TLC에 의해 관찰되지 않을 때까지 THF로 세척한다. 합한 여액을 농축시키고 황색의 점착성 잔여 고체를 고 진공하에서 밤새 유지해 둔다. 잔여 물질을 에틸 아세테이트(100 mL)로 마쇄시키고 여과한 다음, 에틸 아세태이트 및 에틸 에테르로 세척한 다음, 고 진공하에서 건조시킨다. 생성물을 무색의 침상(12.2g, 61mmol)으로 분리한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 6.18(m, 1H); 5.11(m, 1H); 4.15(m, 1H); 3.35(m, 2H); 2.70(m, 1H); 1.96(m, 1H); 1.45(s, 9H). ESI MS,$[M+H]^+$=201.

B. 2-벤질리덴아미노-4-메틸벤조니트릴

벤즈알데하이드(8.9g, 84mmol)을 헵탄(250mL)중의 2-아미노-4-메틸벤조니트릴(10.0g, 76mmol)의 현탁액에 첨가하고 혼합물을 질소하에서 밤새 교반한다. 뜨거운 용액을 미리 가온된 플라스크에 따라내고 불용성 갈색 오일 물질을 남긴 다음, 용액에 에틸 아세테이트(2 mL)를 첨가한 후 실온으로 냉각시킨다. 생성된 고체를 여과하고 헵탄:에틸 아세테이트=100:1(2x25 mL)로 세척한 후, 고 진공하에서 건조시켜 베이지색 분말(12.54g, 57mmol)을 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.46(H, s); 7.95(dd, 2H); 7.50(m, 4H); 7.07(dd, 1H); 6.97(s, 1H); 2.43(s, 3H).

C. 2-아미노-4-(브로모메틸)벤조니트릴

2,2'-아조비스이소부티로니트릴(AIBN)(1.31g, 8mmol)을 사염화탄소(250mL)중의 N-브로모석신이미드(6.87g, 38mmol) 및 2-벤질리덴아미노-4-메틸벤조니트릴(7g, 31.8mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 질소하에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 냉각시키고 셀라이트의 플러그를 통해 여과한 다음, 셀라이트를 사염화탄소(100 mL)로 세척한다. 합한 여액을 1N HCl 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 진공하에서 농축시킨다. 조 생성물을 10-20% 에틸 아세테이트/헥산으로 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제한다. 합한 생성물 분획을 농축하고 생성된 점성 고체를 에틸 에테르/헥산으로 세척하여 생성물을 담황색 고체(3.26g, 15mmol)를 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.36(d, 1H); 6.75(m, 2H); 4.45(br s, 2H); 4.35(s, 2H). EI MS$[M+H]^+$=212.

D. [1-(3-아미노-4-시아노벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]카르밤산 t-부틸 에스테르

(2-옥소피롤리딘-3-(S)-일)카르밤산 t-부틸 에스테르(1g, 5mmol)를 질소하에서 THF(100mL) 중에 용해시키고 0℃로 냉각시킨다. 격렬히 교반한 용액에 칼륨-t-부톡사이드(0.62g, 5.5mmol)을 한번에 첨가하고 이어서 18-크라운-6(10mg, 0.038mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반한다. 용액을 0℃로 냉각시키고 2-아미노-4-(브로모메틸)벤조니트릴(1.16g, 5.5mmol)을 THF(10 mL) 중의 용액으로서 적가한 후 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반한다. 반응을 0.25M HCl(20 mL)로 급정지시키고 포화 수성 $NaHCO_3$로 중화시킨 다음, 염수를 첨가한다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기상을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 농축하고 0.5%-5% 메탄올/디클로로메탄으로 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 분획을 합하고 농축한 후 반고체 오일성 잔사를 헥산/디클로로메탄=100/1(25 mL)로 마쇄시킨다. 생성물을 담황색 분말(1.24g, 3.75mmol)로 분리한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.35(d, 1H); 6.64(d, 1H); 6.58(dd, 1H); 5.15(br s, 1H); 4.40(m, 4H); 4.19(m, 1H); 3.24(m, 2H); 2.60(m, 1H); 1.90(m, 1H); 1.45(s, 9H). ESI MS$[M+H]^+$=331.

E. [1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]카르밤산 t-부틸 에스테르

[1-(3-아미노-4-시아노벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]카르밤산 t-부틸 에스테르(890 mg, 2.69 mmol) 및 1,3,5-트리아진(650 mg, 8 mmol)을 에탄올(40 mL)중에서 합하고 아세트산(480 mg, 8 mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 질소하에서 밤새 환류시키고, 냉각한 다음, 실리카에 직접 미리 흡착시킨다. 생성물을 5-20% 메탄올/디클로로메탄(28% 수성 수산화암모늄의 0.5%를 함유함)으로 실리카상에서 컬럼 크로마토그래

피로 정제한다. 생성물 분획을 합하고 농축시킨 다음, 잔사를 밤새 진공하에 둔다. 생성물은 담황색 분말(0.50g, 1.4mmol)로 분리된다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.90(br s, 2H); 8.16(d, 1H); 7.49(d, 1H); 7.31(dd, 1H); 7.22(br d, 1H); 4.57(d, 1H); 4.44(d, 1H); 4.20(m, 1H); 2.23(m, 1H); 1.80(m, 1H); 1.39(s, 9H). ESI MS, $[M+H]^+$=358.

F. 3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]카르밤산 t-부틸 에스테르(1.70g, 5.15mmol)을 메탄올(100mL)중에 용해시키고 0℃에서 교반시키는 한편 포화(혼탁하게)될 때까지 용액에 HCl을 버블링한다. 반응 혼합물을 실온에 10분동안 둔 다음, 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로 세척하고 고 진공하에 건조시켜 생성물을 담황색 분말(1.33g, 4mmol)로 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.81(s, 1H); 8.73(br s, 2H); 8.57(d, 1H); 7.87(d, 1H); 7.65(dd, 1H); 6.68(br s, 2H); 4.73(d, 1H); 4.60(d, 1H); 4.13(m, 1H); 3.35(m, 2H); 2.43(m, 1H); 2.10(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=258.

G. 1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(4-클로로페닐)우레아 트리플루오로아세테이트

디메틸포름아미드(3 mL)중의 3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(50 mg, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민(40 mg, 0.40 mmol)을 실온에서 30분동안 교반시키고 4-클로로페닐이소시아네이트(25 mg, 0.16 mmol)을 DMF(2 mL)중의 용액으로서 첨가한다. 실온에 1시간 둔 다음, 공기 와류 송풍기로 45℃/25psi에서 디메틸포름아미드를 제거한다. 잔사를 30% 아세토니트릴/물(2% 트리플루오로아세트산)중에 용해시키고 15-45% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 생성물 분획을 합하고 아세토니트릴을 진공하에서 제거한 다음, 수용액을 동결 건조시켜 생성물을 회색 분말로 수득한 후 이를 아세토니트릴(2 mL)로 세척하여 순수한 생성물을 백색 분말(45 mg, 0.086 mmol)로 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.60(br s, 2H); 8.87(s, 1H); 8.80(s, 1H); 8.37(d, 1H); 7.62(dd, 1H); 7.58(d, 1H); 7.43(d, 2H); 7.35(d, 2H); 6.65(d, 1H); 4.64(m, 2H); 4.36(m, 1H); 3.28(m, 2H); 2.40(m, 1H); 1.91(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=411.

실시예 102

N-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-2-(5-클로로티오펜-2-일옥시)아세트아미드 트리플루오로아세테이트

디메틸포름아미드(1 mL)중의 3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(40 mg, 0.12 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(130 mg, 1 mmol)을 실온에서 15분동안 교반한다. 상기 용액을 디메틸포름아미드(1 mL)중의 2-(5-클로로티오펜-2-일옥시)아세트산(23 mg, 0.12 mmol), 디이소프로필에틸아민(20 mg, 0.16 mmol) 및 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3,-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU)(39 mg, 0.12 mmol)의 용액(이 용액은 첨가하기 전에 실온에서 5분동안 교반되었다)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주말내내 실온에서 교반하면서 두었다. 디메틸포름아미드를 와류 공기 송풍기로 45℃/25psi에서 제거하고 잔사를 20% 아세토니트릴/물(2% 트리플루오로아세트산)중에 용해시킨 다음, 15-45% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 생성물 분획을 합하고 아세토니트릴을 진공하에서 제거한 다음, 수용액을 동결 건조시켜 생성물을 회색 분말(34 mg, 0.062 mmol)로 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.62(br s, 2H); 8.80(s, 1H); 8.64(d, 1H); 8.34(d, 1H); 7.62(dd, 1H); 7.60(d, 1H); 6.78(d, 1H); 6.28(d, 1H); 4.59(m, 5H); 3.27(m,2H); 2.32(m, 1H); 1.97(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$= 432.

실시예 103

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트

3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(40 mg, 0.12 mmol) 및 탄산칼륨 분말(80 mg, 0.58 mmol)을 DMF(1 mL)중에 용해/현탁시키고 이 용액에 DMF(1 mL)중의 2-브로모메틸-1-t-부톡시카보닐-5-클로로인돌(41 mg, 0.12 mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 10분동안 음파처리한 다음, 실온에서 밤새 교반한다. 디메틸포름아미드를 와류 공기 송풍기로 45℃/25psi에서 제고하고 잔사를 메탄올(2x10 mL)로 추출한다. 여액을 메탄올(30 mL)로 희석하고 0℃로 냉각시키는 한편 포화될 때까지 용액에 무수 HCl을 버블링시킨다. 반응 혼합물을 밤새 실온에 둔다. 생성된 적색 용액을 진공하에서 농축시키고 아세토니트릴(2 mL)로 추출한 다음, 물(1% 트리플루오로아세트산)로 희석한 후 불용성 고체를 여과하고 조 물질을 20-60% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 역상 예비 HPLC하여 정제한다. 생성물 분획을 합하고 아세토니트릴을 진공하에서 제거한 다음, 수용액을 동결 건조시켜 생성물을 회색 분말(12 mg, 0.022 mmol)로 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 11.43(s, 1H); 9.61(br s, 3H); 8.78(s, 1H); 8.36(d, 1H); 7.67(s, 1H); 7.63(d, 1H); 7.59(dd, 1H); 7.46(d, 1H); 7.13(dd, 1H); 6.64(d, 1H); 4.70(d, 1H); 4.63(d, 1H); 4.51(m, 2H); 4.19(m, 1H); 3.34(m, 2H); 2.45(m, 1H); 2.07(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=421.

실시예 104

1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)우레아 트리플루오로아세테이트 및 5-클로로티오펜-2-카복실산[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(40 mg, 0.12 mmol) 및 디이소프로필에틸아민을 DMF(1 mL)중에 용해시키고 이를 5-클로로티오펜-2-카복실산 아지드(23 mg, 0.12 mmol)에 첨가한다. 반응 혼합물을 100℃로 20분간 가열하고 실온으로 냉각시킨 다음, 디메틸포름아미드를 와류 공기 송풍기로 45℃/25psi에서 제거한다. 잔사를 30% 아세토니트릴/물(2% 트리플루오로아세트산)에 용해시키고 15-30% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 두 개의 상이한 생성물의 분획을 별도로 합하고 아세토니트릴을 진공하에서 제거한 다음, 수용액을 동결 건조시켜 생성물을 백색 분말로 수득한다: 우레아(9 mg, 0.017 mmol), 아미드(22 mg, 0.043 mmol).

우레아: ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.98(s, 1H); 9.59(br s, 2H); 8.80(s, 1H); 8.38(d, 1H); 7.59(m, 2H); 6.68(d, 1H); 6.75(d, 1H); 6.24(d, 1H); 4.67(d, 1H); 4.59(d, 1H); 4.39(m, 1H); 3.27(m, 2H); 2.40(m, 1H); 1.94(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=421.

아미드: ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.73(br s, 2H); 9.02(d, 1H); 8.82(s, 1H); 8.40(d, 1H); 7.65(m, 3H); 7.21(d, 1H); 4.68(m, 3H); 3.31(m, 2H); 2.37(m, 1H); 2.06(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=421.

실시예 105

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-[3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

A. 3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온

3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(600 mg, 1.82 mmol)을 12% 메탄올/2% 수산화암모늄(28% 수성)/86% 디클로로메탄으로 실리카상에서 크로마토그래피하고 생성물 분획을 합한 다음, 농축시켜 유리 염기를 담황색 분말(360 mg, 1.4 mmol)로 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.35(s, 1H); 8.16(d, 1H); 7.74(br s, 2H); 7.47(d, 1H); 7.29(dd, 1H); 4.55(d, 1H); 4.49(d, 1H); 3.95(br d, 2H); 3.55(t, 1H); 3.18(m, 2H); 2.27(m, 1H); 1.69(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=258.

B. {[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미노}아세트산 t-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

디메틸포름아미드(5 mL)중의 t-부틸 브로모아세테이트(247 mg, 1.267 mmol)을 디메틸포름아미드중의 3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온(326 mg, 1.267 mmol) 및 피리딘(100 mg, 1.267 mmol)의 용액에 실온에서 적가하면서 적가한다. 90분 후 디메틸포름아미드(2 mL)중의 추가 당량의 피리딘(100 mg, 1.267 mmol)을 첨가한 후 디메틸포름아미드(5 mL)중의 이차 당량의 t-부틸 브로모아세테이트(247 mg, 1.267 mmol)을 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 180분동안 두고 디클로로메탄(150 mL)로 희석한 다음, 순수한 디클로로메탄, 20% 메탄올/5% 수산화암모늄(28% 수성)/75% 디클로로메탄으로 실리카상에서 섬광 크로마토그래피한다. 조 생성물 분획을 합하고 농축시켜 불순한 황색 고체를 수득한 다음, 이를 15% 아세토니트릴/물(2% 트리플루오로아세트산)중에 용해시키고 10-50% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 생성물 분획을 합하고 용매를 진공하에서 제거한 후 잔사를 고 진공에서 밤새 둔다. 생성물은 담분홍색 분말(300 mg, 0.808 mmol)로 분리된다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.76(br s, 3H); 8.82(s, 1H); 8.39(d, 1H); 7.68(d, 1H); 7.61(dd, 1H); 4.64(m, 2H); 4.11(m, 3H); 3.33(m, 2H); 2.40(m, 1H); 2.04(m, 1H); 1.47(s, 9H). ESI MS. $[M+H]^+$=372.

C. {[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-[3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

결합 대상물이 {[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미노}아세트산 t-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 및 3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴산인 것을 제외하고는 결합 과정은 실시예 102에서와 동일하다. 반응 혼합물을 농축한 후 잔사를 40% 아세토니트릴/물(2% 트리플루오로아세트산)중에 용해시키고 30-100% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 생성물 분획을 합하고 용매를 진공하에 제거하여 t-부틸 에스테르 중간체를 백색 분말로 수득한다. 이 중간체를 메탄올중에 용해시키고 0℃로 냉각시키는 한편 포화될 때까지 용액에 HCl을 버블링한다. 반응 혼합물을 실온에 밤새 두고 진공하에서 농축시킨 다음, 잔사를 20% 아세토니트릴/물(2% 트리플루오로아세트산)중에 용해시킨 후 10-100% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 생성물 분획을 합하고 아세토니트릴을 진공하에 제거한 다음, 수용액을 동결 건조시켜 생성물을 백색 분말(9 mg, 0.015 mmol)로 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) rotamers observed: δ 9.78(br s, 2H); 8.82,8.83(2s, 1H); 7.62(m, 3H); 7.36(m, 1H); 7.15(m, 1H); 6.88,6.73(2d, 1H); 5.28,4.17(2t, 1H); 4.40(m, 3H); 3.59(2s, 3H); 3.28(m,

2H); 2.37(m, 1H); 2.10(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=500.

실시예 106

6-클로로벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. (2-옥소피롤리딘-3-(R)-일)카르밤산 t-부틸 에스테르

출발 물질로서 (S) 에난티오머 대신에 (R)을 사용하고 실시예 101A와 동일한 절차를 실시한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 6.18(m, 1H); 5.11(m, 1H); 4.15(m, 1H); 3.35(m, 2H); 2.70(m, 1H); 1.95(m, 1H); 1.45(s, 9H). ESI MS, $[M+H]^+$=201.

B. [1-(3-아미노-4-시아노벤질)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]카르밤산 t-부틸 에스테르

출발 물질로서 (S) 에난티오머 대신에 (R)을 사용하고 실시예 101D와 동일한 절차를 실시한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.35(d, 1H); 6.64(d, 1H); 6.58(dd, 1H); 5.15(br s, 1H); 4.40(m, 4H); 4.19(m, 1H); 3.24(m, 2H); 2.60(m, 1H); 1.90(m, 1H); 1.45(s, 9H). ESI MS, $[M+H]^+$=331.

C. [1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]카르밤산 t-부틸 에스테르

출발 물질로서 (S) 에난티오머 대신에 (R)을 사용하고 실시예 101E와 동일한 절차를 실시한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.90(br s, 2H); 8.35(s, 1H); 8.16(d, 1H); 7.49(d, 1H); 7.31(dd, 1H); 7.22(br d, 1H); 4.57(d, 1H); 4.44(d, 1H); 4.20(m, 1H); 3.18(m, 2H); 2.23(m, 1H); 1.80(m, 1H); 1.39(s, 9H). ESI MS, $[M+H]^+$=358.

D. 3-(R)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온

각 경우에 출발 물질로서 (S) 에난티오머 대신에 (R)을 사용하고 실시예 101F 및 실시예 105A와 동일한 절차를 차례로 실시한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.81(s, 1H); 8.73(br s, 2H); 8.57(d, 1H); 7.87(d, 1H); 7.65(dd, 1H); 6.68(br s, 2H); 4.73(d, 1H); 4.60(d, 1H); 4.13(m, 1H); 3.35(m, 2H); 2.43(m, 1H); 2.10(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=258.

E. 6-클로로벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

3-(R)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온(36 mg, 0.14 mmol) 및 6-클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드(40 mg, 0.15 mmol)을 디클로로메탄(2 mL) 및 DMF(1 mL)중에 용해시키고 트리에틸아민(36 mg, 0.35 mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에 밤새 교반하면서 둔 후 공기 와류 송풍기로 45℃/25psi에서 농축시킨다. 잔사를 30% 아세토니트릴/물(2% 트리플루오로아세트산)에 용해시키고 20-60% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 생성물 분획을 합하고 아세토니트릴을 진공하에서 제거한 다음, 수용액을 동결 건조시켜 생성물을 백색 분말(9 mg, 0.015 mmol)을 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.61(br s, 2H); 8.75(m, 2H); 8.34(d, 1H); 8.27(s, 1H); 8.05(s, 1H); 8.02(d, 1H); 7.55(m, 3H); 4.55(M, 2H); 4.25(m, 1H); 2.99(m, 2H); 2.18(m, 1H); 1.73(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=488.

실시예 107

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

A. [1-(1-클로로이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]카르밤산 t-부틸 에스테르

출발 물질로서 (2-옥소피롤리딘-3-(R)-일)카르밤산 t-부틸 에스테르(312 mg, 1.56 mmol) 및 7-브로모메틸-1-클로로이소퀴놀린(440 mg, 1.72 mmol)을 사용하고 실시예 101D에서와 동일한 절차를 실시한다. 조 생성물을 50-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 분획을 합하고 농축시켜 생성물을 담황색 분말(471 mg, 1.25 mmol)로 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.28(d, 1H); 8.14(s, 1H); 7.83(d, 1H); 7.67(dd, 1H); 7.55(d, 1H); 5.50(br s, 1H), 4.77(d, 1H); 4.65(d, 1H); 4.31(m, 1H); 3.27(m, 2H); 2.60(m, 1H); 1.96(m, 1H); 1.47(s, 9H). ESI MS, $[M+H]^+$=376.

B. 3-(R)-아미노-1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트

[1-(1-클로로이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]카르밤산 t-부틸 에스테르(384 mg, 1.02 mmol), 페놀(962 mg, 10.2 mmol) 및 무수 암모늄 아세테이트(1.576g, 20.4mmol)을 밀폐된 튜브에서 합하고 100℃로 밤새 가열한 후, 냉각시키고, 아세토니트릴(20mL) 및 물(20mL)를 첨가한 다음, 상을 분리한다. 수성상을 에틸 아세테이트로 세척하고 농축 건조시킨다. 잔사를 메탄올로 추출하고 고체를

여과한 후 여액을 농축시킨다. 잔사를 10% 아세토니트릴/물(2% 트리플루오로아세트산)에 용해시키고 10-30% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 생성물 분획을 합하고 용매를 진공하에서 제거한 다음, 생성물을 고 진공하에서 건조시켜 백색 분말(88 mg, 0.238 mmol)을 분리한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.11(br s, 2H); 8.43(br s, 2H); 8.37(s, 1H); 7.98(d, 1H); 7.83(dd, 1H); 7.69(d, 1H); 4.66(d, 1H); 4.59(d, 1H); 4.09(m, 1H); 3.34(m, 2H); 2.38(m, 1H); 1.96(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=257.

C. 티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

3-(R)-아미노-1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트(80 mg, 0.216 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(140 mg, 1.08 mmol)을 아세토니트릴(12 mL)중에 용해시키고 실온에서 15분동안 교반시킨 후 티에노[3,2-b]피리딘-2-설포닐 클로라이드를 아세토니트릴(8 mL)중의 용액으로서 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 두고, 물(4 mL)을 첨가한 다음, 용액을 진공하에서 농축시켜 아세토니트릴(약 4 mL의 용액)을 제거한다. 75% 아세토니트릴/물(4 mL)을 첨가하고 생성물을 10-40% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 생성물 분획을 합하고 아세토니트릴을 진공하에서 제거한 다음, 수용액을 동결 건조시켜 생성물을 백색 분말(52 mg, 0.092 mmol)을 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.12(br s, 2H); 8.86(d, 1H); 8.77(br d, 1H); 8.59(d, 1H); 8.27(s, 1H); 8.12(s, 1H); 7.92(d, 1H); 7.77(dd, 1H); 7.65(d, 1H); 7.51(dd, 1H); 7.21(d, 1H); 4.61(d, 1H); 4.47(d, 1H); 4.36(m, 1H); 3.19(m, 2H); 2.21(m, 1H); 1.74(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=454.

실시예 108

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트

A. 1-(4-클로로퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]카르밤산 t-부틸 에스테르

친전자체로 7-브로모메틸-4-클로로퀴놀린을 사용하고 실시예 101D에서와 동일한 절차를 실시한다. 조 생성물을 1-20% 메탄올/에틸 아세테이트로 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 분획을 합하고 농축시켜 반고체/오일을 수득한 다음, 이를 에테르로 마쇄시켜 생성물을 백색 분말로 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.83(d, 1H); 8.17(d, 1H); 7.95(s, 1H); 7.74(d, 1H); 7.62(dd, 1H); 7.22(d, 1H); 4.66(d, 1H); 4.57(d, 1H); 3.20(m, 2H); 2.23(m, 1H); 1.83(m, 1H); 1.39(s, 9H). ESI MS, $[M+H]^+$=376.

B. 3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드

1-(4-클로로퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]카르밤산 t-부틸 에스테르(250 mg, 0.665 mmol), 페놀(626 mg, 6.65 mmol) 및 무수 암모늄 아세테이트(513 mg, 6.65 mmol)를 합하고 환류 장치를 이용하여 질소하에서 밤새 100℃로 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고 아세토니트릴(20 mL) 및 물(20 mL)을 첨가한다. 용액을 2개 상(모두 생성물을 함유함)으로 분리하고 이를 농축 건조시킨 다음, 별도로 20-40% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 각각의 생성물 분획을 합하고 용매를 진공하에서 제거한 다음, 잔사를 고 진공하에서 밤새 건조시킨다. [1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]카르밤산 t-부틸 에스테르 중간체를 메탄올중에 용해시키고 0℃로 냉각시키는 한편 포화될 때까지 용액에 무수 HCl을 버블링한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 두고 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 에테르로 세척하여 순수한 생성물을 무색 분말(170 mg, 0.516 mmol)로 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.15(br s, 2H); 8.75(br s, 2H); 8.50(d, 1H); 8.35(d, 1H); 7.96(s, 1H); 7.53(d, 1H); 6.79(d, 1H); 4.71(d, 1H); 4.58(d, 1H); 4.11(m, 1H); 3.11(m, 2H); 2.45(m, 1H); 2.13(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=257.

C. 1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트

출발 물질로서 3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드 대신에 3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 사용하고 실시예 103에서와 동일한 절차를 실시한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 11.39(s, 1H); 9.73(br s, 1H); 8.97(br s, 2H); 8.38(m, 1H); 7.73(s, 1H); 7.62(d, 1H); 7.52(d, 1H); 7.45(d, 1H); 7.13(dd, 1H); 6.75(d, 1H); 6.64(s, 1H); 4.65(m, 2H); 4.54(d, 1H); 4.46(d, 1H), 4.15(m, 1H); 3.32(m, 2H); 2.46(m, 1H); 2.05(m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+$=420.

실시예 109

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[3-(5-클로로티오펜-2-일)알릴아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트

3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(40 mg, 0.12 mmol) 및 탄

산칼륨 분말(80 mg, 0.58 mmol)을 DMF(1 mL)중에 용해/현탁시키고 이 용액에 3-(5-클로로티오펜-2-일)알릴 브로마이드(30 mg, 0.126 mmol)을 DMF(1 mL)중의 용액으로서 첨가한다. 반응 혼합물을 10분동안 음파처리한 다음, 실온에서 밤새 교반한다. 디메틸포름아미드를 와류 공기 송풍기로 45℃/25psi에서 제거한 다음, 잔사를 메탄올(2x10 mL)로 추출하고 고체를 여과한다. 여액을 농축시키고 조 물질을 20-60% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 생성물 분획을 합하고 아세토니트릴을 진공하에서 제거한 다음, 수용액을 동결 건조시켜 생성물을 회색 분말(15 mg, 0.028 mmol)을 수득한다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.64(br s, 3H); 8.79(s, H); 7.68(d, H); 7.59(dd, H); 7.08(d, H); 6.95(d, H); 5.96(m, H); 4.71(d, J); 4.64(d, H); 4.25(t, H); 3.87(d, H); 3.37(m, 2H); 2.47(m, H); 2.05(m, H). ESI MS $[M+H]^+$=414.

실시예 110

N-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴아미드 트리플루오로아세테이트

2-(5-클로로티오펜-2-일옥시)아세트산 대신에 3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴산을 사용하고 실시예 102에서와 동일한 절차를 실시한다.

ESI MS, $[M+H]^+$=428.

실시예 111

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트

2-브로모메틸-1-t-부톡시카보닐-5-클로로인돌 대신에 2-클로로메틸-1-t-부톡시카보닐-5-클로로벤즈이미다졸 및 2-클로로메틸-1-t-부톡시카보닐-6-클로로벤즈이미다졸의 혼합물을 사용하고 실시예 103에서와 동일한 절차를 실시한다.

ESI MS, $[M+H]^+$=422.

실시예 112

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-[2-(5-클로로티오펜-2-일)에텐설포닐]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

3-(R)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 대신에 {[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미노}아세트산 t-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트를 사용하고 6-클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드 대신에 2-(5-클로로티오펜-2-일)에텐설포닐 클로라이드를 사용하고 실시예 106E에서와 동일한 절차를 실시한다. 10-100% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 예비 역상 HPLC하여 중간체 t-부틸 에스테르를 분리한다. 생성물 분획을 합하고 용매를 진공하에서 제거한 다음, 중간체를 고 진공하에서 밤새 건조시킨다. 건조된 물질을 메탄올중에 용해시키고 0℃로 냉각시키는 한편 포화될 때까지 용액에 HCl을 버블링한 다음, 실온에서 교반하면서 밤새 둔다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축 건조시키고 잔사를 20% 아세토니트릴/물(2% 트리플루오로아세트산)중에 용해시키고 20-100% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 생성물 분획을 합하고 아세토니트릴을 진공하에서 제거한 다음, 수용액을 동결 건조시켜 생성물을 회색 분말을 수득한다.

ESI MS, $[M+H]^+$=536.

실시예 113

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일](5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드 대신에 {[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미노}아세트산 t-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트를 사용하고 실시예 103에서와 동일한 절차를 실시한다.

ESI MS, $[M+H]^+$=493.

실시예 114

{[1-(아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일][3-(5-클로로티오펜-2-일)알릴]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드 대신에 {[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미노}아세트산 t-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트를 사용하고 2-브로모메틸-1-t-부톡시카보닐-5-클로로인돌 대신에 3-(5-클로로티오펜-2-일)알릴 브로마이드를 사용하고 실시예 103에서와 동일한 절차를 실시한다.

ESI MS, $[M+H]^+$=486.

실시예 115

{[1-(아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)우레이도}아세트산

메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

3-(R)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 대신에 {[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미노}아세트산 t-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트를 사용하고 실시예 104에서와 동일한 절차를 실시한다. 단지 우레아만 관찰되고 아미드는 관찰되지 않는다. 10-100% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 예비 역상 HPLC하여 중간체 t-부틸 에스테르를 분리한다. 생성물 분획을 합하고 용매를 진공하에서 제거한 다음, 중간체를 고 진공하에서 밤새 건조시킨다. 건조된 물질을 메탄올중에 용해시키고 0℃로 냉각시키는 한편 포화될 때까지 용액에 HCl을 버블링한 다음, 실온에서 교반하면서 밤새 둔다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축 건조시키고 잔사를 20% 아세토니트릴/물(2% 트리플루오로아세트산)중에 용해시키고 20-60% 아세토니트릴/물(0.1% 트리플루오로아세트산)의 구배로 용출하면서 예비 역상 HPLC하여 정제한다. 생성물 분획을 합하고 아세토니트릴을 진공하에서 제거한 다음, 수용액을 동결 건조시켜 생성물을 백색 분말을 수득한다.

ESI MS, $[M+H]^+$=489.

실시예 116

N-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴아미드 트리플루오로아세테이트

출발 물질로서 (S) 에난티오머 대신에 (R)을 사용하고 실시예 110와 동일한 절차를 실시한다.

ESI MS, $[M+H]^+$=428.

실시예 117

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트

출발 물질로서 (S) 에난티오머 대신에 (R)을 사용하고 실시예 103와 동일한 절차를 실시한다.

ESI MS, $[M+H]^+$=421.

실시예 118

1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)우레아 트리플루오로아세테이트 및 5-클로로티오펜-2-카복실산[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

출발 물질로서 (S) 에난티오머 대신에 (R)을 사용하고 실시예 104와 동일한 절차를 실시한다.

우레아: ESI MS, $[M+H]^+$=417. 아미드: ESI MS, $[M+H]^+$=402.

실시예 119

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일](5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

A. {[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미노}아세트산 t-부틸 에스테르

출발 물질로서 (S) 에난티오머 대신에 (R)을 사용하고 실시예 105B와 동일한 절차를 실시한다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 순수한 물질이 얻어지기 때문에 HPLC 정제를 실시할 필요가 없다. 생성물은 유리 염기로 분리된다.

ESI MS, $[M+H]^+$=372.

B. {[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일](5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

출발 물질로서 {[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미노]아세트산 t-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 대신에 {[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미노]아세트산 t-부틸 에스테르를 사용하고 실시예 113와 동일한 절차를 실시한다.

ESI MS, $[M+H]^+$=493.

실시예 120

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트

출발 물질로서 3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드 대신에 3-(S)-아미노-1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드를 사용하고 2-브로모메틸-1-t-부톡시카보닐-5-클로로인돌 대신에 2-클로로메틸-1-t-부톡시카보닐-5-클로로벤즈이미다졸 및 2-클로로메틸-1-t-부톡시카보닐-6-클로로벤즈이미다졸의 혼합물을 사용하고 실시예 103에서와 동일한 절차를 실시한다.

ESI MS, $[M+H]^+$=421.

본원에 기술된 것과 유사한 방법 및 시약을 사용하여 실시예 121-138의 화합물을 합성한다.

실시예 121

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=487, 489, CI 패턴.

실시예 122

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3(S)-일]아미드

ESI MS, $[M+H]^+$=470, 472, CI 패턴.

실시예 123

7-메톡시-나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=477.

실시예 124

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=464, 466, CI 패턴.

실시예 125

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=488, 490, CI 패턴.

실시예 126

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=493, 395, CI 패턴.

실시예 127

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=460.

실시예 128

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=493, 495, CI 패턴.

실시예 129

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=525, 527, CI 패턴.

실시예 130

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 (S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=469, 471, CI 패턴.

실시예 131

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=493, 495, CI 패턴.

실시예 132

5-클로로 벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=493, 495, CI 패턴.

실시예 133

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=525, 527, CI 패턴.

실시예 134

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=460.

실시예 135

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=493, 495, CI 패턴.

실시예 136

5'-클로로-[2,2']바이페닐-5-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=525, 527, CI 패턴.

실시예 137

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산
[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트

ESI MS, $[M+H]^+$=460.

실시예 138

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드.

ESI MS, $[M+H]^+$=493, 495, CI 패턴.

유사하게, 상기된 것과 유사한 방법 및 시약을 사용하여 다음의 화합물을 합성한다:

3-[[1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]프로피온산 메틸 에스테르;

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)-(3-에틸부틸)아미노]피롤리딘-2-온;

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[벤질-(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온;

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)티아졸-5-일메틸아미노]피롤리딘-2-온;

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)-(2H-피라졸-3-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온;

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(6-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온;

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(6-클로로티에노[2,3-b]피리딘-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온;

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온;

3-{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일아미노]메틸}-1H-퀴놀린-2-온;

1-(7-아미노티에노[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온;

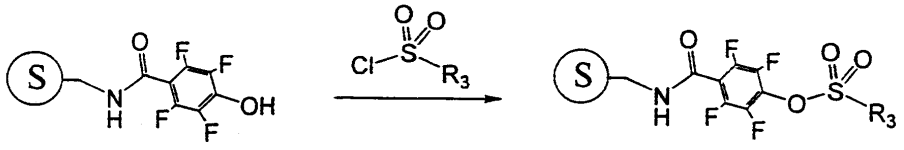
2-(5-클로로티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(R)-일]아미드;

{[2-(5-클로로티오펜-2-일)에텐설포닐]-[2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(R)-일]아미노}아세트산 이소프로필 에스테르;

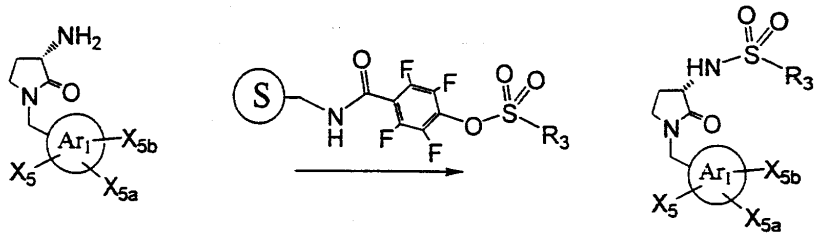
1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온; 및

5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드.

제조 1

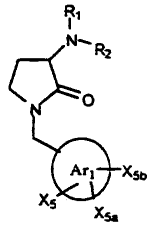


반응 용기를 4-하이드록시-2,3,5,6-테트라플루로벤즈아미도메틸-코폴리-(스티렌-1%-디비닐벤젠)-수지(0.20g, 0.15mmol)로 충진시킨다. 각 용기를 10분 동안 메틸렌 클로라이드(2mL)로 처리한 후 방향족 설포닐 클로라이드(0.45mmol) 및 디이소프로필에틸 아민(0.104 ml, 0.60 mmol)로 처리한다. 용기를 봉하고 약 16시간 동안 진탕시킨다. 반응 혼합물을 개별적으로 여과하고 20% 수성 DMF(10x), THF(5x) 및 디클로로메탄(5x)로 차례로 세척한 다음, 진공하에 주위 온도에서 밤새 건조시킨다. 예로서, 6-클로로벤조티오펜-2-설포닐)옥시-2,3,5,6-테트하플루로-벤즈아미도메틸-코폴리-(스티렌-1%-디비닐벤젠)-수지는 ^{19}F-NMR d-144.572, -145.608; IR(cm^{-1})1684(C=O 스트레치), 1391, (비대칭 SO_2 스트레치)1195, 1177(대칭 SO_2 스트레치)를 나타냈다.

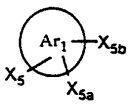


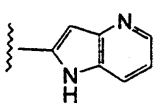
반응 용기를 상기된 바와 같이 아릴설포닐옥시-2,3,5,6-테트라플루로벤즈아미도메틸-코폴리-(스티렌-1%-디비닐벤젠)-수지(0.024g, 0.012mmol)로 충진시킨다. 수지를 DMF로 팽윤시킨 다음, DMF 중의 아민(1ml, 0.01mmol)의 0.01 M 용액으로 처리한다. 용기를 알루미늄 호일로 덮고 72시간 동안 진탕시킨다. 반응 진행을 TLC하여 모니터링한다. 완만한 반응을 위해 1,5,7-트리아자비사이클로[4.4.0]덱-5-엔 수지를 첨가한다. 반응 혼합물을 개별적으로 여과하고 수지를 메탄올로 세척한다. 여액을 질소 스트림으로 농축시킨다. 잔사를 메탄올중에 재용해시킨고 2회 이상 재농축시킨다. 생성된 잔사를 메틸렌 클로라이드(1 mL)중의 20%트리플루오로아세트산으로 처리하고 밤새 진탕시킨다. 반응 혼합물을 질소 스트림으로 농축시킨다. 메틸렌 클로라이드(1 ml)를 첨가하고 질소 스트림으로 농축시킨다. 메탄올(1 ml)를 첨가하고 질소 스트림으로 농축시킨다. 최종 잔사를 LC/질량 스펙트럼으로 분석한다; 각 경우에서 목적 생성물의 증거를 얻었다. 예컨데, 6-클로로벤조티오펜-2-설포닐)옥시-2,3,5,6-테트라플루로-벤즈아미도메틸-코폴리-(스티렌-1%-디비닐벤젠)-수지와 2-(3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르의 반응 및 후속되는 메틸렌 클로라이드중의 20% TFA로의 탈보호에 의한 산물은 M+H=461을 나타냈다. 이 물질은 인자 Xa에 대한 IC_{50}이 500 nM이었다.

이 제조에 기술된 방법에 따라, 2-3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르, 2-3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르 및 2-3-(S)-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일메틸)-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 14 아릴설포닐옥시-2,3,5,6-테트라플루로-벤즈아미도메틸-코폴리-(스티렌-1%-디비닐벤젠)-수지와 반응시키고 탈보호한 후 다음 화학식의 화합물을 수득한다.



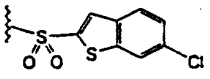
위의 화학식에서,



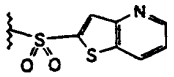
는  로부터 선택되고,

R_1은 H이고,

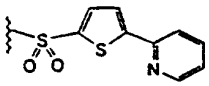
R_2는



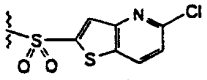
LCMS: M + H = 461



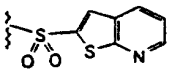
LCMS: M + H = 428



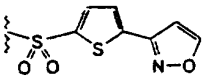
LCMS: M + H = 454



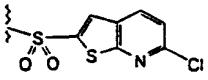
LCMS: M + H = 462



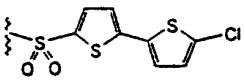
LCMS: M + H = 428



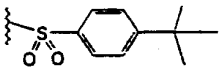
LCMS: M + H = 444



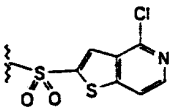
LCMS: M + H = 462



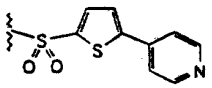
LCMS: M + H = 493



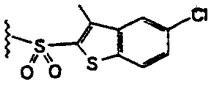
LCMS: M + H = 427



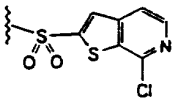
LCMS: M + H = 462



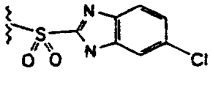
LCMS: M + H = 454



LCMS: M + H = 475

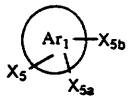


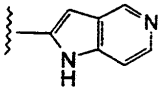
LCMS: M + H = 462



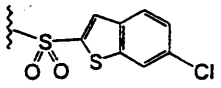
LCMS: M + H = 445

로 이루어진 구조식의 그룹으로부터 선택되거나,

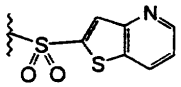


는  로부터 선택되고,

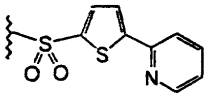
R_1은 H이고,



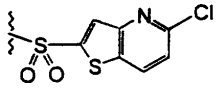
LCMS: M + H = 461



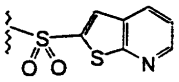
LCMS: M + H = 428



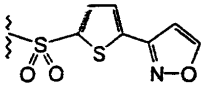
LCMS: M + H = 454



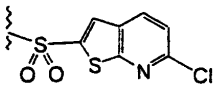
LCMS: M + H = 462



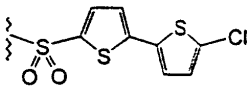
LCMS: M + H = 428



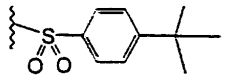
LCMS: M + H = 444



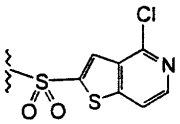
LCMS: M + H = 462



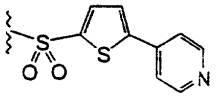
LCMS: M + H = 493



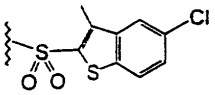
LCMS: M + H = 427



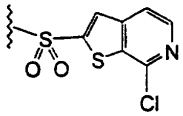
LCMS: M + H = 462



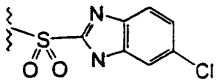
LCMS: M + H = 454



LCMS: M + H = 475



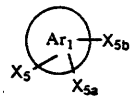
LCMS: M + H = 462



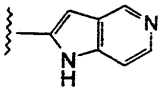
LCMS: M + H = 445

R_2는

로 이루어진 구조식의 그룹으로부터 선택되거나,



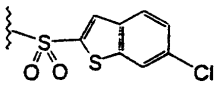
는



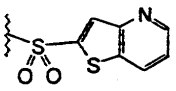
로부터 선택되고,

R_1은 H이고,

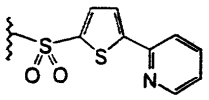
R_2는



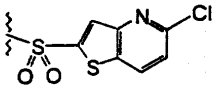
LCMS: M + H = 461



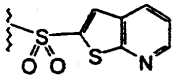
LCMS: M + H = 428



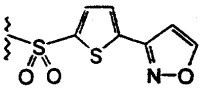
LCMS: M + H = 454



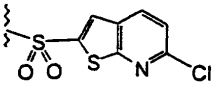
LCMS: M + H = 462



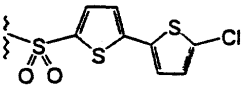
LCMS: M + H = 428



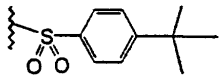
LCMS: M + H = 444



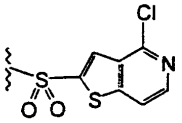
LCMS: M + H = 462



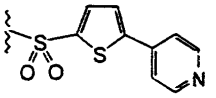
LCMS: M + H = 493



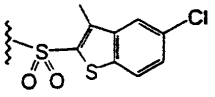
LCMS: M + H = 427



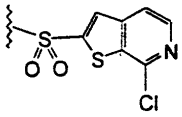
LCMS: M + H = 462



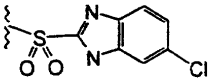
LCMS: M + H = 454



LCMS: M + H = 475



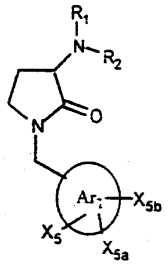
LCMS: M + H = 462



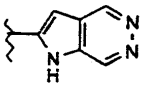
LCMS: M + H = 445

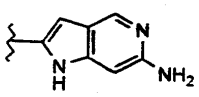
로 이루어진 구조식의 그룹으로부터 선택된다.

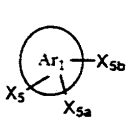
본원에 기술된 방법에 따라, 다음 화학식의 화합물이 또한 제조된다.



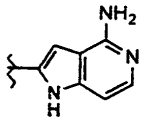
위의 화학식에서,

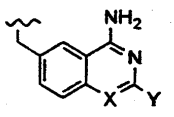






는

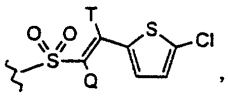
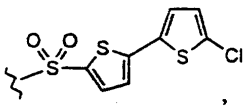




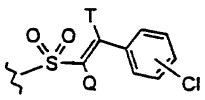
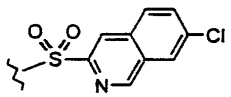
X= N, CH
Y= NH_2, CH_3

로부터 선택되고,

R_1은 H이고,


,

,

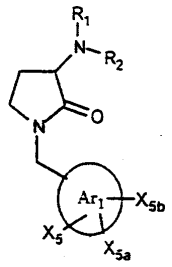
Q, T= H, CH_3, F, Cl


및


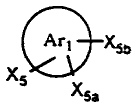
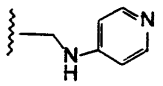
Q, T= H, CH_3, F, Cl

R_2는 로 이루어진 구조식의 그룹으로부터 선택된다.

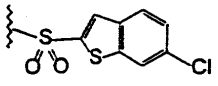
본원에 기술된 방법에 따라, 다음 화학식의 화합물이 또한 제조된다:

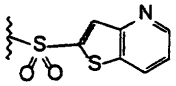


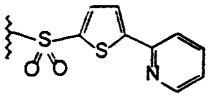
위의 화학식에서,

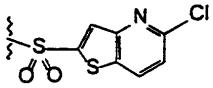

는

이고,

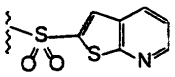
R_1은 H이고,

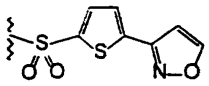

LCMS: M + H = 451

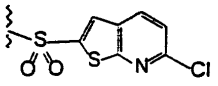

LCMS: M + H = 418

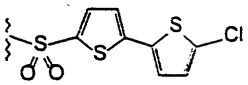

LCMS: M + H = 444

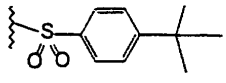

LCMS: M + H = 452

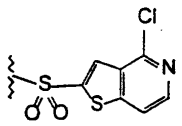

LCMS: M + H = 418

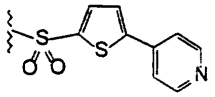

LCMS: M + H = 434

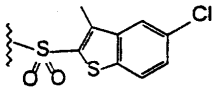

LCMS: M + H = 452

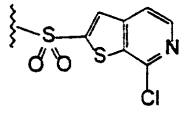

LCMS: M + H = 483

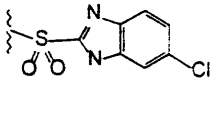

LCMS: M + H = 417


LCMS: M + H = 452


LCMS: M + H = 444


LCMS: M + H = 465


LCMS: M + H = 452


LCMS: M + H = 435

R_2는

로 이루어진 구조식의 그룹으로부터 선택된다.

본원에 기술된 분자는 혈액 응고의 과정에서 두 번째 효소를 억제하여 인자 Xa의 활성을 억제하는 능력으로 인해 혈액 응고를 억제한다. 유리 인자 및 프로트롬비나제 복합체(인자 Xa, 인자 Va, 칼슘 및 인지질)에 결집된 인자 Xa의 활성 모두는 화학식 I의 화합물에 의해 억제된다. 인자 Xa 활성의 억제는 상기 억제제와 상기 효소사이의 직접적인 복합체 형성에 의해 얻어지며 이에 따라 혈장 보조인자 항트롬빈 III에 독립적이다. 인자 Xa 활성의 효과적인 억제는 화합물을 경구 투여, 연속 정맥내 투입, 환약 정맥내 투여 또는 프로트롬빈으로부터 트롬빈의 형성을 유도한 인자 Xa를 억제하는 목적 효과를 달성하는 기타 다른 비경구 경로에 의한 투여를 통해 달성된다.

항응고제 요법은 정맥 및 동맥의 다양한 혈전 상태를 치료 및 예방하는데 이용된다. 동맥계에서, 비정상적인 혈전 형성은 관상, 뇌 및 말초 혈관과 주로 연관이 있다. 이러한 혈관의 혈전 폐쇄와 연관된 질병으로는 급성 심근 경색(AMI), 불안정 앙기나, 혈전색소증, 혈전요법 및 경피 경구경 관상 혈관형성술(PTCA)과 연관된 급성 혈관 폐쇄, 일시성 허혈 공격, 발작, 간헐성 파행 및 관상 또는 말초 동맥의 대체이식(CABG)가 포함된다. 만성 항응고제 요법은 또한 PTCA 및 CABG 후 흔히 일어나는 혈관 구경 협착을 억제하고 장기 혈액 투석 환자에게 혈관 통로 개방을 유지하는데 유리할 수 있다. 정맥과 관련하여, 병리적 혈전 형성이 복부, 무릎 및 둔부 수술 후 하지 정맥에서 흔히 발생한다(심부 정맥 혈전증, DVT). DVT는 또한 보다 위험한 폐 혈전색소증의 근원이 된다. 전신에 전염된 정맥내 응혈 이상증(DIC)이 흔히 폐혈증성 쇼크, 특정 바이러스 감염 및 암동안에 혈관계에서 발생한다. 이 상태는 응고 인자 및 이들의 혈장 억제제의 급속한 소모되고 수개 기관계의 미세혈관계를 통해 생명을 위협하는 트롬빈이 형성되는 결과로 특징지워 진다. 상기 논의된 징후에는 모두가 그런 것은 아니지만 항응고제 요법이 요구되는 가능한 임상 상태중 일부가 포함된다.

본 발명의 화합물은 단독으로 사용되거나 다른 진단제, 항응고제, 항혈소판제 또는 섬유소용해제와 배합하여 사용될 수 있다. 예를 들면, 표준 헤파린, 저분자량 헤파린, 직접 트롬빈 억제제(즉, 히루딘), 아스피린, 피브리노겐 수용체 길항제, 스트렙토키나제, 우로키나제 및/또는 조직 플라스미노겐 활성화제와 함께 인자 Xa 활성의 억제제의 병용 투여는 좀더 큰 항혈전 또는 혈전분해 효능 또는 효율을 유도할 수 있다. 본원에 기술된 화합물은 사람을 포함한 영장류와 같은 여러 동물의 혈전 합병증을 치료하기 위해 투여할 수 있다. 인자 Xa의 억제는 혈전증을 지닌 개체의 항응고제 요법에 뿐만 아니라 혈액 응고의 억제가 필요한 때, 예를 들면 축적된 전혈의 응고를 억제 및 시험 또는 저장용으로의 기타 생물학적 샘플의 응고를 억제하는데 유용하다. 따라서, 인자 Xa 활성의 억제제는 인자 Xa를 함유하거나 함유하는 것으로 추정되는 모드 매개체 및 혈액 응고가 억제될 필요가 있는 매개체에 가해지거나 접촉될 수 있다.

항응고제 요법에서의 용도 외에, 인자 Xa 활성의 억제제는 트롬빈의 형성이 병리작용을 하는데 연루된 기타 생리학적 상태를 치료 또는 예방하는데서 그 용도를 찾을 수 있다. 예를 들면, 트롬빈은 세포 표면 트롬빈 수용체의 특이적 분해 및 활성화를 통해 많은 다른 세포 유형을 조절하는 능력이 있기 때문에 관절염, 암, 동맥경화증, 관상 혈관형성술 후 재협착 및 알쯔하이머 질병과 같은 만성 및 퇴행성 질병의 발병 원인인 것으로 제시되어 왔다. 인자 Xa 활성의 억제는 트롬빈 형성을 효과적으로 차단할 것이며 이에 따라 여러 세포 유형에 미치는 트롬빈의 모든 병리학적 영향을 중화시킬 것이다.

본 발명의 또 다른 특징에 따라, 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이를 함유한 조성물을 환자에 투여함을 특징으로 하여 인자 Xa 활성의 억제제를 투여하여 경감될 수 있는 생리학적 상태, 예를 들면 상기된 증세를 앓고 있는 사람 또는 동물 환자를 치료하는 방법이 제공된다. "유효량"은 인자 Xa의 활성을 억제하고 그러므로써 원하는 치료 효과를 제공하는데 효과적인 본 발명에 따른 화합물의 양을 의미한다.

본 발명은 또한 이의 범위내에 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체 또는 피복제와 혼합하여 함유하는 약제를 포함한다.

실제로, 본 발명의 화합물은 비경구, 정맥내, 피하, 근육내, 결장, 비내, 십이지장내, 직장 또는 경구할 수 있다.

본 발명의 생성물은 가장 적합한 경로에 의해 투여를 허용하는 형태로 존재할 수 있으며 본 발명은 또한 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물을 함유하고 사람 또는 가축 의약에 사용하기에 적합한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이들 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 보조제를 사용하여 통상의 방법에 따라 제조할 수 있다. 보조제로는 특히 부형제, 멸균 수성 매질 및 여러 가지 무독성 유기 용매가 포함된다. 조성물은 정제, 환제, 과립, 좌제, 산제, 수성 액제 또는 현탁제, 주사용액, 엘릭서제 또는 시럽의 형태로 존재할 수 있으며 약제학적으로 허용되는 제제를 얻기 위하여 감미제, 풍미제, 착색제 또는 안정화제를 포함한 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다.

비히클의 선택 및 비히클내 활성 물질의 양은 일반적으로 화합물의 용해성 및 화학적 특성, 특정 투여 방식 및 약제학적 실전에서 관찰되는 규정에 따라 결정된다. 예를 들면, 락토즈, 나트륨 시트레이트, 탄산칼슘, 인산이칼슘 및 전분, 알긴산과 같은 붕해제 및 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 탈크와 같은 활탁제와 배합된 특정 복합 규산염과 같은 부형제가 정제를 제조하는데 사용될 수 있다. 캡슐을 제조하는데는 락토즈 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 사용하는 것이 유리하다. 수성 현탁액이 사용될 때 이들은 유화제 또는 현탁 촉진제를 함유할 수 있다. 또한, 수크로즈, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤 및 클로로포름 또는 이들의 혼합물과 같은 희석제가 사용될 수 있다.

비경구 투여의 경우, 식물성 오일(예, 참기름, 낙화유 또는 올리브유), 수성 유기 용액(예, 물 및 프로필렌 글리콜), 주사용 유기 에스테르(예, 에틸 올레이트) 및 약제학적으로 허용된 염의 멸균 수용액에 본 발명에 따른 화합물의 에멀젼, 현탁액 또는 용액이 사용된다. 본 발명에 따른 화합물 염의 용액은 특히 근육내 또는 피하 주사로 투여하는데 유용하다. 수용액은 또한 순수한 증류수중의 화합물 염의 용액을 포함하고 pH가 적절히 조절되고, 적절히 완충되며 충분량의 글루코즈 또는 염화나트륨으로 등장성을 유지하고 가열, 방사 또는 마이크로여과에 의해 멸균된 다는 전제하에 정맥내 주사를 위해 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물을 함유한 적절한 조성물은 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 분무 또는 현탁액 또는 용액의 에어로졸로 사용하기 위해 적합한 담체에 용해되거나 현탁될

수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 무수 분말 흡입에 사용하기 위해 적절한 고체 담체에 흡착 또는 흡수될 수 있다.

직장 투여를 위한 고체 조성물로는 알려진 방법에 따라 제형되고 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 함유한 좌제가 포함된다.

본 발명의 조성물에 활성 성분의 퍼센트는 다양할 수 있으며, 적절한 용량이 얻어질 수 있는 비율을 구성하는 것이 필요하다. 수개 단위용량형이 거의 동시에 투여될 수 있다. 사용된 용량은 의사에 의해 결정되며 원하는 치료효과, 투여경로, 치료기간 및 환자상태에 따라 좌우된다. 성인의 경우, 용량은 일반적으로 흡입하는 경우 약 0.01 내지 약 100, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 10 mg/체중kg/일이고, 경구투여의 경우는 약 0.01 내지 약 100, 바람직하게는 0.1 내지 70, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 10 mg/체중kg/일이고, 정맥내 투여의 경우는 약 0.01 내지 약 50, 바람직하게는 0.01 내지 10 mg/체중kg/일이다. 각각의 특정 사례에서 용량은 치료 대상자 고유의 요소, 예를 들면, 연령, 체중, 일반적인 건강상태 및 기타 의약물의 효능에 영향을 미칠수 있는 특징들에 의해 결정될 것이다.

본 발명의 화합물은 목적하는 치료효과를 얻기 위해 필요한 만큼의 회수로 투여될 수 있다. 일부 환자는 좀더 많거나 적은 용량에 반응할 수 있으며 훨씬 미약한 용량이 적절할 수 있다. 어떤 환자의 경우는 각 특정 환자의 생리적 요건에 따라 일일 1 내지 4회 용량으로 장기간 치료하는 것이 필요할 수 있다. 일반적으로, 활성 성분은 일일 1 내지 4회 경구될 수 있다. 물론, 다른 환자의 경우는 일일 1 또는 2회 용량을 처방하는 것이 필요할 수 있다.

본 발명의 범위에 속하는 화합물은 공지된 바와 같이 시험한 결과 현저한 약리학적 활성을 나타내며 시험 결과는 사람 및 기타 동물에서의 약리학적 활성과 상호관련이 있는 것이 확실하다. 다음의 약물 시험 결과는 본 발명에 따른 화합물의 전형적인 특징을 보여준다.

효소 검정:

본 발명의 화합물이 인자 Xa, 트롬빈, 트립신, 조직-플라스미노겐 활성화제(t-PA), 우로키나제-플라스미노겐 활성화제(u-PA), 플라스민 및 활성화 단백질 C의 억제제로서 작용하는 능력은 정제된 효소를 사용하여 효소 활성(IC_{50})의 50%를 상실시키는 억제제의 농도를 결정함으로써 평가된다.

모든 효소 검정은 실온하에 1 nM의 최종 효소 농도를 사용하여 96-웰 미소역가 평판에서 실시한다. 인자 Xa 및 트롬빈의 농도는 활성 부위 역가에 의해 결정되고 다른 모든 효소의 농도는 제조업자에 의해 공급된 단백질 농도를 기준으로 한다. 본 발명에 따른 화합물을 DMSO중에 용해시키고 각각의 완충액으로 희석한 다음, 1.25%의 최대 최종 DMSO 농도에서 검정한다. 화합물 희석액을 완충액 및 효소를 함유한 웰에 첨가하고 5 내지 30분동안 미리 평형시킨다. 기질을 첨가하여 효소 반응을 개시하고 펩타이드-p-니트로아닐리디 기질의 가수분해로부터 전개된 색을 Vmax 미소평판 해독기(Molecular Devices)로 405 nm에서 5분동안 연속해서 모니터링한다. 이들 조건하에서, 모든 검정에 10% 미만의 기질이 사용된다. 측정된 초기 속도를 사용하여 대조 속도의 50% 감소(IC_{50})를 유도하는 억제제의 양을 계산한다. 이어서, 경쟁 억제 역학을 추정하는 Cheng-Prusoff 방정식($IC_{50}=Ki[1-[S]/Km]$)에 따라 겉보기 Ki 값을 결정한다.

예를 들면, 7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1,6-디아노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트의 Ki 값은 80 nM이다.

정상적인 사람 혈장에서 본 발명에 따른 화합물의 효능을 평가하기 위해 추가의 시험관내 검정이 사용될 수 있다. 활성화된 부분적인 트롬보플라스틴 시간은 인자 Xa의 형성, 이의 프로트롬비나제 복합제로의 결집 및 후속되는 트롬빈과 피브린의 형성에 의한 궁극적인 검정 종점으로서 응혈의 형성에 기초를 둔 혈장-기준 응고 검정이다. 이 검정은 흔히 사용되는 항응고 약물 헤파린 및 임상적으로 평가되고 있는 즉시 작용성 항트롬빈 제제의 생체외 효과를 모니터링하기 위해 현재 임상학적으로 사용되고 있다.

사람 혈장 기준 응고 검정:

MLA 일렉트라 800 장비를 사용하여 활성화 부분 트롬보플라스틴 응고 시간을 중복 결정한다. 100 ml의 구연산염화 정상 사람 수거된 혈장(George King Biomedical)을 트리스/NaCl 완충액(pH 7.5)중의 본 발명에 따른 화합물 100 ml를 함유한 큐벳에 가하고 상기 장비에 넣는다. 3분간 가온한 후, 장비는 자동적으로 100 ml의 활성화 세팔로플라스틴 시약(Actin, Dade) 및 100 ml의 0.035 M $CaCl_2$를 차례로 첨가하여 응고 반응을 개시한다. 응혈 형성을 분광광도계로 초단위로 측정한다. 화합물 효능은 본 발명에 따른 화합물의 부재하에 사람 혈장으로 측정된 대조 응고 시간을 두 배로 하는데 필요한 농도로서 정량한다.

또한, 본 발명의 화합물은 두 개의 잘 설정된 급성 혈관 혈전증 동물 실험 모델에서 생체내 항혈전 효능에 대해 평가할 수 있다. 사람 정맥 혈전증 및 동맥 혈전증의 동물 모델 전형에서 이들 화합물의 항혈전 활성을 입증하기 위해 각각 경정맥 혈전증의 토끼 모델 및 경동맥 혈전증의 랫트 모델을 사용한다.

생체내 토끼 정맥 혈전증 실험 모델:

이것은 피브린 풍부한 정맥 혈전증의 잘 특성화된 모델로 문헌을 통해 인정되고 헤파린을 포함한 수개의 항응고 약물에 민감한 것으로 제시되고 있다(Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor(TFPI 1-161) in Experimental Venous Thrombosis-a Comparison with Low Molecular Weight Heparin, J. Holst, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P.B. Ostergaard, J.G.L. Petersen, G. Nielsen and U. Hedner. Thrombosis and Haemostasis, 71, 214-219(1994)). 이 모델을 이용하는 목적는 상처 부위에서 생체내 발생된 정맥 응혈의 형성 및 경정맥에서의 부분적인 울혈을 억제하는 화합물의 능력을 평가하는데 있다.

체중이 1.5 내지 2 kg인 숫컷 및 암컷 뉴 질랜드 흰 토끼를 1 ml/kg(i.m.)의 용적으로 35 mg/kg의 케타민 및 5 mg/kg 크실라진으로 마취시킨다. 우측 경정맥을 캐뉼라를화시켜 마취제(약 0.5 ml/hr의 속도로 케타민/크실라진 17/2.5 mg/kg/hr)를 주입하고 시험 물질을 투여한다. 우측 경동맥에 캐뉼라를 꽂고 동맥 혈압을 재고 혈액 시료를 채취한다. 체온은 GAYMAR T-PUMP로 39℃를 유지한다. 좌측 외부 경정맥을 분

리하고 노출된 2 내지 3㎝의 혈관을 따라 모든 측지를 잘라낸다. 총경정맥의 분지 바로 위에서 내부 경정맥에 캐뉼라를 꽂고 캐뉼라 끝을 총경정맥에 인접하여 자리 잡는다. 1㎝ 단편의 정맥을 무외상성 혈관 겸자로 분리하고 정맥 주위의 봉합사를 원심 겸자 바로 아래에 18G 침으로 타이핑하여 협착을 형성한다. 이것은 상처 부위에서 감소된 유동 및 부분적인 혈류 정지 국부를 형성한다. 분리된 단편을 내부 경정맥 내 캐뉼라를 통해 2 내지 3회 염수로 세정한다. 그런 후, 분리된 단편에 5분동안 0.5 ml의 0.5% 폴리옥시에틸렌 에테르(W-1)을 채운다. W-1은 단편의 상피 세포를 분해하고 응혈 형성의 개시를 위해 혈전형성 표면을 제공하는 세정제이다. 5분 후 W-1을 단편에서 회수하고 단편을 다시 염수로 2 내지 3회 서서히 세정한다. 혈관 겸자를 제거하고 이 부분의 혈관을 통해 혈류를 회복한다. 응혈이 일어나도록 하고 30분동안 성장시킨 후 협착 봉합사 바로 아래 정맥을 자르고 혈류를 조사한다(혈류의 부재는 완전한 폐쇄로 기록된다). 이어서, 정맥의 완전한 분리단편을 연결한 다음, 형성된 응혈을 제거하고 중량(습식 중량)을 잰다. 최종 응혈 중량에 미치는 시험 제제의 효과는 주 종점으로서 사용된다. 동물을 추가로 30분동안 유지하여 항응고의 최종 약물동력치를 얻는다. 약물 투여는 W-1으로 혈관 상처를 내기 15분전에 개시하고 응혈 형성 및 화농의 기간 내내 계속된다. 지혈 파라미터의 평가를 위해 세 종의 혈액 시료(각각 3 ml)를 얻는다: 첫 번째는 W-1의 투여 바로 직전; 두 번째는 혈과 겸자 제거 후 30분; 세 번째는 실험 종료 시점. 항혈전 효능은 비히클 치료된 대조 동물에 대하여 본 발명의 화합물로 치료된 제제에서의 최종 응혈 중량의 감소로 표시된다.

생체내 랫트 동맥 혈전증 실험 모델:

혈소판-풍부한 동맥 혈전증에 대한 인자 Xa 억제제의 항혈전 효능은 잘 특정화된 랫트 경동맥 $FeCl_2$-유도된 혈전증 모델을 사용하여 평가될 수 있다(Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Aspirin in Rat Models of Arterial and Venous Thrombosis, W.A. Schumacher, C.L. Heran, T.E. Steinbacher, S. Youssef and M.L. Ogletree. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 22, 526-533(1993); Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, K.D. Kurtz, B.W. Main, and G.E. Sandusky. Thrombosis Research, 60, 269-280(1990); The Effect of Thrombin Inhibition in a Rat Arterial Thrombosis Model, R.J. Broersma, L.W. Kutcher and E.F. Heminger. Thrombosis Research 64, 405-412(1991)). 이 모델은 헤파린 및 즉시 작용성 트롬빈 억제제를 포함한 여러 제제의 항혈전 포텐셜을 평가하는데 널리 사용되고 있다.

체중 375 내지 450g의 프라그 돌리(Sprague Dawley) 랫트를 나트륨 펜토바르비탈(50mg/kg, i.p.)로 마취시킨다. 수용가능한 수준의 마취에 도달되었을 때 목의 하면을 면도하고 무균 수술을 준비한다. 심장기록 전극을 연결하고 납(II)을 실험 내내 모니터링한다. 우측 대퇴부 정맥 및 동맥에 본 발명에 따른 화합물을 투여하고 혈액 시료를 얻고 혈압을 모니터링하기 위해 PE-50 캐뉼라를 꽂는다. 목의 하부명에 중심선 절개를 낸다. 기관을 드러내고 기도 개방을 확실히 하기 위해 PE-240 관을 삽입한다. 우측 경동맥을 분리하고 두 개의 4-0 실크 봉합선을 혈관을 따라 넣어 기구사용의 편리를 도모한다. 전자석 유동 탐침(0.95-1 mm 루멘)을 혈관주위에 넣어 혈류를 측정한다. 탐침에 떨어져 4x4 mm 파라필름 띠를 혈관아래에 넣어 혈관을 주변 근육층과 분리시킨다. 기준 혈류를 측정한 후, 35% $FeCl_2$에 미치 포화된 2x5 mm 여과지 띠를 탐침으로부터의 아래쪽 혈관의 상부에 10분동안 넣은 다음, 제거한다. $FeCl_2$는 동맥의 기조 단편으로 확산되고 탈상피화를 일으켜 급성 혈전 형성을 유도하는 것으로 여겨진다. $FeCl_2$-흡수된 여과지를 적용한 후 혈압, 경동맥 혈류 및 박동수를 60분의 관찰 기간동안 모니터링한다. 혈류 0의 도달로 규정된 혈관의 폐쇄 후 또는 여과지 적용 후 60분이 경과하여, 개방이 유지되면 동맥을 상처 부위 인근 및 원심에 연결하고 정맥은 절단한다. 혈전을 제거하고 즉시 중량을 잰 다음, 연구의 주 종점으로 기록한다.

외과 수술로 대조 혈액 시료를 취한다. 모든 혈액 시료는 동맥 카테테르로부터 채취하며 응혈을 방지하기 위해 나트륨 시트레이트와 혼합시킨다. 각 혈액 시료를 채취한 후 카테테르는 0.5 ml의 0.9% 염수로 씻어 내린다. $FeCl_2$ 적용 5분전에 본 발명의 화합물을 정맥내 투여한다. $FeCl_2$ 적용 시점과 경동맥 혈류가 0에 도달한 시점사이의 시간을 폐쇄 시간(TTO)으로 기록한다. 60분이내에 폐쇄되지 않은 혈관의 경우, TTO는 60분 값으로 지정된다. $FeCl_2$ 적용 후 5분 경과하여 두 번째 혈액 시료를 취한다(B2). $FeCl_2$ 노출 후 10분이 경과한 후, 혈관으로부터 여과지를 제거하고 남은 실험을 위해 동물을 모니터링한다. 혈류가 0에 이를 때, 세 번째 혈액 시료를 취하고(B3) 응혈을 제거한 다음, 중량을 잰다. 혈액 시료를 얻음과 동시에 앞다리 발끝 패드에 템플레이트 출혈 시간 측정을 실시한다. 활성화된 일부분 트롬보플라스틴 시간(APTT) 및 프로트롬빈 시간(PT)으로 이루어진 응고 프로필을 모든 혈액 시료에 대해 실시한다. 일부 사례에서, 본 발명의 화합물은 경구로 투여될 수 있다. 랫트는 통상의 기술을 사용하여 손으로 처리하며 화합물은 18 게이지 용량 표시 침(용량 5 ml/kg)을 사용하여 장내 위관으로 투여한다. 위장내 투여후 15분 경과하여 동물을 마취시키고 상기한 바와 같이 실험한다. 실험은 상기된 프로토콜에 따라 실시한다.

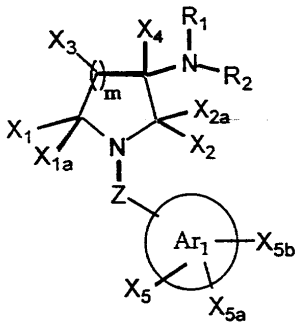
본 발명은 이의 요지 및 본질을 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 구체화될 수 있다.

(57) 청구의 범위

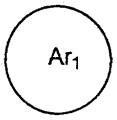
청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, N-옥사이드, 수화물 또는 용매화물.

화학식 I



위의 화학식 I에서,



는 하나 이상의 질소원자를 함유하는 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹이거나, Z에 부착된 제1 근거리 환과 당해 제1 환에 원거리인 환(여기서, 원거리 환은 하나 이상의 질소원자를 포함한다)을 포함하는 비사이클릭 헤테로아릴 그룹이고,

Z는 알킬레닐, $-(CH_2)_rC(O)NR"(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_sR"NC(O)(CH_2)_r-$, $-(CH_2)_rNR"(CH_2)_s-$ 또는 $-(CH_2)_sNR"(CH_2)_r-$이고,

R_1은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, $R'O(CH_2)_x-$, $R'O_2C(CH_2)_x-$, $R'C(O)(CH_2)_x-$, $Y^1Y^2NC(O)(CH_2)_x-$ 또는 $Y^1Y^2N(CH_2)_x-$이고,

R'와 R"는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로아르알케닐, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고,

R_2는 수소, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로아르알케닐, $R_3R_4NC(O)(CH_2)_x-$, $R_3S(O)_p-$ 또는 $R_3R_4NS(O)_p-$이고,

R_3은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로아르알케닐이거나, R_1과 R_3은 이들을 연결시키는 $-N-S(O)_p-$ 잔기 또는 $-N-S(O)_p-NR_4-$ 잔기와 함께 5 내지 7원의 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고,

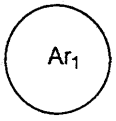
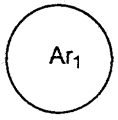
R_4는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, R_3과 R_4는 이들이 부착되는 질소와 함께 임의로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고,

X_1과 X_{1a}는 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, X_1과 X_{1a}는 함께 옥소를 형성하고,

X_2와 X_{2a}는 H이거나, 함께 옥소를 형성하고,

X_3은 H, 하이드록시, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, X_3과 X_1 및 X_{1a} 중의 하나는 함께 4 내지 7원 사이클로알킬을 형성하고,

X_4는 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아르알킬 또는 하이드록시알킬이고,

X_5, X_{5a} 및 X_{5b}는 독립적으로 H, R_5R_6N-, (하이드록시)HN-, (알콕시)HN- 또는 (아미노)HN-, R_7O-, R_5R_6NCO-, $R_5R_6NSO_2-$, R_7CO-, 할로, 시아노, 니트로 및 $R_8(O)C(CH_2)_q-$로부터 선택되고,  가 비사이클릭 헤테로아릴 그룹인 경우, X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나는  의 원거리 환의 질소에 대해 알파인 치환체이고 H, 하이드록시, H_2N-, (임의로 치환된 저급 알킬)HN(하이드록시)HN-, (알콕시)HN- 및 (아미노)HN-으로

이루어진 그룹으로부터 선택되고,

Y^1과 Y^2는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, Y^1과 Y^2는 이들을 연결시키는 N과 함께 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고,

R_5와 R_6은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 저급 알킬이거나, R_5 및 R_6 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 $R_8(O)CCH_2$- 또는 저급 아실이고,

R_7은 H, 임의로 치환된 저급 알킬, 저급 아실 또는 $R_8(O)CCH_2$-이고,

R_8은 H, 임의로 치환된 저급 알킬, 알콕시 또는 하이드록시이고,

m은 0, 1, 2 또는 3이고,

p 및 r은 독립적으로 1 또는 2이고,

q는 0 또는 1이고,

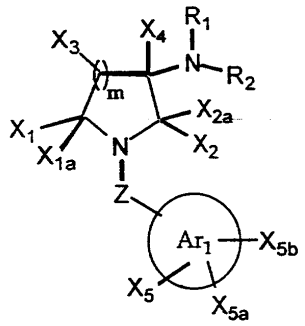
s는 0, 1 또는 2이고,

x는 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

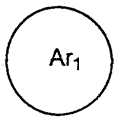
청구항 2

화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, N-옥사이드, 수화물 또는 용매화물.

화학식 I



위의 화학식 I에서,



는 Z에 부착된 제1 근거리 환과 당해 제1 환에 원거리인 환(여기서, 원거리 환은 하나 이상의 질소원자를 포함한다)을 포함하는 비사이클릭 헤테로아릴 그룹이고,

Z는 알킬레닐이고,

R_1은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, $R'O(CH_2)_x$-, $R'O_2C(CH_2)_x$-, $Y^1Y^2NC(O)(CH_2)_x$- 또는 $Y^1Y^2N(CH_2)_x$-이고,

R'는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고,

R_2는 $R_3S(O)_p$- 또는 $R_3R_4NS(O)_p$-이고,

R_3은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐 또는 임의로 치환된 헤테로아르알케닐이거나, R_1과 R_3은 이들을 연결시키는 $-N-S(O)_p$- 잔기 또는 $-N-S(O)_p-NR_4$- 잔기와 함께 5 내지 7원의 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고,

R_4는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, R_3과 R_4는 이들이 부착되는 질소와 함께 임의로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고,

X_1과 X_{1a}는 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, X_1과 X_{1a}는 함께 옥소를 형성하고,

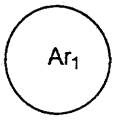
X_2와 X_{2a}는 H이거나 함께 옥소를 형성하고,

X_3은 H, 하이드록시, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된

아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, X_3과 X_1 및 X_{1a} 중의 하나는 함께 4 내지 7원 사이클로알킬을 형성하고,

X_4는 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아르알킬 또는 하이드록시알킬이고,

X_5, X_{5a} 및 X_{5b}는 독립적으로 H, R_5R_6N-, (하이드록시, 알콕시 또는 아미노)HN-, R_7O-, R_5R_6NCO-, $R_5R_6NSO_2$-,



R_7CO-, 할로, 시아노, 니트로 및 $R_8(O)C(CH_2)q$-로부터 선택되고, X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나는 의 원거리 환의 질소에 대해 알파인 치환체이고 H, 하이드록시, H_2N-, (임의로 치환된 저급 알킬)HN(하이드록시)HN-, (알콕시)HN- 및 (아미노)HN-으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

Y^1과 Y^2는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, Y^1과 Y^2는 이들을 연결시키는 N과 함께 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고,

R_5와 R_6은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 저급 알킬이거나, R_5 및 R_6 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 $R_8(O)CCH_2$- 또는 저급 아실이고,

R_7은 H, 임의로 치환된 저급 알킬, 저급 아실 또는 $R_8(O)CCH_2$-이고,

R_8은 H, 임의로 치환된 저급 알킬, 알콕시 또는 하이드록시이고,

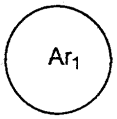
m은 0, 1, 2 또는 3이고,

p는 1 또는 2이고,

q는 0 또는 1이고,

x는 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 

가 하나 이상의 질소원자를 함유하는 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹인 화합물.

청구항 4

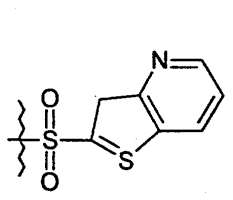
제1항에 있어서, Z가 알킬레닐, $-(CH_2)_rC(O)NR"(CH_2)_s$ -, $-(CH_2)_sR"NC(O)(CH_2)_r$ -, $-(CH_2)_rNR"(CH_2)_s$ - 또는 $-(CH_2)_sNR"(CH_2)_r$-인 화합물.

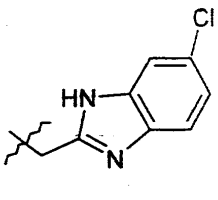
청구항 5

제1항에 있어서, R_1이 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, $R'O(CH_2)_x$-, $R'O_2C(CH_2)_x$-, $R'C(O)(CH_2)_x$-, $Y^1Y^2NC(O)(CH_2)_x$- 또는 $Y^1Y^2N(CH_2)_x$-인 화합물.

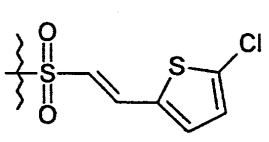
청구항 6

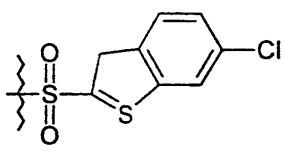
제1항에 있어서, R_2가



;


;

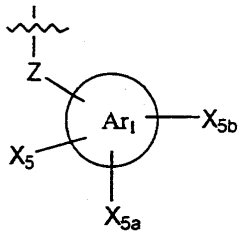


및


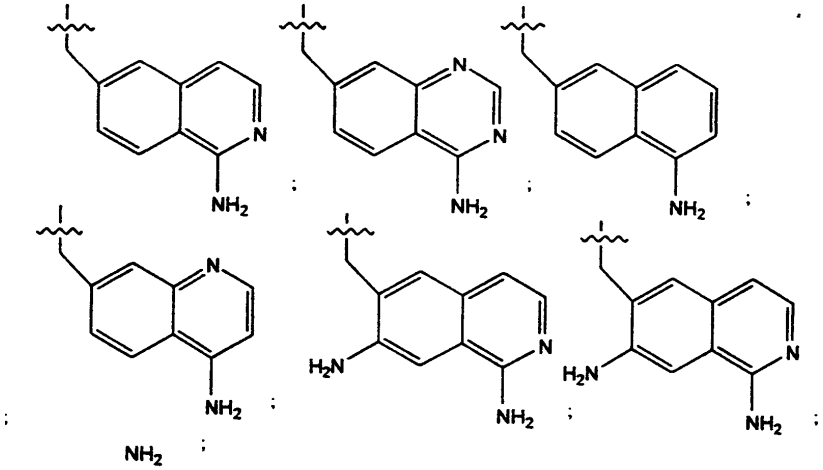
로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

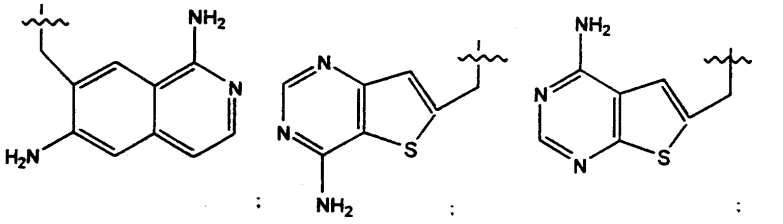
청구항 7

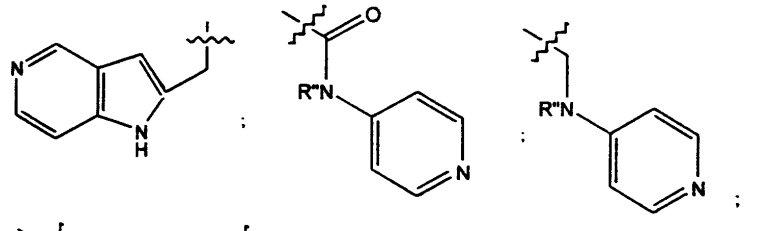
제1항에 있어서,

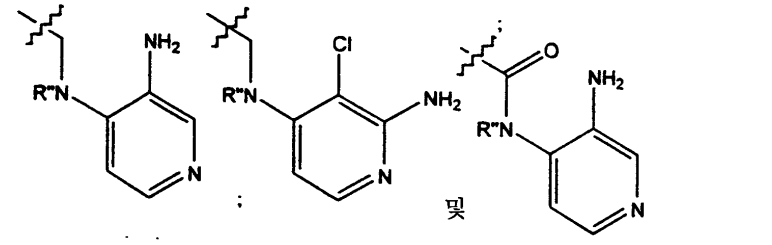


가









로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R_1이 H, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R_2가 $R_3S(O)_p$-인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, p가 2인 화합물.

청구항 11

제9항에 있어서, R_3이 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 티에닐, 임의로 치환된 벤조티에닐, 임의로 치환된 티에노피리딜, 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는 임의로 치환된 이소퀴놀리닐인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, Z가 메틸레닐이고 m이 1인 화합물.

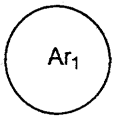
청구항 13

제1항에 있어서, X_2와 X_{2a}가 함께 옥소를 형성하는 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, X_1, X_{1a}, X_3 및 X_4가 각각 H인 화합물.

청구항 15

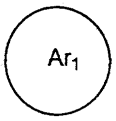
제1항에 있어서, 

가 임의로 치환된 이소퀴놀리닐인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, Z가 7위치에서 이소퀴놀리닐에 부착되어 있는 화합물.

청구항 17

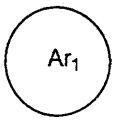
제1항에 있어서, 

가 임의로 치환된 퀴놀리닐인 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, Z가 7위치에서 퀴놀리닐에 부착되어 있는 화합물.

청구항 19

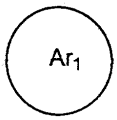
제1항에 있어서, 

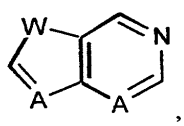
가 임의로 치환된 퀴나졸리닐인 화합물.

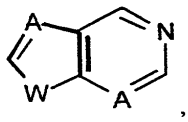
청구항 20

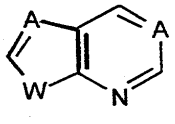
제19항에 있어서, Z가 7위치에서 퀴나졸리닐에 부착되어 있는 화합물.

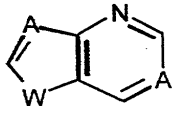
청구항 21

제1항에 있어서, 

가 화학식 

, 

, 

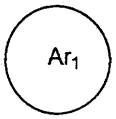
또는 

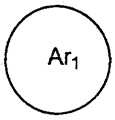
의 임의로 치환된 잔기이고, W가 S, O 또는 NR_{11}(여기서, R_{11}은 H, 알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬 또는 $R_8(O)C(CH_2)_q$-이다)이고, A가 CH 또는 N인 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, Z가 5원 환을 통해 위의 잔기에 결합되어 있는 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나가, Z가 

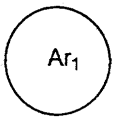
에 부착되어 있는 곳에 대해 알파인 위치에서 비사이클릭 

의 근거리 환에 존재하는 치환체이고 H, 하이드록시 및 아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나가 하이드록시 또는 아미노인 화합물.

청구항 25



제1항에 있어서, 질소에 대해 알파인 위치에서 의 근거리 환을 치환하는 X_5, X_{5a} 및 X_{5b} 중의 하나가 H 또는 (H, 임의로 치환된 저급 알킬, 하이드록시 또는 아미노)HN-인 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서,

3-[[1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]프로피온산 메틸 에스테르,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)-(3-에틸부틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[벤질-(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)티아졸-5-일메틸아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)-(2H-피라졸-3-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(6-클로로벤조[b]티오펜-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(6-클로로티에노[2,3-b]피리딘-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

3-{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일아미노]메틸}-1H-퀴놀린-2-온,

1-(7-아미노티에노[3,2-b]피리딘-2-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

2-(5-클로로티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(R)-일]아미드,

{[2-(5-클로로티오펜-2-일)에텐설포닐]-[2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(R)-일]아미노}아세트산 이소프로필 에스테르,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온,

5-클로로-1H-벤조이미다졸-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드-7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 하이드로클로라이드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-하이드록시이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]아미드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]메틸아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드 트리플루오로아세테이트,

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오

로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1-아미노-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 하이드로클로라이드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

4-(2-(클로로-6-니트로페녹시)벤젠설폰산 [1-(1-아미노-6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노이소퀴놀린-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-하이드록시퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-하이드록시퀴놀린-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-아미노퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(2-하이드록시퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(1H-벤즈이미다졸-5-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [2-(1H-벤즈이미다졸-5-일에틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴나졸린-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]메틸아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [2-(6-아미노티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(7-아미노티에노[2,3-c]피리딘-3-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(7-하이드록시티에노[2,3-c]피리딘-3-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-하이드록시티에노[3,2-c]피리딘-3-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노티에노[3,2-c]피리딘-3-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R,S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

티에노[2,3-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

4-피리딘-3-일-티오펜-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3(S)-일]아미드,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일-메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-2-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산
[1-(1,6-디아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-(S)-일]아미드,

3-(R)-(5-클로로티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(S)-[[1-(4-아미노-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)아미노]-아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

2-(S)-6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(S)-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴놀린-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 디트리플루오로아세테이트,

N-(3-아미노-피리딘-4-일)-2-[3-(7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐아미노)-2-옥소-피롤리딘-1-일]아세트아미드,

2-[3-(7-메톡시-나프탈렌-2-설포닐아미노)-2-옥소-피롤리딘-1-일]-N-피리딘-4-일-아세트아미드,

6-클로로벤조[b]티오펜-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일-아미노)에틸]-피롤리딘-3-(S)-일}아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미드,

6-클로로-티에노[2,3-b]피리딘-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미드 디트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미드,

(S)-5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}아미드 디트리플루오로아세테이트,

(S)-6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}아미드 디트리플루오로아세테이트,

((6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미노)-아세트산 메틸 에스테르,

((6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미노)아세트산 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 알릴-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미드,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 메틸-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미드,

(S)-2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-2-옥소-

피롤리딘-3-일}아미드 트리플루오로아세테이트,

(S)-티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 {1-[2-(2-아미노-3-클로로-피리딘-4-일아미노)-에틸]-2-옥소-피롤리딘-3-일}-아미드 디트리플루오로아세테이트,

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미노)-아세트산 메틸 에스테르,

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미노)-아세트산 이소프로필 에스테르,

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미노)-아세트산 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 (2-메톡시-에틸)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트,

([2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설포닐]-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아미노)-아세트산 에틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

3-(5-클로로-티오펜-2-일)-N-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}-아크릴아미드 트리플루오로아세테이트,

1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(4-클로로페닐)우레아 트리플루오로아세테이트,

N-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-2-(5-클로로티오펜-2-일옥시)아세트아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)우레아 트리플루오로아세테이트 및 5-클로로티오펜-2-카복실산 [1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-[3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴로일]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[3-(5-클로로티오펜-2-일)알릴아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

N-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-[2-(5-클로로티오펜-2-일)에텐설포닐]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일](5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

{[1-(아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일][3-(5-클로로티오펜-2-일)알릴]아미노}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

{1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)우레이도}아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

N-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)아크릴아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-3-(R)-[(5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

1-[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]-3-(5-클로로티오펜-2-일)우레아 트리플루오로아세테이트 및 5-클로로티오펜-2-카복실산[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

{[1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일](5-클로로-1H-인돌-2-일메틸)아미노]아세트산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플

루오로아세테이트,

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3(S)-일]-아미드,

7-메톡시-나프탈렌-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일] 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 (S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

5-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[2,3-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

5'-클로로-[2,2']비티오페닐-5-설폰산 [1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산
[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트 및

6-클로로벤조[b]티오펜-2-설폰산 [(S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드로부터 선택되는 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서,

7-메톡시나프탈렌-2-설폰산 [1-(6-메톡시이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

1-(4-아미노퀴놀린-7-일메틸)-3-(S)-[(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)아미노]피롤리딘-2-온 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

2-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 (S)-[1-(4-아미노-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소피롤리딘-3-(R)-일]아미드 트리플루오로아세테이트,

6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 {2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일-아미노)에틸]-피롤리딘-3-(S)-일}-아미드 트리플루오로아세테이트,

((6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설포닐)-{2-옥소-1-[2-(피리딘-4-일아미노)-에틸]-피롤리딘-3-일}아미노)-

아세트산 메틸 에스테르,

티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [2-옥소-1-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일메틸)-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 디트리플루오로아세테이트,

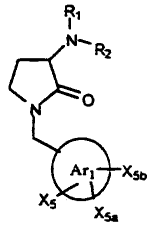
티에노[3,2-b]피리딘-2-설폰산 [1-(1-아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트,

2(S)-(5-클로로-티오펜-2-일)-에텐설폰산 [1-(4-아미노-퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]-아미드 트리플루오로아세테이트 및

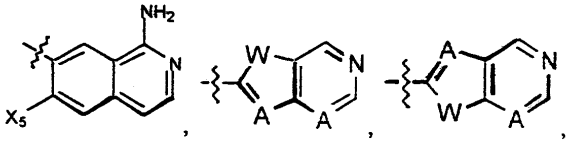
6-클로로-벤조[b]티오펜-2-설폰산 [1-(1,6-디아미노-이소퀴놀린-7-일메틸)-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일]아미드 비스트리플루오로아세테이트로부터 선택되는 화합물.

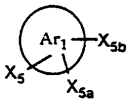
청구항 28

제1항에 있어서, 다음 화학식의 화합물.

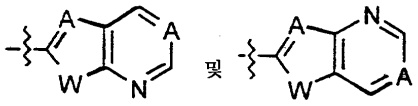


위의 화학식에서,





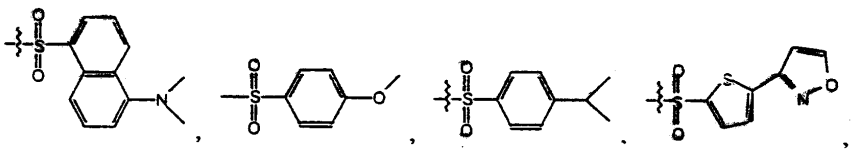
는



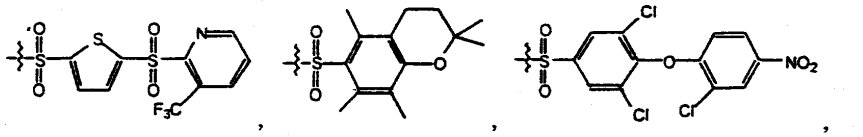
로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼이고,

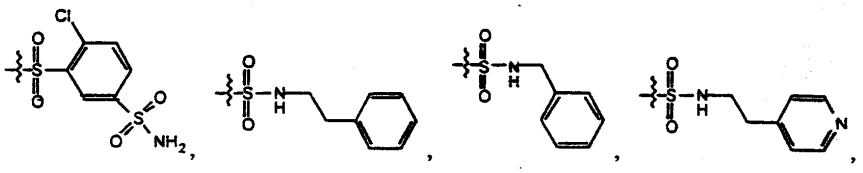
W는 S, O 또는 NR_{11}(여기서, R_{11}은 H, 알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬 또는 $R_8(O)C(CH_2)_q$-이다)이고,

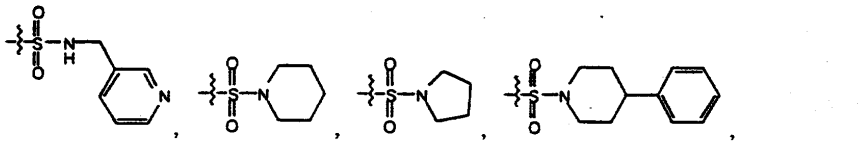
A는 CH 또는 N이고,

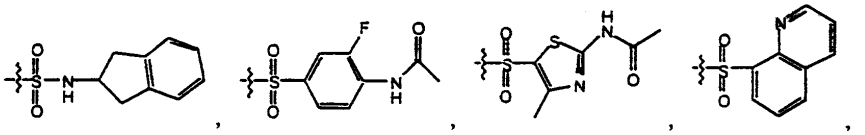


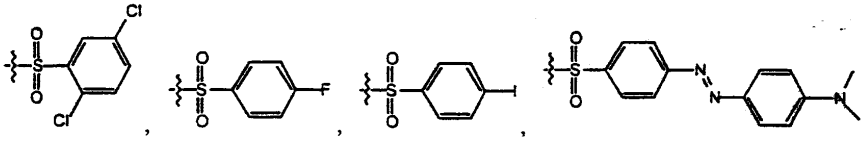
R_2는

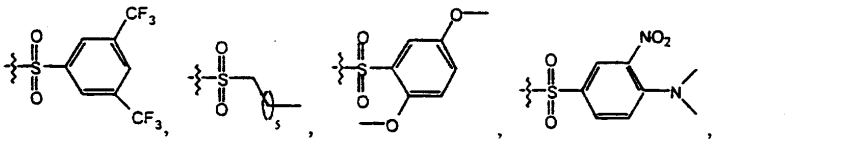


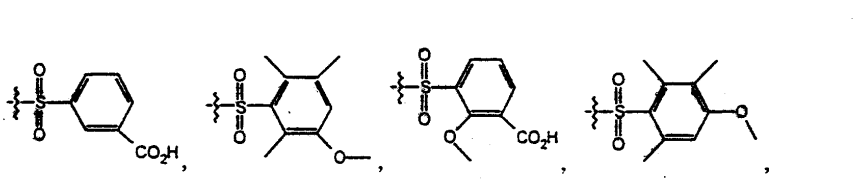


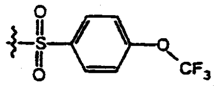
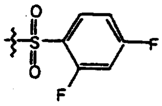
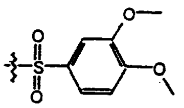


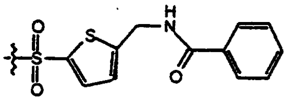
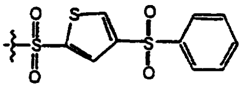
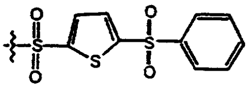


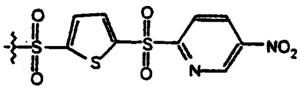
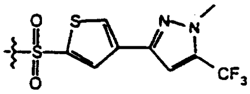
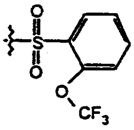


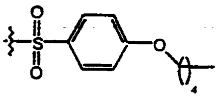
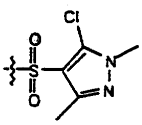
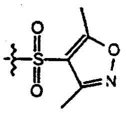
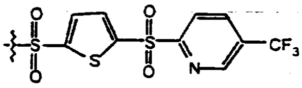


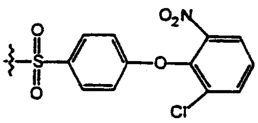
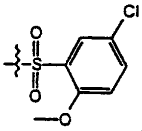
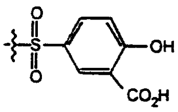
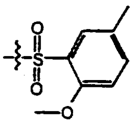


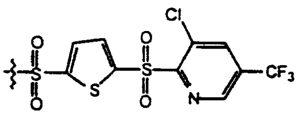
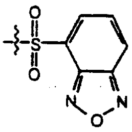
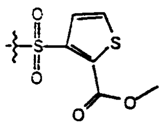
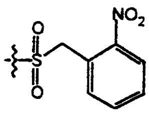
 ,  ,  ,

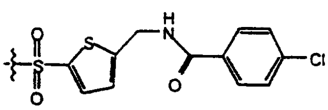
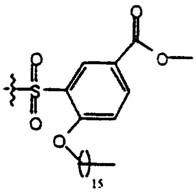
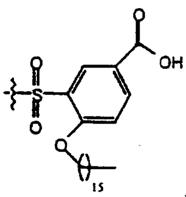
 ,  ,  ,

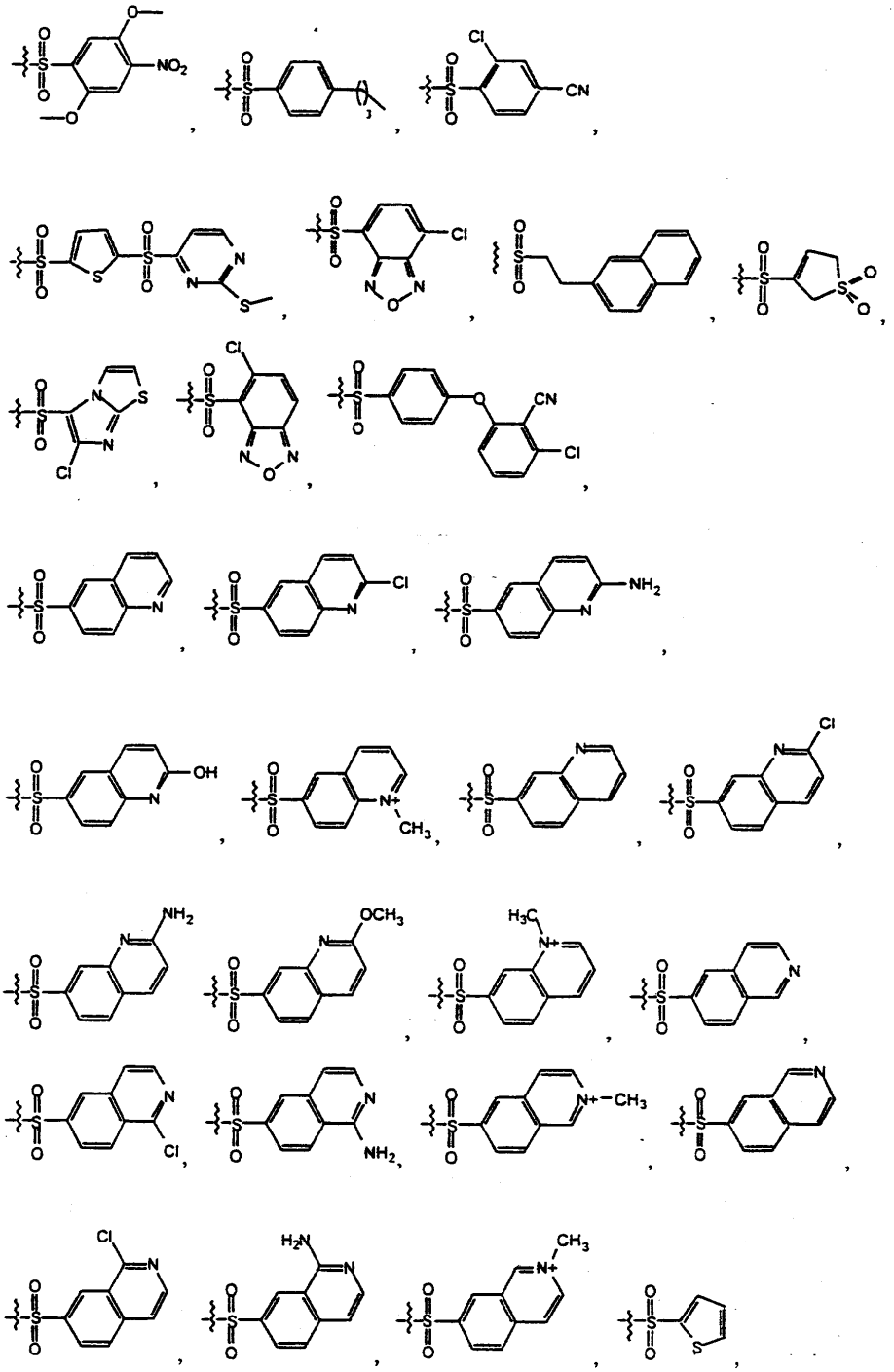
 ,  ,  ,

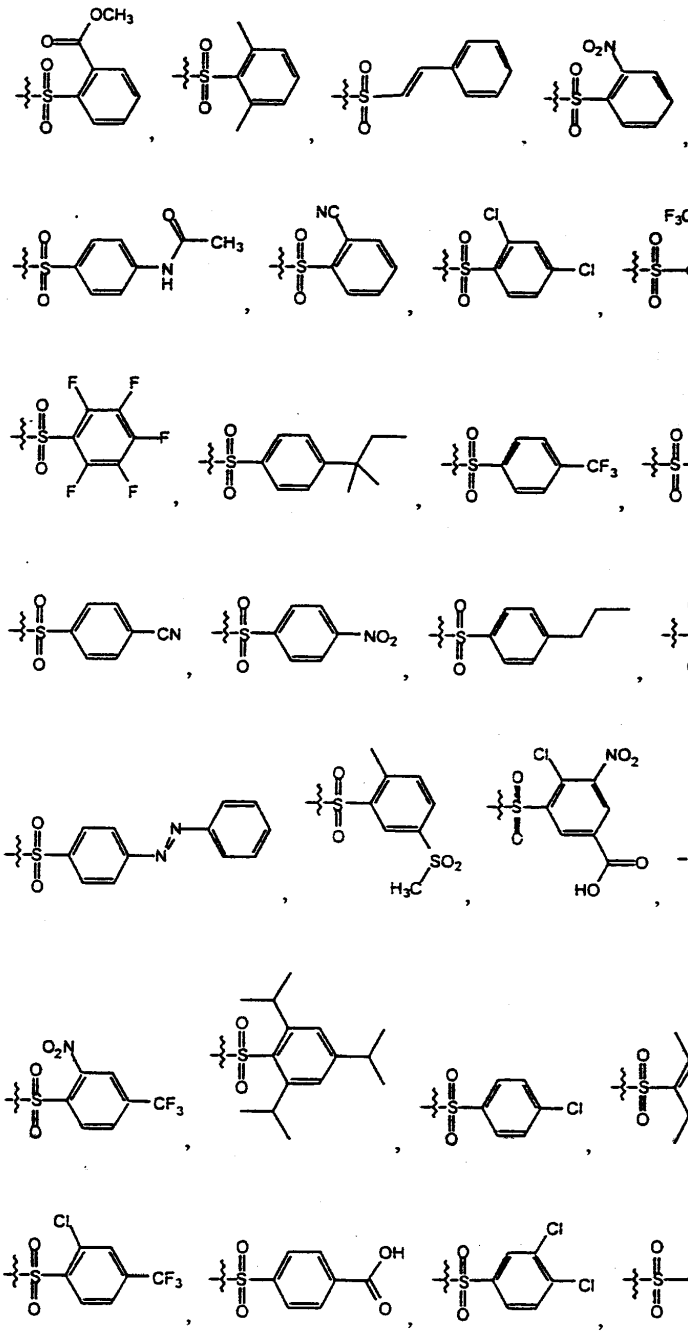
 ,  ,  ,  ,

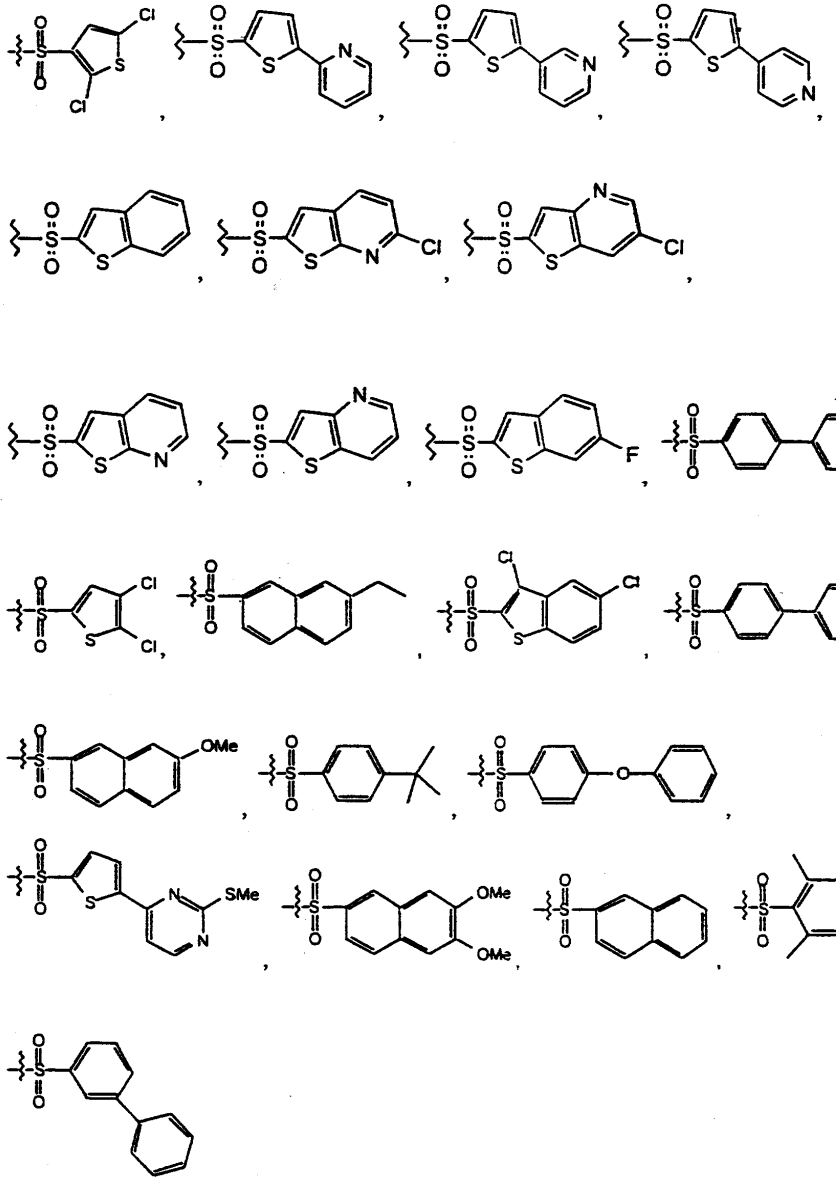
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,



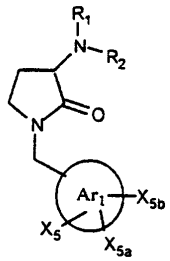




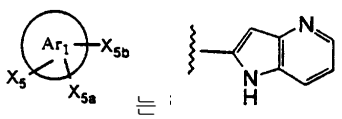
로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼이다.

청구항 29

제1항에 있어서, 다음 화학식의 화합물.

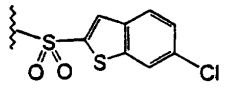
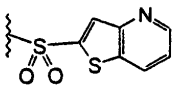
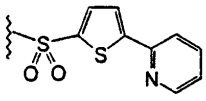


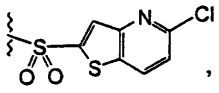
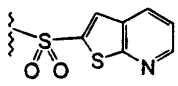
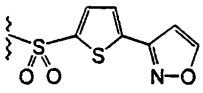
위의 화학식에서,

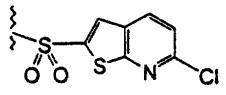
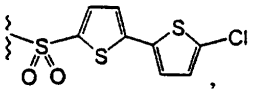
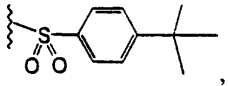


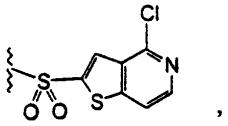
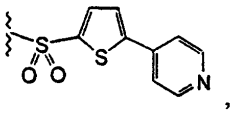
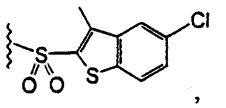
이고,

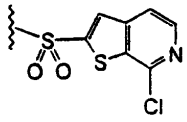
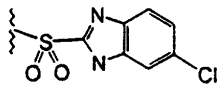
R_1은 H이고,


,

,

,


,

,

,

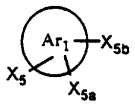
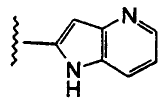

,

,

,


,

,

,

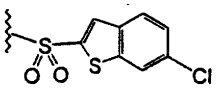
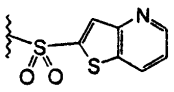
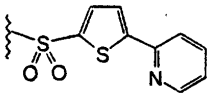

및


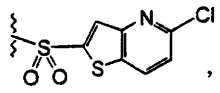
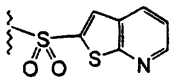
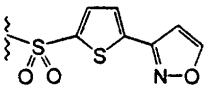
R_2는

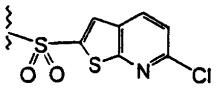
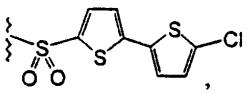
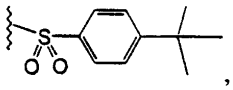
로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼이거나,

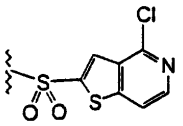
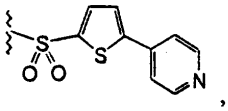
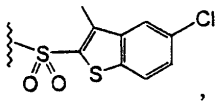

는

이고,

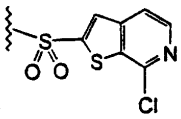
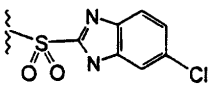
R_1은 H이고,


,

,

,


,

,

,

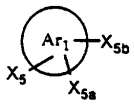
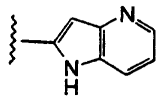

,

,

,


,

,

,

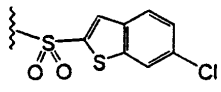
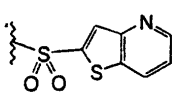
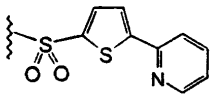

및


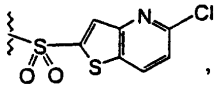
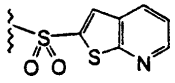
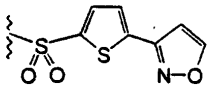
R_2는

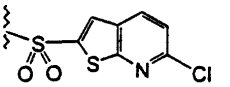
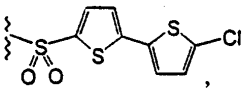
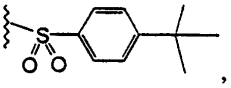
로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼이거나,

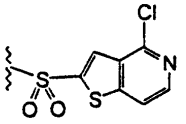
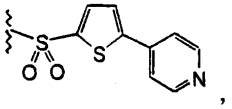
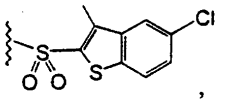

은

이고,

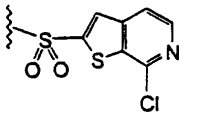
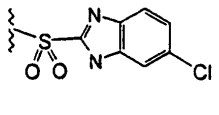
R_1은 H이고,


,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,


및


R_2는

로 이루어진 그룹으로부터 선택된 라디칼이다.

청구항 30

약제학적으로 허용되는 양의 제1항에 따르는 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 31

치료학적 유효량의 제1항에 따르는 화합물을 환자에게 투여함을 포함하여, 인자 Xa의 활성을 억제함으로써 조절될 수 있는 생리학적 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 생리학적 질환이 비정상적인 혈전 형성, 급성 심근 경색, 불안정한 앙기나, 혈전색전증, 혈전융해성 요법 또는 경피 경관 관상 혈관형성술과 연관된 급성 혈관 폐색증, 일과성 허혈성 발작, 발작, 복부, 무릎 및 둔부 수술 후에 하지 정맥에서의 병적 혈전 형성, 폐 혈전색소증에 걸릴 위험, 또는 패혈성 쇼크, 특정 바이러스 감염 및 암 동안에 혈관계에서 발생하는 전신에 전염된 혈관내 응혈 이상증인 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 생리학적 질환이 비정상적인 혈전 형성, 급성 심근 경색, 불안정한 앙기나, 혈전색전증, 혈전융해성 요법과 연관된 급성 혈관 폐색증, 일과성 허혈성 발작, 관상 또는 정맥 혈관형성술 후 재협착, 복부, 무릎 및 둔부 수술 후에 하지 정맥에서의 병적 혈전 형성 또는 폐 혈전색소증에 걸릴 위험인 방법.

청구항 34

제31항에 있어서, 생리학적 질환이 발작, 혈관 구경 협착 또는 패혈성 쇼크, 특정 바이러스 감염 및 암 동안에 혈관계에서 발생하는 전신에 전염된 혈관내 응혈 이상증인 방법.