	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0075481 (43) 공개일자 2012년07월06일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 311/06 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/353 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01)		(71) 출원인 알러간, 인코포레이티드 미합중국92612 캘리포니아알바인두폰트드라이브2525
(21) 출원번호 10-2012-7013124 (22) 출원일자(국제) 2010년10월20일 심사청구일자 없음	(72) 발명자 하이델바흐, 토드 엠. 미합중국 캘리포니아주 92708, 파운틴 벨리, 마운트 캐스틸 씨클 18886 카피엘로, 존 알. 미합중국 캘리포니아주 92612, 알바인, 에이퍼티. 303, 팔라틴 70 (뒷면에 계속)	
(85) 번역문제출일자 2012년05월22일 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/053363 (87) 국제공개번호 WO 2011/050054 국제공개일자 2011년04월28일		
(30) 우선권주장 61/254,236 2009년10월23일 미국(US)	(74) 대리인 최경준	
전체 청구항 수 : 총 11 항		
(54) 발명의 명칭 치료적 유용성을 갖는 수용체 조절제로서 쿠마린 화합물		

(57) 요약

본 발명은 신규 2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드 유도체, 이들의 제조 방법, 이들을 함유하는 약제학적 조성물 및 스펅고신-1-인산 수용체의 조절제로서 약제로서의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

응우옌, 쑹

미합중국 캘리포니아주 92870, 플라센티아, 윙콧
스트리트 1048

고메즈, 다리오 지.

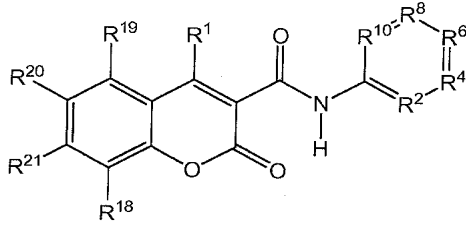
미합중국 캘리포니아 92688, 랜초 산타 마가리타,
아나나 18

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I을 갖는 화합물, 그의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 수화물, 용매화물, 결정 형태 및 개별 이성질체, 그의 호변이성질체 또는 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식 중,

R^1 은 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^2 은 CR^3 또는 N이며;

R^3 은 수소, 할로젠, $O(C_{1-6}$ 알킬), $S(C_{1-6}$ 알킬), 사이아노, 알데하이드, 헤테로사이클, C_{1-6} 알킬 또는 하이드록실이고;

R^4 은 CR^5 또는 N이며;

R^5 은 수소, 할로젠, 하이드록실 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^6 은 CR^7 또는 N이며;

R^7 은 $-NHR^{12}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-C(O)NHR^{16}$, $-OR^{17}$, 수소, 할로젠, 포스폰산, 보론산, $-CH_2-OH$, $-CH_2-S(O)_2CH_3$, $-(CH_2)_a-NH-(CH_2)_b-O-C-P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_d-C(NH_2)(CH_2OH)(CH_2-O-P(O)(OH)_2)$, $-(CH_2)_e-C(NH_2)(CH_3)(CH_2-O-P(O)(OH)_2)$; 또는 $-(CH_2)_f-NH-(CH_2)_g-SO_3H$ 이고;

a는 1 또는 2이고;

b는 2 또는 3이며;

c는 0 또는 1이고;

d는 0 또는 1이며;

e는 0 또는 1이고;

f는 0 또는 1이며;

g는 2 또는 3이고;

R^8 은 CR^9 또는 N이며;

R^9 은 수소, 할로젠, 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 하이드록실이고;

R^{10} 은 CR^{11} 또는 N이며;

R^{11} 은 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{12} 는 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬) 또는 헤테로사이클이며;

R^{13} 은 아미노 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{14} 는 C_{1-4} 알킬, NHR^{15} 또는 하이드록실이며;

R^{15} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{16} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R^{17} 은 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬)이고;

R^{18} 은 C_{2-4} 알킬 또는 $-OC_{2-4}$ 알킬이며;

R^{19} 는 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{20} 은 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R^{21} 은 $-OC_{1-4}$ 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 수소이고;

R^2 는 CR^3 이며;

R^3 은 할로젠, $O(C_{1-6}$ 알킬), $S(C_{1-6}$ 알킬), 사이아노, 알데하이드, 헤테로사이클, C_{1-6} 알킬이고;

R^4 는 CR^5 또는 N이며;

R^5 는 수소 또는 할로젠이고;

R^6 은 CR^7 또는 N이며;

R^7 은 $-NHR^{12}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-OR^{17}$, 수소, 포스폰산, 보론산, $-CH_2-OH$, $-CH_2-S(O)_2CH_3$ 이고;

R^8 은 CR^9 또는 N이며;

R^9 는 수소, 할로젠 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^{10} 은 CR^{11} 이고;

R^{11} 은 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R^{12} 는 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $C(O)R^{13}$ 또는 헤테로사이클이고;

R^{13} 은 C_{1-6} 알킬이며;

R^{14} 는 NHR^{15} 이고;

R^{15} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R^{16} 은 C_{1-6} 알킬이고;

R^{17} 은 수소 또는 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬)이며;

R^{18} 은 C_{2-4} 알킬 또는 $-OC_{2-4}$ 알킬이고;

R^{19} 는 수소이며;

R^{20} 은 수소이고;

R^{21} 은 $-OC_{1-4}$ 알킬인 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1 은 수소이고;

R^2 는 CR^3 이며;

R^3 은 할로젠, $O(C_{1-6}$ 알킬), C_{1-6} 알킬이고;

R^4 는 CR^5 또는 N이며;

R^5 는 수소이고;

R^6 은 CR^7 또는 N이며;

R^7 은 $-NHR^{12}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-OR^{17}$, 수소, 포스폰산 또는 보론산이고;

R^8 은 CR^9 이며;

R^9 는 수소이고;

R^{10} 은 CR^{11} 이며;

R^{11} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{12} 는 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬) 또는 $C(O)R^{13}$ 이며;

R^{13} 은 C_{1-6} 알킬이고;

R^{14} 는 NHR^{15} 이며;

R^{15} 는 수소이고;

R^{17} 은 수소이며;

R^{18} 은 C_{2-4} 알킬 또는 $-OC_{2-4}$ 알킬이고;

R^{19} 는 수소이며;

R²⁰은 수소이고;

R²¹은 -OC₁₋₄ 알킬인 것인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

N-[4-(하이드록시메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-(아미노설포닐)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-(아미노설포닐)-2-브로모페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-(아미노설포닐)-2-클로로페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(4-아미노-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-{4-[(에틸설포닐)아미노]-2-메틸페닐}-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-(아세틸아미노)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-N-{2-메톡시-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

3-{[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)설포닐]아미노}프로판산;

N-(2-클로로페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-2-옥소-N-[4-(피페리딘-3-일아미노)페닐]-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[4-(피롤리딘-3-일아미노)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-2-옥소-N-{4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]페닐}-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-2-옥소-N-{4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]페닐}-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-N-(2-메틸페닐)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(2-사이아노페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸아미노)설포닐]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-N-[2-(메틸티오)페닐]-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메톡시)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[2-(2-퓨릴)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(3-플루오로-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(2-클로로피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(2-에틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-N-(2-메톡시페닐)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(2-브로모페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐 메탄설포네이트;
 N-[2-(다이플루오로메톡시)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(3-브로모피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(3-클로로피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(2-클로로-5-메틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(2-브로모피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-(2-프로필페닐)-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아세틸아미노)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(2-에틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{2-메틸-6-[(메틸설포닐)아미노]피리딘-3-일}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-피리딘-4-일-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-(3-메틸피리딘-4-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[3-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-피리딘-3-일-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-(3-메틸피리딘-2-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(2-포르밀피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(3-클로로피리다진-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 (3-클로로-4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}페닐)보론산;
 N-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 (4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)포스폰산;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 (3S)-3-아미노-4-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-4-옥소뷰탄산;
 8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 8-아이소프로폭시-7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 8-메톡시-7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 8-메톡시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 8-메톡시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸설포닐)메틸]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-{2-클로로-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 (4R)-4-아미노-5-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-5-옥소펜탄산;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7,8-다이에톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7,8-다이에톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-에틸-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(3-브로모피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(2-브로모페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[3-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(3-클로로피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(2-에틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 (4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)포스폰산;
 (3-클로로-4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}페닐)보론산;
 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메톡시)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[2-(다이플루오로메톡시)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아세틸아미노)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(2-브로모피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(2-에틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7,8-다이에톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-브로모페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-클로로페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{2-메틸-6-[(메틸설포닐)아미노]피리딘-3-일}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{2-메톡시-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7,8-다이에톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-{4-[(에틸설포닐)아미노]-2-메틸페닐}-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아세틸아미노)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 (3S)-3-아미노-4-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-4-옥소뷰탄산;
 N-(2-클로로피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 (4R)-4-아미노-5-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-5-옥소펜탄산;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(2-브로모피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(2-에틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7,8-다이에톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-브로모페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-클로로페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{2-메틸-6-[(메틸설포닐)아미노]피리딘-3-일}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{2-메톡시-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7,8-다이에톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-{4-[(에틸설포닐)아미노]-2-메틸페닐}-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아세틸아미노)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 (3S)-3-아미노-4-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-4-옥소뷰탄산;

N-(2-클로로피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

(4R)-4-아미노-5-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-5-옥소펜탄산;

N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 7

활성 성분으로서 치료적 유효량의 제1항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 화합물이

7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(3-브로모피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(2-브로모페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[3-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(3-클로로피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(2-에틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)포스폰산;

(3-클로로-4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}페닐)보론산;

7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메톡시)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[2-(다이플루오로메톡시)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-(아미노설포닐)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-(아세틸아미노)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(2-브로모피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-(2-에틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7,8-다이에톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-(아미노설포닐)-2-브로모페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-(아미노설포닐)-2-클로로페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

7-메톡시-N-{2-메틸-6-[(메틸설포닐)아미노]피리딘-3-일}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{2-메톡시-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7,8-다이에톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-{4-[(에틸설포닐)아미노]-2-메틸페닐}-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아세틸아미노)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 (3S)-3-아미노-4-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-4-옥소뷰탄산;
 N-(2-클로로피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 (4R)-4-아미노-5-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-5-옥소펜탄산;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 화합물이

7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(2-브로모피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(2-에틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7,8-다이에톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-브로모페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-클로로페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{2-메틸-6-[(메틸설포닐)아미노]피리딘-3-일}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-{2-메톡시-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7,8-다이에톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 7-메톡시-N-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-{4-[(에틸설포닐)아미노]-2-메틸페닐}-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-[4-(아세틸아미노)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 N-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
 (3S)-3-아미노-4-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-4-옥소뷰탄산;
 N-(2-클로로피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

(4R)-4-아미노-5-[(4-[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노)-3-메틸페닐]아미노]-5-옥소펜탄산;

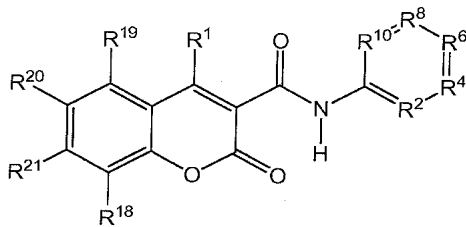
N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

N-[4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 10

치료적 유효량의 적어도 1종의 하기 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 치료를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는, 스펅고신-1-인산 1(S1P1) 수용체 조절과 관련된 질병의 치료 방법:

[화학식 I]



상기 식 중,

R^1 은 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^2 는 CR^3 또는 N이며;

R^3 은 수소, 할로젠, $O(C_{1-6}$ 알킬), $S(C_{1-6}$ 알킬), 사이아노, 알데하이드, 헤테로사이클, C_{1-6} 알킬 또는 하이드록실이고;

R^4 는 CR^5 또는 N이며;

R^5 은 수소, 할로젠, 하이드록실 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^6 은 CR^7 또는 N이며;

R^7 은 $-NHR^{12}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-C(O)NHR^{16}$, $-OR^{17}$, 수소, 할로젠, 포스폰산, 보론산, $-CH_2-OH$, $-CH_2-S(O)_2CH_3$, $-(CH_2)_a-NH-(CH_2)_b-O-C-P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_d-C(NH_2)(CH_2OH)(CH_2-O-P(O)(OH)_2)$, $-(CH_2)_e-C(NH_2)(CH_3)(CH_2-O-P(O)(OH)_2)$; 또는 $-(CH_2)_f-NH-(CH_2)_g-SO_3H$ 이고;

a는 1 또는 2이고;

b는 2 또는 3이며;

c는 0 또는 1이고;

d는 0 또는 1이며;

e는 0 또는 1이고;

f는 0 또는 1이며;

g는 2 또는 3이고;

R^8 은 CR^9 또는 N이며;

R^9 은 수소, 할로젠, 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 하이드록실이고;

R^{10} 은 CR^{11} 또는 N이며;

R^{11} 은 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{12} 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬) 또는 헤테로사이클이며;

R^{13} 은 아미노 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{14} 은 C_{1-4} 알킬, NHR^{15} 또는 하이드록실이며;

R^{15} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{16} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R^{17} 은 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬)이고;

R^{18} 은 C_{2-4} 알킬 또는 $-OC_{2-4}$ 알킬이며;

R^{19} 은 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{20} 은 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R^{21} 은 $-OC_{1-4}$ 알킬임.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은, 안과 질환, 습성 및 건성 연령관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 미숙아 망막증, 망막 부종, 지도성 위축, 녹내장성 시각 신경병증, 맥락 망막병증, 고혈압성 망막 병증, 안저혈 증후군, 눈의 후방에서 염증-유도된 섬유증의 예방, 포도막염, 공막염, 각막염, 및 망막 혈관염 을 비롯한 다양한 안과 염증성 질환; 또는 전신성 혈관 장애 관련 질환, 급성 폐 손상, 그의 예방, 패혈증, 종양 전이, 죽상동맥경화증, 폐 부종, 및 통기-유도된 폐 손상을 비롯한 다양한 염증성 질환; 또는 자가면역 질환 및 면역억제, 류마티스성 관절염, 크론병, 그레이브병, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 건선, 폐양성 대장염, 자가면역 포도막염, 신장허혈/관류 손상, 접촉 과민증, 아토피성 피부염, 및 장기 이식; 또는 알레르기 및 기타 염증성 질환, 두드러기, 기관지 천식, 및 폐 기종 및 만성 폐쇄성 폐질환을 비 롯한 기타 기도 염증; 또는 심장 보호, 허혈성 재관류 손상 및 죽상동맥경화증; 또는 상처 치유, 피부 성형 수술, 안과 수술, GI 수술, 일반 수술, 경구 손상, 다양한 기계적, 열 및 화상에 기인한 상처의 흉터없는 치 유, 광노화 및 피부 노화의 예방과 치료, 및 방사선-유도된 손상의 예방; 또는 뼈 형성, 골다공증 및 엉덩이 및 발목을 비롯한 다양한 뼈 골절의 치료; 또는 항통증 활성, 내장 통증, 당뇨병성 망막병증과 관련된 통증, 류마티스성 관절염, 만성 무릎 및 관절 통증, 건염, 골관절염, 신경병증 통증을 치료하기 위하여 포유동물에 투여되는 것인, 스펅고신-1-인산 1(S1P1) 수용체 조절과 관련된 질환의 치료 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 그 내용 전체가 본 명세서에 참고문헌으로 포함된, 2009년 10월 23일 출원된 미국 가출원 번호 61/254,236호를 우선권 주장한다.

[0003] 발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 신규 2-옥소-2H-크로멘-3-카복시아마이드 유도체, 이들을 제조하는 방법, 이들을 함유하는 약제학

적 조성물 및 스펡고신-1-인산 수용체의 조절제로서의 약제로서 용도에 관한 것이다. 본 발명은 특히 스펡고신-1-인산 1(S1P1) 수용체 조절과 관련된 질병을 치료하기 위한 이들 화합물과 이들의 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 스펡고신-1 인산은 그의 이화작용에 관여하는 효소가 부족한 인간 혈소판에서 비교적 고농도로 저장되며, 성장인자, 사이토카인, 및 수용체 효능제 및 항원과 같은 생리학적 자극의 활성화시 혈류로 방출된다. 이것은 또한 혈소판 응집과 혈전증에서 중요한 역할을 할 수 있고 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. 한편 고밀도 지단백질(high-density lipoprotein: HDL)에서 비교적 고농도의 대사물질은 아테롬형성(atherogenesis)에 대하여 유익한 영향을 가질 수 있다. 예를 들어, 스펡고신-1-인산은 혈관 내피세포(vascular endothelium)에 의한 강력한 항동맥경화성 신호분자 산화질소의 생산을 자극하는 것에 의해 HDL의 유익한 임상 효과에 책임이 있다는 것이 최근 제안되고 있다. 또한, 라이소포스파티드산과 유사하게, 이것은 특정 유형의 암에 대한 마커(marker)이며, 세포 분열 또는 증식에서 그의 역할이 암의 발생에 대하여 영향을 가질 수 있다는 증거가 존재한다. 이들은 현재 의학 연구자들 사이에서 가장 관심을 받는 화제이며, 스펡고신-1-인산 대사에서 치료적 개입에 대한 가능성이 활발하게 연구되고 있다.

[0006] 국제 특허 출원 W02008/092930 A1호는 크로멘 S1P1 수용체 길항제를 개시한다.

[0007] 국제 특허 출원 W02007/115820 A1호는 크로멘-2-온 유도체를 개시한다.

[0008] 미국 특허출원 공개 US2006/0148834 A1호는 쿠마린 유도체, 이들의 카복시아마이드, 이들을 함유하는 약제학적 조성물 및 이들의 용도를 개시한다.

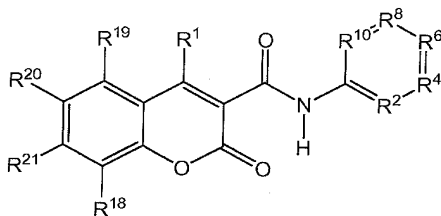
발명의 내용

[0009] 본 발명자는 강력하고 선택적인 스펡고신-1-인산 조절제인 신규 화합물 군을 발견하였다. 그와 같이, 본 명세서에 기재된 화합물은 스펡고신-1-인산 수용체의 조절과 관련된 다양한 종류의 질병 치료에 유용하다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "조절제"는 수용체 효능제(agonist), 길항제, 역(inverse) 효능제, 역 길항제, 부분적 효능제, 부분적 길항제를 포함하지만, 이들에 한정되지 않는다.

[0010] 상기 문헌은 스펡고신-1-인산 수용체 생물학적 활성을 갖는 화학식 I의 화합물을 기재한다. 본 발명에 따른 화합물은 예를 들어 S1P 조절에 의해 완화되는 질환 및 상태에 걸린 인간의 치료에서 의약으로서 또 특히 S1P1 효능제 또는 길항제(기능적 길항제)로서 유용하다.

[0011] 일 양태에서 본 발명은 하기 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 입체이성질체 형태, 및 그의 기하 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 쓰비터이온 및 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0012] [화학식 I]



[0013]

[0014] 상기 식 중,

[0015] R¹은 수소, 할로젠 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0016] R²는 CR³ 또는 N이며;

[0017] R³은 수소, 할로젠, O(C₁₋₆ 알킬), S(C₁₋₆ 알킬), 사이아노, 알데하이드, 헤테로사이클, C₁₋₆ 알킬 또는 하이드록실이고;

- [0018] R^4 는 CR^5 또는 N이며;
- [0019] R^5 는 수소, 할로젠, 하이드록실 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이고;
- [0020] R^6 은 CR^7 또는 N이며;
- [0021] R^7 은 $-NHR^{12}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-C(O)NHR^{16}$, $-OR^{17}$, 수소, 할로젠, 포스폰산, 보론산, $-CH_2-OH$, $-CH_2-S(O)_2CH_3$, $-(CH_2)_a-NH-(CH_2)_b-O-C-P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_d-C(NH_2)(CH_2OH)(CH_2-O-P(O)(OH)_2)$, $-(CH_2)_e-C(NH_2)(CH_3)(CH_2-O-P(O)(OH)_2)$; 또는 $-(CH_2)_f-NH-(CH_2)_g-SO_3H$ 이고;
- [0022] a는 1 또는 2이며;
- [0023] b는 2 또는 3이고;
- [0024] c는 0 또는 1이며;
- [0025] d는 0 또는 1이고;
- [0026] e는 0 또는 1이며;
- [0027] f는 0 또는 1이고;
- [0028] g는 2 또는 3이며;
- [0029] R^8 은 CR^9 또는 N이고;
- [0030] R^9 는 수소, 할로젠, 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 하이드록실이며;
- [0031] R^{10} 은 CR^{11} 또는 N이고;
- [0032] R^{11} 은 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0033] R^{12} 는 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬) 또는 헤테로사이클이고;
- [0034] R^{13} 은 아미노 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0035] R^{14} 는 C_{1-4} 알킬, NHR^{15} 또는 하이드록실이고;
- [0036] R^{15} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0037] R^{16} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0038] R^{17} 은 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬)이며;
- [0039] R^{18} 은 C_{2-4} 알킬 또는 $-OC_{2-4}$ 알킬이고;
- [0040] R^{19} 는 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0041] R^{20} 은 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0042] R^{21} 은 $-OC_{1-4}$ 알킬임.
- [0043] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 선형 또는 분기형 부분(moieties) 또는 그의 조합을 갖고 1 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자 및 더욱 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를

함유하는 포화, 일가 또는 2가 탄화수소 부분을 지칭한다. 상기 알킬의 1개의 메틸렌($-\text{CH}_2-$)기는 산소, 황, 설펍사이드, 질소, 카보닐, 카복실, 설포닐, 또는 2가(C_{3-6} 사이클로알킬)에 의해 치환될 수 있다. 알킬 부분은 할로젠, 하이드록실, 사이클로알킬, 아미노, 비방향족 헤테로사이클, 카복실산, 포스폰산기, 설폰산기, 인산에 의해 경우에 따라 치환될 수 있다. 통상, 본 발명의 경우에서, 알킬기는 메틸, 에틸, 아이소-프로필, 1-메틸설파닐, 트라이플루오로메틸, 메틸설파닐, 아이소프로필다이플루오로, n-프로필, 프로필설폰산, 1,1,1,2,2-펜타플루오로에틸, 3-(에틸아미노)사이클로뷰틸포스폰산이다. 바람직한 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, 트라이플루오로메틸이다.

[0044] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "사이클로알킬"은 포화 사이클릭(cyclic) 탄화수소로부터 유도된 3 내지 8개 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 6개 탄소 원자의 일가 또는 2가 기를 지칭한다. 사이클로알킬은 C_{1-3} 알킬기 또는 할로젠에 의해 경우에 따라 치환될 수 있다. 통상, 본 발명의 경우에서, 사이클로알킬기는 사이클로헥실, 메틸사이클로프로필, 사이클로뷰틸이다.

[0045] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "할로젠"은 염소, 브롬, 플루오르, 요오드 원자를 지칭한다. 통상, 본 발명의 경우에서, 할로젠은 염소, 플루오르, 브롬이다.

[0046] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로사이클"은 카보사이클릭 고리 구조를 중단(interrupting)시키는 O 또는 N 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 또는 그의 적어도 2개의 조합을 함유하는 3 내지 10원(membered) 고리를 지칭한다. 헤테로사이클릭 고리는 포화되거나 또는 비포화될 수 있다. 헤테로사이클릭 고리는 $\text{C}=\text{O}$ 에 의해 중단될 수 있고, 상기 S 헤테로원자는 산화될 수 있다. 헤테로사이클릭 고리 부분은 하이드록실, C_{1-3} 알킬 또는 할로젠에 의해 경우에 따라 치환될 수 있다. 본 발명의 경우에서 통상 헤테로사이클릭기는 피페리딜, 피릴, 퓨릴이다.

[0047] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "아릴"은 1 내지 3개 할로젠 원자에 의해 또는 1 내지 2개의 C_{1-3} 알킬기에 의해 경우에 따라 치환될 수 있는, 한 개의 수소를 제거하는 것에 의해 6 내지 10개 탄소 원자를 함유하는 고리로 이루어진 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 부분을 포함하는 것으로 정의된다. 통상 아릴은 페닐이다.

[0048] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "하이드록실"은 식 " $-\text{OH}$ "의 기를 나타낸다.

[0049] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "카보닐"은 식 " $-\text{C}=\text{O}$ "의 기를 나타낸다.

[0050] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "카복실"은 식 " $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ "의 기를 나타낸다.

[0051] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "사이아노"는 식 " $-\text{CN}$ "의 기를 나타낸다.

[0052] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "알데하이드"는 식 " $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ "의 기를 나타낸다.

[0053] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "설포닐"은 식 " $-\text{SO}_2$ "의 기를 나타낸다.

[0054] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "설페이트"는 식 " $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-$ "의 기를 나타낸다.

[0055] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "카복실산"은 식 " $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ "의 기를 나타낸다.

[0056] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "설펍사이드"는 식 " $-\text{S}=\text{O}$ "의 기를 나타낸다.

[0057] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "포스폰산"은 식 " $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ "의 기를 나타낸다.

[0058] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "인산"은 " $-(\text{O})\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ "의 기를 나타낸다.

[0059] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "보론산"은 식 " $-\text{B}(\text{OH})_2$ "의 기를 나타낸다.

[0060] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "설폰산"은 식 " $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ "의 기를 나타낸다.

[0061] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "조절제"는 수용체 효능제, 길항제, 역 효능제, 역 길항제, 부분적 효능제, 부분적 길항제를 나타낸다.

[0062] 일반적으로 R^1 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬이다. 통상 R^1 은 수소이다.

- [0063] 일반적으로 R^2 는 CR^3 또는 N이다. 통상 R^2 는 CR^3 이다.
- [0064] 일반적으로 R^3 은 수소, 할로젠, $O(C_{1-6}$ 알킬), $S(C_{1-6}$ 알킬), 사이아노, 알데하이드, 헤테로사이클, C_{1-6} 알킬 또는 하이드록실이다. 통상 R^3 은 수소, CF_3 , Br, Cl, OMe, Me, $OCHF_2$, OCF_3 , SMe, 퓨릴, $-C(O)H$, 에틸, 사이아노 또는 n-프로필이다.
- [0065] 일반적으로 R^4 는 CR^5 또는 N이다.
- [0066] 일반적으로 R^5 는 수소, 할로젠, 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 하이드록실이다. 통상 R^5 는 수소, 플루오로 또는 메틸이다.
- [0067] 일반적으로 R^6 은 CR^7 또는 N이다.
- [0068] 일반적으로 R^7 은 $-NHR^{12}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-C(O)NHR^{16}$, $-OR^{17}$, 수소, 할로젠, 포스폰산, 보론산, $-CH_2-OH$, $-CH_2-S(O)_2CH_3$, $-(CH_2)_a-NH-(CH_2)_b-O-C-P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_d-C(NH_2)(CH_2OH)(CH_2-O-P(O)(OH)_2)$, $-(CH_2)_e-C(NH_2)(CH_3)(CH_2-O-P(O)(OH)_2)$ 또는 $(CH_2)_f-NH-(CH_2)_g-SO_3H$ 이다.
- [0069] 통상 R^7 은 $-NH-S(O)_2CH_3$, 수소, $-S(O)_2NH_2$, 하이드록실, $C(O)NH_2$, CH_2OH , $CH_2-S(O)_2CH_3$, 포스폰산 또는 보론산이다.
- [0070] 일반적으로 a는 1 또는 2이다.
- [0071] 일반적으로 b는 2 또는 3이다.
- [0072] 일반적으로 c는 0 또는 1이다.
- [0073] 일반적으로 d는 0 또는 1이다.
- [0074] 일반적으로 e는 0 또는 1이다.
- [0075] 일반적으로 f는 0 또는 1이다.
- [0076] 일반적으로 g는 2 또는 3이다.
- [0077] 일반적으로 R^8 은 CR^9 또는 N이다.
- [0078] 일반적으로 R^9 는 수소, 할로젠, 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 포스폰산, 보론산이다. 통상 R^9 는 수소, 플루오로 또는 메틸이다.
- [0079] 일반적으로 R^{10} 은 CR^{11} 또는 N이다.
- [0080] 일반적으로 R^{11} 은 수소, 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이다. 통상 R^{11} 은 수소, 클로로 또는 메틸이다.
- [0081] 일반적으로 R^{12} 는 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), 헤테로사이클이다. 통상 R^{12} 는 수소, $S(O)_2$ (메틸), $-C(O)CH(NH_2)CH_2-COOH$, $C(O)CH_3$, 피로일 또는 피페리딘일이다.
- [0082] 일반적으로 R^{13} 은 아미노, C_{1-6} 알킬이다. 통상 R^{13} 은 아미노, 메틸, $-CH(NH_2)CH_2COOH$ 이다.
- [0083] 일반적으로 R^{14} 는 C_{1-4} 알킬, $-NHR^{15}$ 또는 하이드록실이다. 통상 R^{14} 는 아미노, $-NH(CH_2)_2COOH$ 이다.
- [0084] 일반적으로 R^{15} 는 수소, C_{1-6} 알킬이다. 통상 R^{15} 는 H, 메틸, $-CH_2$ -헤테로사이클, $-(CH_2)_2-COOH$ 또는 $-CH_2-P(O)(OH)_2$ 이다.

- [0085] 일반적으로 R^{16} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 통상 R^{16} 은 수소이다.
- [0086] 일반적으로 R^{17} 은 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬)이다. 통상 R^{17} 은 수소, $-S(O)_2CH_3$ 이다.
- [0087] 일반적으로 R^{18} 은 C_{2-4} 알킬 또는 $-OC_{2-4}$ 알킬이다. 통상 R^{18} 은 메틸, n-프로필, O-에틸 또는 O-아이소프로필이다.
- [0088] 일반적으로 R^{19} 은 수소, 할로겐 또는 C_{1-6} 알킬이다. 통상 R^{19} 은 수소이다.
- [0089] 일반적으로 R^{20} 은 수소, 할로겐 또는 C_{1-6} 알킬이다. 통상 R^{20} 은 수소이다.
- [0090] 일반적으로 R^{21} 은 $-OC_{1-4}$ 알킬이다. 통상 R^{21} 은 O-메틸 또는 O-에틸이다.
- [0091] 본 발명의 일 양태에서,
- [0092] R^1 은 수소이고;
- [0093] R^2 는 CR^3 이며;
- [0094] R^3 은 할로겐, $O(C_{1-6}$ 알킬), $S(C_{1-6}$ 알킬), 사이아노, 알데하이드, 헤테로사이클, C_{1-6} 알킬이고;
- [0095] R^4 는 CR^5 또는 N이며;
- [0096] R^5 는 수소 또는 할로겐이고;
- [0097] R^6 은 CR^7 또는 N이며;
- [0098] R^7 은 $-NHR^{12}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-OR^{17}$, 수소, 포스폰산, 보론산, $-CH_2-OH$, $-CH_2-S(O)_2CH_3$ 이고;
- [0099] R^8 은 CR^9 또는 N이며;
- [0100] R^9 는 수소, 할로겐 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이고;
- [0101] R^{10} 은 CR^{11} 이며;
- [0102] R^{11} 은 수소, 할로겐 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0103] R^{12} 는 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $C(O)R^{13}$ 또는 헤테로사이클이며;
- [0104] R^{13} 은 C_{1-6} 알킬이고;
- [0105] R^{14} 는 NHR^{15} 이며;
- [0106] R^{15} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0107] R^{16} 은 C_{1-6} 알킬이며;
- [0108] R^{17} 은 수소, 또는 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬)이고;
- [0109] R^{18} 은 C_{2-4} 알킬 또는 $-OC_{2-4}$ 알킬이며;

- [0110] R^{19} 는 수소이고;
- [0111] R^{20} 은 수소이며;
- [0112] R^{21} 은 $-OC_{1-4}$ 알킬이다.
- [0113] 본 발명의 다른 양태에서,
- [0114] R^1 은 수소이고;
- [0115] R^2 는 CR^3 이며;
- [0116] R^3 은 할로젠, $O(C_{1-6}$ 알킬), C_{1-6} 알킬이고;
- [0117] R^4 는 CR^5 또는 N이며;
- [0118] R^5 는 수소이고;
- [0119] R^6 은 CR^7 또는 N이며;
- [0120] R^7 은 $-NHR^{12}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-OR^{17}$, 수소, 포스폰산 또는 보론산이고;
- [0121] R^8 은 CR^9 이며;
- [0122] R^9 는 수소이고;
- [0123] R^{10} 은 CR^{11} 이며;
- [0124] R^{11} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0125] R^{12} 는 $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬) 또는 $C(O)R^{13}$ 이며;
- [0126] R^{13} 은 C_{1-6} 알킬이고;
- [0127] R^{14} 는 NHR^{15} 이며;
- [0128] R^{15} 는 수소이고;
- [0129] R^{17} 은 수소이며;
- [0130] R^{18} 은 C_{2-4} 알킬 또는 $-OC_{2-4}$ 알킬이고;
- [0131] R^{19} 는 수소이며;
- [0132] R^{20} 은 수소이고;
- [0133] R^{21} 은 $-OC_{1-4}$ 알킬이다.
- [0134] 본 발명의 화합물은 다음과 같다:
- [0135] N-[4-(하이드록시메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0136] N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0137] N-[4-(아미노설포닐)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

- [0138] N-[4-(아미노설포닐)-2-브로모페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0139] N-[4-(아미노설포닐)-2-클로로페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0140] N-(4-아미노-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0141] 7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0142] N-{4-[(에틸설포닐)아미노]-2-메틸페닐}-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0143] N-[4-(아세틸아미노)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0144] 7-메톡시-N-{2-메톡시-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0145] 3-[[4-[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노]-3-메틸페닐]설포닐]아미노}프로판산;
- [0146] N-(2-클로로페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0147] 7-메톡시-2-옥소-N-[4-(피페리딘-3-일아미노)페닐]-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0148] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[4-(피롤리딘-3-일아미노)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0149] 7-메톡시-2-옥소-N-{4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]페닐}-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0150] 7-메톡시-2-옥소-N-{4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]페닐}-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0151] 7-메톡시-N-(2-메틸페닐)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0152] N-(2-사이아노페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0153] 7-메톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0154] 7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸아미노)설포닐]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0155] 7-메톡시-N-[2-(메틸티오)페닐]-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0156] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메톡시)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0157] N-[2-(2-퓨릴)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0158] N-(3-플루오로-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0159] N-(2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0160] N-(2-클로로피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0161] N-(2-에틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0162] 7-메톡시-N-(2-메톡시페닐)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0163] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0164] N-(2-브로모페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0165] N-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0166] 4-[[7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노]-3-메틸페닐 메탄설포네이트;
- [0167] N-[2-(다이플루오로메톡시)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0168] N-(3-브로모피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0169] N-(3-클로로피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0170] 7-메톡시-N-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0171] N-(2-클로로-5-메틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0172] N-(2-브로모피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

- [0173] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-(2-프로필페닐)-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0174] N-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0175] N-[4-(아세틸아미노)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0176] N-(2-에틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0177] 7-메톡시-N-{2-메틸-6-[(메틸설포닐)아미노]피리딘-3-일}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0178] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-피리딘-4-일-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0179] 7-메톡시-N-(3-메틸피리딘-4-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0180] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[3-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0181] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-피리딘-3-일-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0182] N-[4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0183] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0184] 7-메톡시-N-(3-메틸피리딘-2-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0185] 7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0186] N-(2-포르밀피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0187] N-(3-클로로피리다진-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0188] (3-클로로-4-[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노)페닐)보론산;
- [0189] N-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0190] (4-[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노)-3-메틸페닐)포스폰산;
- [0191] N-[4-(아미노설포닐)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0192] (3S)-3-아미노-4-[(4-[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노)-3-메틸페닐]아미노]-4-옥소뷰탄산;
- [0193] 8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0194] 8-아이소프로폭시-7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0195] 8-에톡시-7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0196] 8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0197] 8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0198] 8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0199] 7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸설포닐)메틸]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0200] N-{2-클로로-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0201] (4R)-4-아미노-5-[(4-[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노)-3-메틸페닐]아미노]-5-옥소펜탄산;
- [0202] N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7,8-다이에톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0203] N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0204] N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0205] 7,8-다이에톡시-N-[4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0206] N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-에틸-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드.

- [0207] 본 발명의 바람직한 화합물은 다음과 같다:
- [0208] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0209] N-(3-브로모피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0210] N-(2-브로모페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0211] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[3-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0212] N-(3-클로로피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0213] 8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0214] N-(2-에틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0215] (4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)포스폰산;
- [0216] (3-클로로-4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}페닐)보론산;
- [0217] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메톡시)페닐]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0218] N-[2-(다이플루오로메톡시)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0219] N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0220] N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0221] N-[4-(아미노설포닐)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0222] N-[4-(아세틸아미노)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0223] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0224] N-(2-브로모피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0225] N-(2-에틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0226] 7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0227] 7-메톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0228] 7,8-다이에톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0229] N-[4-(아미노설포닐)-2-브로모페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0230] N-[4-(아미노설포닐)-2-클로로페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0231] 7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0232] 7-메톡시-N-{2-메틸-6-[(메틸설포닐)아미노]피리딘-3-일}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0233] 7-메톡시-N-{2-메톡시-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0234] N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7,8-다이에톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0235] 7-메톡시-N-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0236] N-{4-[(에틸설포닐)아미노]-2-메틸페닐}-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0237] N-[4-(아세틸아미노)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0238] N-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0239] (3S)-3-아미노-4-{4-[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노}-4-옥소뷰탄산;
- [0240] N-(2-클로로피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;

- [0241] (4R)-4-아미노-5-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-5-옥소펜탄산;
- [0242] N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0243] N-[4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드.
- [0244] 본 발명의 가장 바람직한 화합물은 다음과 같다:
- [0245] 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0246] N-(2-브로모피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0247] N-(2-에틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0248] 7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0249] 7-메톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0250] 7,8-다이에톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0251] N-[4-(아미노설포닐)-2-브로모페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0252] N-[4-(아미노설포닐)-2-클로로페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0253] 7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0254] 7-메톡시-N-{2-메틸-6-[(메틸설포닐)아미노]피리딘-3-일}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0255] 7-메톡시-N-{2-메톡시-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0256] N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7,8-다이에톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0257] 7-메톡시-N-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0258] N-{4-[(에틸설포닐)아미노]-2-메틸페닐}-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0259] N-[4-(아세틸아미노)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0260] N-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0261] (3S)-3-아미노-4-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-4-옥소뷰탄산;
- [0262] N-(2-클로로피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0263] (4R)-4-아미노-5-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-5-옥소펜탄산;
- [0264] N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드;
- [0265] N-[4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드.
- [0266] 화학식 I의 일부 화합물 및 이들의 중간체의 일부는 이들의 구조에서 적어도 하나의 입체생성 중심(stereogenic center)을 갖는다. 상기 입체생성 중심은 R 또는 S 입체배치(configuration)로 존재할 수 있고, 상기 R 및 S 표시는 Pure Appli. Chem.(1976), 45, 11-13에 기재된 규칙에 상응하게 이용된다.
- [0267] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 상기 확인된 화합물의 목적으로 하는 생물학적 활성을 보유하며 바람직하지 않은 독성 효과를 최소로 나타내거나 또는 전혀 나타내지 않는 염 또는 착물을 지칭한다. 본 발명에 따른 "약제학적으로 허용되는 염"은 화학식 I의 화합물이 형성할 수 있는 치료적으로 활성인, 비독성 염기 또는 산 염 형태를 포함한다.
- [0268] 염기로서 유리 형태로 생기는 화학식 I의 화합물의 산 부가염 형태는 유리 염기를 적절한 산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산과 같은 할로겐화 수소산, 황산, 인산, 질산 등과 같은 무기산; 또는 예를 들어 아세트산, 하이드록시아세트산, 프로판산, 락트산, 피루브산, 말론산, 푸마르산, 말레산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산,

말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 팜산, 시트르산, 메틸설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, 포름산 등과 같은 유기산과 처리하는 것에 의해 얻을 수 있다 (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta-Zurich, 2002, 329-345).

- [0269] 화학식 I의 화합물 및 이들의 염은 용매화물 형태일 수 있고, 이는 본 발명의 범위에 포함된다. 이러한 용매화물은 예를 들어 수화물, 알코올레이트 등을 포함한다.
- [0270] 본 발명과 관련하여 화합물 또는 화합물들을 지칭하는 것은, 특정 이성질체 형태가 특이적으로 지칭되지 않는 한, 각각의 가능한 이성질체 형태 및 그의 혼합물 형태의 화합물을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0271] 본 발명에 따른 화합물은 상이한 다형태(polymorphic form)로 존재할 수 있다. 상기 화학식에 명백히 나타내지는 않지만, 이러한 형태는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다.
- [0272] 본 발명의 화합물은 스펅고신-1-인산 수용체를 포함하는 성분이 존재할 것으로 보이는 상태를 치료 또는 예방하는데 있어 유용한 것으로 밝혀져 있다.
- [0273] 다른 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 담체에 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0274] 본 발명의 다른 실시양태에서, 스펅고신-1-인산 수용체의 조절과 관련된 질병의 치료 방법이 제공된다. 이러한 방법은 예를 들어 치료를 필요로 하는 검체에 적어도 1종의 본 발명의 화합물을 치료적 유효량 함유하는 약제학적 조성물을 투여하는 것에 의해 실시될 수 있다.
- [0275] 이들 화합물은 S1P1 조절에 의해 완화되는 다양한 상태 및 질병에 걸린 인간을 비롯한 포유동물의 치료에 유용하다: 당뇨병성 망막병증, 기타 망막 퇴행 상태, 안구건조증, 혈관신생 및 상처의 치료에 한정되지 않는다.
- [0276] S1P1 효능제의 치료적 유용성은 비제한적으로 습성 및 건성 연령관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 미숙아 망막증, 망막 부종, 지도성 위축(geographic atrophy), 녹내장성 시각 신경병증, 맥락 망막병증, 고혈압성 망막병증, 안저혈 증후군, 눈의 후방에서 염증-유도된 섬유증의 예방, 포도막염, 공막염, 각막염, 및 망막 혈관염을 포함한 다양한 안과 염증성 질환과 같은 안과 질환; 또는 비제한적으로 급성 폐 손상, 그의 예방, 폐혈증, 종양 전이, 죽상동맥경화증, 폐 부종, 및 통기-유도된 폐 손상을 비롯한 다양한 염증성 질환과 같은 전신성 혈관 장벽 관련 질환; 또는 비제한적으로 류마티스성 관절염, 크론병(Crohn's disease), 그레이브병(Grave's disease), 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 건선, 궤양성 대장염, 자가면역 포도막염, 신장허혈/관류 손상, 접촉 과민증, 아토피성 피부염, 및 장기 이식과 같은 자가면역 질환 및 면역억제; 또는 비제한적으로 두드러기, 기관지 천식, 및 폐 기종 및 만성 폐쇄성 폐질환을 비롯한 기타 기도 염증과 같은 알레르기 및 기타 염증성 질환; 또는 비제한적으로 허혈성 재관류 손상 및 죽상동맥경화증과 같은 심장 보호; 또는 비제한적으로 피부 성형 수술, 안과 수술, GI 수술, 일반 수술, 경구 손상, 다양한 기계적, 열 및 화상에 기인한 상처의 흉터없는 치료, 광노화 및 피부 노화의 예방과 치료, 및 방사선(radiation)-유도된 손상의 예방과 같은 상처 치유; 또는 비제한적으로 골다공증 및 엉덩이 및 발목을 비롯한 다양한 뼈 골절의 치료와 같은 뼈 형성; 또는 비제한적으로 내장 통증, 당뇨병성 망막병증과 관련된 통증, 류마티스성 관절염, 만성 무릎 및 관절 통증, 건염, 골관절염, 신경병증 통증과 같은 항통증 활성이다.
- [0277] 본 발명의 다른 실시양태에서, 스펅고신-1-인산 수용체의 조절과 관련된 질병의 치료 방법이 제공된다. 이러한 방법은 예를 들어 치료를 필요로 하는 검체에 적어도 하나의 본 발명의 화합물, 또는 그의 염의 조합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 결정 형태 및 개별 이성질체, 거울상 이성질체 및 부분입체이성질체를 치료적 유효량 투여하는 것에 의해 실시될 수 있다.
- [0278] 본 발명은 안과 질환, 습성 및 건성 연령관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 미숙아 망막증, 망막 부종, 지도성 위축, 녹내장성 시각 신경병증, 맥락 망막병증, 고혈압성 망막병증, 안저혈 증후군, 눈의 후방에서 염증-유도된 섬유증의 예방, 포도막염, 공막염, 각막염, 및 망막 혈관염을 비롯한 다양한 안과 염증성 질환; 또는 전신성 혈관 장벽 관련 질환, 급성 폐 손상을 비롯한 다양한 염증성 질환, 그의 예방, 폐혈증, 종양 전이, 죽상동맥경화증, 폐 부종, 및 통기-유도된 폐 손상; 또는 자가면역 질환 및 면역억제, 류마티스성 관절염, 크론병, 그레이브병, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 건선, 궤양성 대장염, 자가면역 포도막염, 신장허혈/관류 손상, 접촉 과민증, 아토피성 피부염, 및 장기 이식; 또는 알레르기 및 기타 염증성 질환, 두드러기, 기관지 천식, 및 폐 기종 및 만성 폐쇄성 폐질환을 비롯한 기타 기도 염증; 또는 심장 보호, 허혈성 재관류 손상 및 죽상동맥경화증; 또는 상처 치유, 피부 성형 수술, 안과 수술, GI 수술, 일반 수술, 경구 손상, 다양한 기계적, 열 및 화상에 기인한 상처의 흉터없는 치유, 광노화 및 피부 노화의 예방과 치료, 및 방

사선-유도된 손상의 예방; 또는 뼈 형성, 골다공증 및 엉덩이와 발목을 포함한 다양한 뼈 골절의 치료; 또는 항통증 활성, 내장 통증, 당뇨병성 망막병증과 관련된 통증, 류마티스성 관절염, 만성 무릎 및 관절 통증, 건염, 골관절염, 신경병증 통증을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

- [0279] 소정 경우에서 투여되는 화합물의 실제량은 상태의 심각성, 환자의 연령 및 체중, 환자의 일반적 신체상태, 상태의 원인 및 투여 경로와 같은 관련 환경을 고려하여 내과이에 의해 결정될 것이다.
- [0280] 환자는 정제, 액체, 캡슐, 분말 등과 같은 임의의 허용가능한 형태로 상기 화합물을 투여받거나, 또는 특히 환자가 구역질을 겪을 경우 다른 경로가 바람직하거나 필요할 수 있다. 그러한 다른 경로는 예외 없이, 경피, 비경구, 피하, 비강내, 이식 스텐트(implant stent)를 통한 투여, 척추관내, 유리체내, 눈에 대한 국소투여, 눈 후방 투여, 근육내, 정맥내, 및 직장내 전달 모드를 포함할 수 있다. 또한, 제형들은 상기 활성 화합물을 소정 기간의 시간에 걸쳐 지연 방출하도록 고안되거나, 또는 치료 과정 동안의 소정 시간에서 방출되는 약물의 양을 세심하게 제어하도록 고안될 수 있다.
- [0281] 본 발명의 다른 실시 양태에서, 약제학적으로 허용되는 담체 내에 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. "약제학적으로 허용되는"이라는 구절은 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분과 혼화성(compatible)이어야 하고 그의 수용자에게 유해하지 않아야 함을 의미한다.
- [0282] 본 발명의 약제학적 조성물은 고체, 용액, 에멀전, 현탁액, 미셀, 리포솜 등의 형태로 사용될 수 있고, 상기 생성한 조성물은 장관내 또는 비경구 적용에 적합한 유기 또는 무기 담체 또는 부형제와 혼합된 활성성분으로서 하나 이상의 본 발명의 화합물을 함유한다. 본 발명의 화합물은 정제, 펠릿, 캡슐, 좌약, 용액, 에멀전, 현탁액, 및 사용하기에 적합한 임의의 다른 형태에 대한 통상의 비독성, 약제학적으로 허용되는 담체와 조합될 수 있다. 사용될 수 있는 담체는 글루코오스, 락토오스, 아카시아 검, 젤라틴, 만니톨, 녹말 페이스트, 삼규산 마그네슘, 탈크, 옥수수 녹말, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 감자 녹말, 유레아, 중쇄 길이의 트라이글라이세라이드, 텍스트란, 및 제조하는 제제에 사용하기에 적합한 고체, 반고체, 또는 액체 형태의 다른 담체를 포함한다. 또한 보조제, 안정화제, 증점제 및 착색제와 향수가 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 공정 또는 질병 상태에 대하여 목적으로 하는 효과를 내기에 충분한 양으로 약제학적 조성물에 포함된다.
- [0283] 본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 예를 들어, 정제, 트로키제(troches), 로젠지(lozenges), 수성 또는 오일성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭서(elixirs)와 같은 경구 사용에 적합한 형태일 수 있다. 경구 사용을 위한 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 당업자에게 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며 이러한 조성물은 약제학적으로 적합하고(pharmaceutically elegant) 또 맛이 좋은(palatable) 제제를 제공하기 위하여 수크로오스, 락토오스, 또는 사카린과 같은 감미제, 페퍼민트, 윈터그린 또는 체리의 오일과 같은 향미제, 착색제 및 방부제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 물질을 함유할 수 있다. 비독성의 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 본 발명의 화합물을 함유하는 정제는 공지 방법에 의해 또한 제조될 수 있다. 사용된 부형제는 예를 들어, (1) 탄산칼슘, 락토오스, 인산 칼슘 또는 인산 나트륨과 같은 불활성 희석제; (2) 옥수수 녹말, 감자 녹말 또는 알긴산과 같은 과립제 및 봉해제; (3) 트라가칸트 검, 옥수수 녹말, 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제, 및 (4) 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 또는 탈크와 같은 윤활제일 수 있다. 상기 정제는 코팅되지 않거나 또는 이들은 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시키기 위해 공지 수법에 의해 코팅되어 장기간에 걸쳐 서방 활성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 글라이세릴 모노스테아레이트 또는 글라이세릴 다이스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 이용될 수 있다.
- [0284] 일부 경우에서, 경구 사용을 위한 제형은 경질 젤라틴 캡슐 형태일 수 있고 이때 본 발명의 화합물은 예를 들어, 탄산칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 같은 불활성 고체 희석제와 혼합된다. 이들은 연질 젤라틴 캡슐 형태일 수 있고 이때 본 발명의 화합물은 물 또는 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 같은 오일 매질과 혼합된다.
- [0285] 약제학적 조성물은 멸균의 주사가 가능한 현탁액 형태일 수 있다. 상기 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지 방법에 따라 제형화될 수 있다. 멸균의 주사가 가능한 제제는 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-뷰탄디올 중의 용액일 수 있다. 멸균, 고정유(fixed oil)가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위하여 합성 모노- 또는 다이글라이세라이드, 지방산(올레산 포함), 참기름, 코코넛유, 땅콩유, 면실유 등과 같은 천연산출 식물유, 또는 올레산 에틸 등과 같은 합성 지방 비히클(vehicles)을 비롯한 임의의 완하성 지방유(bland

fixed oil)가 사용될 수 있다. 필요에 따라 완충액, 방부제, 산화방지제 등이 포함될 수 있다.

[0286] 본 발명의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위해 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 본 발명의 화합물을 통상의 온도에서 고체이지만 직장 강에서 액화 및/또는 용해하여 약물을 방출하는, 코코아 버터, 폴리 에틸렌 글라이콜의 합성 글라이세라이드 에스터와 같은 적합한 비자극성 부형제와 혼합하는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0287] 개별 검체는 증상의 심각성에서 큰 폭의 변화를 제공할 수 있고 각 약물은 그의 독특한 치료 특징을 갖기 때문에, 각 검체에 대하여 적용되는 정확한 투여 모드 및 투여량은 의사의 판단에 일임된다.

[0288] 본 명세서에 기재된 화합물 및 약제학적 조성물은 스펅고신-1-인산 수용체의 효능제 또는 기능적 길항제에 의한 치료에 대응하는 질환의 치료 및/또는 상태의 완화를 위한 인간을 비롯한 포유동물에서 의약으로서 유용하다. 따라서, 본 발명의 다른 실시양태에서, 스펅고신-1-인산 수용체의 조절과 관련된 질병을 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 예를 들어 치료를 필요로 하는 검체에 적어도 1종의 본 발명의 화합물을 치료적 유효량 함유하는 약제학적 조성물을 투여하는 것에 의해 실시될 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 연구자, 수의과 의사, 의사 또는 기타 임상의들이 찾고 있는, 치료를 필요로 하는 검체의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 약제학적 조성물의 양을 의미한다. 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 상기 검체는 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 상기 포유동물은 인간이다.

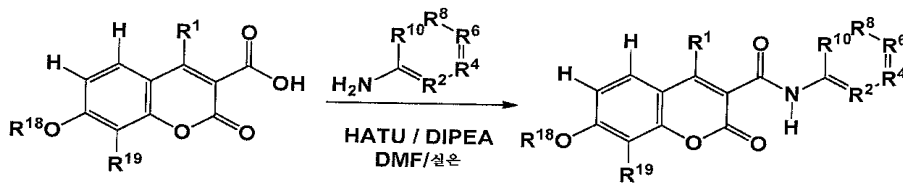
[0289] 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법에도 관한 것이다.

[0290] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 합성 유기 화학 분야의 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 통상의 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

[0291] 아래에 나타난 합성도는 본 발명에 따른 화합물이 제조되는 방법을 예시한다. 당업자들은 화학식 I에 포함되는 본 발명의 임의 화합물을 합성하기 위한 이하의 도식을 통상적으로 변형 및/또는 조절할 수 있다.

[0292] 쿠마린 유도체를 합성하기 위한 일반적 도식:

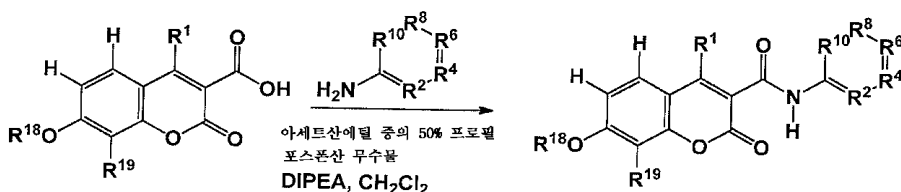
[0293] 방법 A



[0294]

[0295] 공지 과정으로부터 제조한 치환된 2H-크로멘-3-카복실산 중간체, 및 N,N-다이메틸포름아미드 중의 목적으로 하는 아닐린을 o-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 다이 아이소프로필에틸 아민으로 처리하였다. 상기 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 물에 의해 급랭시키고 생성물을 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 모으고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 유기층을 여과하고 진공하에서 증발시켜 조질의(crude) 아마이드를 수득하였다. 중압 액체 크로마토그래피(구배 MeOH/DCM)를 통한 정제로 화학식 I의 화합물에 상응하는 목적으로 하는 화합물을 수득하였다.

[0296] 방법 B



[0297]

[0298] 공지 과정으로부터 제조된, 다이클로로메탄 중의 치환된-2H-크로멘-3-카복실산 중간체에, 다이아이소프로필 에틸 아민 및 아세트산 에틸 중의 50% 프로필포스폰산 무수물 용액을 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 목적으로 하는 아닐린을 부가하고, 실온에서 철야에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 다이클로로메탄을 부가하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하며, 황산 나트륨에 의해 건조시키고, 여과하며 농축하여 건조시켰다. 잔류물은 다이클로로메탄/헥산을 사용하여 미분쇄시킨 다음 고체는 중압 액체 크로마토그래피를 통과시켜 상응하는 화학식 I의 화합물을 수득하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0299] 상술한 일반적 설명 및 이하의 상세한 설명은 모두 예시적으로 설명하기 위한 것일 뿐 특허청구하는 본 발명을 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단수의 이용은 특별히 다르게 나타내지 않는 한 복수도 포함한다.
- [0300] 본 발명의 일부 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있어, 상기 화합물이 거울상 이성질체 뿐만 아니라 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 특별히 다르게 나타내지 않는 한, 본 발명의 범위는 모든 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미 혼합물을 포함한다. 본 발명의 일부 화합물은 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와 함께 염을 형성할 수 있고, 본 명세서에 기재된 화합물의 이러한 약제학적으로 허용되는 염은 본 발명의 범위 내에 든다.
- [0301] 본 발명은 모든 약제학적으로 허용되는 동위원소 농축(isotopically enriched) 화합물을 포함한다. 본 발명의 임의 화합물은 농축되거나 또는 프로튬 ^1H (또는 H) 대신 중수소 ^2H (또는 D)와 같이 천연 비율과는 상이한 하나 이상의 동위원소성 원자를 함유할 수 있거나 또는 ^{12}C 대신 ^{13}C 농축 물질을 사용할 수 있다. 유사한 치환기나 N, O 및 S에 대해 적용될 수 있다. 동위원소의 사용은 본 발명의 분석적 양태뿐만 아니라 치료적 양태에서 도움을 줄 수 있다. 예를 들어, 중수소의 사용은 본 발명의 화합물의 대사(속도)를 변경하는 것에 의해 생체내 반감기를 증가시킬 수 있다. 이들 화합물은 동위원소적으로 농축된 시약을 사용하여 기재 제법에 따라서 제조될 수 있다.
- [0302] 하기 실시예는 예시적 목적으로만 제시된 것이고 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하려는 것이 아니며 제한해야 하는 것으로도 간주되지 않는다. 당업자들은 본 발명의 정신을 벗어나지 않고 이하의 실시예의 변형 및 수식을 실시할 수 있음을 잘 알고 있을 것이다.
- [0303] 당업자에게 명백한 바와 같이, 개별적 이성질체 형태는 통상의 방식으로 그의 혼합물의 분리에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어, 부분입체 이성질체성 이성질체의 경우, 크로마토그래피 분리가 이용될 수 있다.
- [0304] 실시예에서 언급된 화합물의 유팩(IUPAC) 명칭은 ACD 버전 8에 따라 생성하였다.
- [0305] 실시예에서 다르게 나타내지 않는 한, 화합물의 특징화는 이하의 방법에 따라 실시하였다:
- [0306] NMR 스펙트럼은 300 또는 600 MHz 바리언(Varian) 상에 기록하였고 실온에서 취득하였다. 화학적 천이는 내부 트라이메틸실릴 또는 잔류 용매 신호를 참조하여 ppm으로 나타낸다.
- [0307] 합성이 기재되지 않은 모든 시약, 용매, 촉매는 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 플루카(Fluka), 바이오-블록스(Bio-Blocks), 라이언 사이언티픽(Ryan Scientific), 신 켐(Syn Chem), 켐-임팩스(Chem-Impex), 아세스 파마(Aces Pharma)와 같은 화학약품 판매상으로부터 구입하지만, CAS 등록 번호[CAS #]가 언급된 일부 공지된 중간체는 이하의 공지 방법을 따라 사내에서 제조될 수 있다.
- [0308] 통상 본 발명의 화합물은 다르게 보고하지 않는 한 메탄올/다이클로로메탄의 구배 용매 계를 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0309] 이하의 약어가 실시예에 사용된다:
- [0310] NH_3 암모니아
- [0311] BOC *tert*-부틸옥시 카보닐
- [0312] CH_3CN 아세토나이트릴
- [0313] PPPA 프로필포스폰산 무수물
- [0314] PSI 파운드/ in^2
- [0315] ClSO_2OH 클로로설포산
- [0316] DIPEA 다이아이소프로필에틸 아민
- [0317] DCM 다이클로로메탄

[0318]	DMF	N,N-다이메틸포름아마이드
[0319]	HATU	o-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄
[0320]		헥사플루오로포스페이트
[0321]	NaOH	수산화 나트륨
[0322]	MeOH	메탄올
[0323]	CD ₃ OD	중수소화 메탄올
[0324]	NH ₃	암모니아
[0325]	HCl	염산
[0326]	NaIO ₄	과요오드산 나트륨
[0327]	Na ₂ SO ₄	황산 나트륨
[0328]	ON	철야
[0329]	R.T.	실온
[0330]	MgSO ₄	황산 마그네슘
[0331]	EtOAc	아세트산 에틸
[0332]	CDCl ₃	중수소화 클로로포름
[0333]	DMSO-d ₆	중수소화 다이메틸 설펝사이드
[0334]	MPLC	중압 액체 크로마토그래피
[0335]	TFA	트라이플루오로아세트산
[0336]	THF	테트라하이드로퓨란
[0337]	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드
[0338]	LiCl	염화리튬
[0339]	Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐
[0340]	CH ₃ CN	아세토나이트릴
[0341]	TEA	트라이에틸아민
[0342]	EDTA	에틸렌 다이아민 테트라아세트산
[0343]	BCl ₃	삼염화붕소
[0344]	NaHCO ₃	중탄산 나트륨
[0345]	TBME	<i>tert</i> -부틸 메틸에테르
[0346]	CH ₃ CHO	아세트알데하이드
[0347]	한츠슈(Hantzsch)	에스터 다이에틸 1,4-다이하이드로-2,6-다이메틸-3,5-피리딘 다이카복실레이트
[0348]	이하의 합성 도식은 본 발명에 따른 화합물이 제조되는 방법을 예시한다. 당업자들은 화학식 I에 포함되는 본 발명의 화합물을 합성하기 위하여 하기 도식을 변형 및/또는 조절할 수 있다.	
[0349]	본 발명의 일부 화합물은 상업적으로 입수할 수 있는 문헌의 출발물질로부터 일 단계로 일반적으로 제조될 수 있다.	

[0350] **실시예 1**

[0351] **화합물 1**

[0352] **N-(3-플루오로-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-**

[0353] **2H-크로멘-3-카복사마이드**

[0354] DMF(20ml) 중의 7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복실산(CAS 952504-50-6)(중간체 1)(0.20g, 0.76mmol) 및 3-플루오로-2-메틸-페닐아민[CAS 443-86-7](0.09ml, 0.84mmol)을 HATU(0.42g, 1.1mmol) 및 다이아 이소프로필에틸 아민(0.38ml, 2.3mmol)으로 처리하였다. 상기 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 물에 의해 급랭시키고 EtOAc를 사용하여 생성물을 추출하였다. 유기층을 모으고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기층을 여과하고 진공하에서 증발시켜 조질의 표제 화합물을 얻었다. MPLC(구배 MeOH/DCM)를 통한 정제에 의해 0.14g(50%)의 화합물 1을 수득하였다.

[0355] ¹H NMR(600 MHz, CDCl₃-d₃) δ 10.92(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.11(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25-7.17(m, 1H), 6.98(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87(t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 2.93-2.78(m, 2H), 2.34(d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.67-1.60(m, 2H), 1.00(t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0356] **실시예 2**

[0357] **중간체 2**

[0358] **8-에틸-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복실산**

[0359] 단계 1: 1,3-사이클로헥산디온(10g, 89.2mmol), 40% 수성 CH₃CHO(49.4g, 445.9mmol)을 메탄올(40ml)에 용해시킨 다음 한츠슈 에스터(22.7g, 89.2mmol) 및 피리딘(2.1g, 18.74mmol)을 질소하에서 부가하였다. 생성한 담황색 혼합물은 실온에서 철야로 교반한 다음, 농축시켜 조질의 생성물을 얻으며, 이것을 CH₂Cl₂(40ml)와 헥산(60ml)의 혼합물에 재슬러리화시켜 2-에틸-1,3-사이클로헥산디온(8.6g, 69%)을 제공한다.

[0360] 단계 2: 2-에틸-1,3-사이클로헥산디온(15g, 107mmol), 메틸렌(240ml), 및 5% Pd/C(7.8g)를 플라스크에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 160℃에서 2일간 교반하였다. 여과하여 조질의 생성물을 얻으며, 이것을 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 2-에틸-3-하이드록시 페놀(2.2g, 15%)을 얻었다.

[0361] 단계 3: DMF(46ml)를 플라스크에 넣은 다음 POCl₃(30.2g, 194.34mmol)를 0℃에서 적가하였다. 상기 혼합물을 -5℃에서 30분간 교반한 다음 DMF(40ml) 중의 2-에틸-3-하이드록시 페놀(8.95g, 64.78mmol) 용액을 부가하였다. 3.5시간 후, 상기 반응 혼합물을 2M 수성 NaOH에 붓고, EtOAc(2×200ml)에 의해 추출하였다. 잔류하는 수용액은 5M 수성 HCl에 의해 pH ~ 5로 중화시키고, EtOAc(2×200ml)에 의해 추출하며, EtOAc 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 농축시키고, 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적으로 하는 생성물(11g, 62%)을 얻었다.

[0362] 단계 4: 2-에틸-3,4-다이하이드록시벤즈알데하이드(5.8g, 34.93mmol)가 DMSO(80ml)에 용해된 용액에 수소화나 트륨(60%, 2.8g)을 질소 하의 -10℃에서 적가하고, 생성한 혼합물을 -10℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음 요 오도메탄(4.96g, 34.93mmol)을 적가하였다. 상기 용액을 실온으로 승온하고, 철야로 교반하였다. 상기 반응 용액을 얼음/물에 붓고 TBME에 의해 추출하였다. 모아진 유기 상은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 조질의 생성물을 얻으며, 이것은 크로마토그래피에 의해 정제되어 2-하이드록시-4-메톡시-3-에틸-벤즈알데하이드(3.75g, 55%)를 생성한다.

[0363] 단계 5: 에탄올(93ml)에 2-하이드록시-4-메톡시-3-에틸-벤즈알데하이드(3.1g, 17.2mmol)가 용해된 용액에 다이 에틸 말로네이트(2.8g, 17.2mmol) 및 피페리딘(1.5g, 17.2mmol)을 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 철야로 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 얼음/물 욕(bath)에 의해 0℃로 냉각시키고 형성된 석출물은 여과하고 에탄올에 의해 세척하여 7-메톡시-2-옥소-8-에틸-2H-크로멘-3-카복실산 에틸 에스터(3.1g, 65%)를 생성하였다.

[0364] 단계 6: THF(62ml)에 7-메톡시-2-옥소-8-에틸-2H-크로멘-3-카복실산 에틸 에스터(3.1g, 11.2mmol)가 용해된 용액에 NaOH(25ml)의 1M 용액을 0℃에서 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 철야로 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음/물욕에 의해 0℃로 냉각하고 1M HCl 용액을 부가하는 것에 의해 pH를 ~1로 조절하였다. 형성된

석출물을 여과하고 물에 의해 세척하며, 건조시켜 표제 중간체 2(2.55g, 99%)를 생성하였다.

[0365] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.95(br s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.77(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13(d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 2.71(q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.08(t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0366] **실시예 3**

[0367] **중간체 3**

[0368] **7,8-다이에톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복실산**

[0369] 단계 1: 2,3,4-트라이하이드록시벤즈알데하이드(61.6g, 400mmol)의 용액에 수소화나트륨(60%, 64g)을 질소 하 -10℃에서 적가하고, 생성한 혼합물을 -10℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음 요오도에탄(206g, 1.32 몰)을 적가하였다. 상기 용액을 실온으로 승온시키고, 철야로 교반하였다. 상기 반응 용액을 얼음/물(3.5 kg)에 붓고, TBME(500ml×5)에 의해 추출하였다. 모아진 유기 상을 포화 NaHCO_3 (400ml×3) 및 물(400ml×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 조질의 생성물(50g)을 얻으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0370] 단계 2: 단계 1로부터 얻은 조질의 2,3,4-트라이에톡시벤즈알데하이드(50g)의 용액을 CH_2Cl_2 에 용해시킨 다음 온도를 약 25℃로 조절하는 동안 CH_2Cl_2 (188ml) 중의 1M BCl_3 를 서서히 부가하였다. 생성한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 포화 수성 NaHCO_3 에 조심스럽게 부었다. 상기 용액은 진한 HCl을 부가하는 것에 의해 pH ~1로 조절하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상은 TBME에 의해 추출하였다. 모아진 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 조질의 생성물을 얻으며, 이것은 크로마토그래피에 의해 정제되어 목적으로 하는 생성물(9.8g, 21%)을 제공하였다.

[0371] 단계 3: 단계 2로부터 얻은 물질(11.2g, 53.3mmol) 및 다이에틸 말로네이트(8.54g, 53.3mmol)를 질소 하 무수 에탄올(310ml)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 얼음/물에 의해 냉각시킨 다음 피페리딘(4.54g, 53.3mmol)을 부가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 -20℃에서 3시간 동안 저장하였다. 여과에 의해 조질의 고체를 얻으며, 이것을 냉각 에탄올로 세척한 다음 CH_2Cl_2 에 용해시키고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 조질의 생성물을 얻으며, 이것을 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적으로 하는 생성물(14.0g, 85.9%)을 수득하였다.

[0372] 단계 4: 단계 3으로부터 얻은 물질(14.0g, 45.7mmol)을 THF(280ml)에 용해시키고, 얼음/물에 의해 냉각시킨 다음 1M 수성 NaOH(220ml)를 부가하고, 실온에서 철야로 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상은 TBME(100 ml×3)에 의해 추출하였다. 수성 상은 1M 수성 HCl에 의해 pH ~1로 조절한 다음 CH_2Cl_2 를 부가하였다. CH_2Cl_2 상을 분리하고 수성 상은 CH_2Cl_2 에 의해 추출하였다. 모아진 CH_2Cl_2 를 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 담황색 고체를 표제 화합물(12g, 94.5%)로 생성하였다.

[0373] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.98(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.61(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.20(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.07(q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.37(t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.28(t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0374] **실시예 4**

[0375] **중간체 4**

[0376] **8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복실산**

[0377] 단계 1: 2,3,4-트라이메톡시벤즈알데하이드(9.81g, 50mmol) 용액을 CH_2Cl_2 (250ml)에 용해시킨 다음 BCl_3 용액(1M, CH_2Cl_2 중, 50ml)을 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어 등량의 BCl_3 용액(CH_2Cl_2 중의 1M, 50ml)을 더 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 철야로 교반하고, 10% NaHCO_3 에 부었다. 수성 층을 2M H_2SO_4 에 의해 pH ~ 1로 산성화시키고, EtOAc에 의해 추출하며, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 회색 생성물(7.4g, 88%)을 얻었다.

[0378] 단계 2: 무수 DMSO(300ml)에 수소화나트륨(60%, 11g)이 용해된 용액에 전 단계에서 얻은 화합물(20g, 118.94mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 40분간 교반하고, 요오드화 칼륨(20.0g, 120.5mmol)을 부가하고 10분간 더

교반한 다음 2-브로모프로판(15.0g, 122mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 철야로 교반하고, EtOAc에 의해 회색시켰다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 조질의 생성물을 얻으며, 이것을 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적으로 하는 생성물(5.4g, 21%)을 얻었다.

[0379] 단계 3: 전 단계로부터 얻은 화합물(10.8g, 51.37mmol) 및 다이에틸 말로네이트(8.9g, 55.57mmol)를 질소 하 무수 에탄올(300ml)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 얼음/물에 의해 냉각하고, 피페리딘(4.7g, 55.20mmol)을 부가하며, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 -20°C 에서 3시간 동안 저장하였다. 여과하여 조질의 고체를 얻으며, 이것을 냉각 에탄올로 세척하고, 건조하여 목적으로 하는 생성물(10.4g, 65%)을 얻었다.

[0380] 단계 4: 전 단계로부터 얻은 물질(8.3g, 27.1mmol)을 THF(100ml)에 용해시키고, 얼음/물에 의해 냉각한 다음 1M 수성 NaOH(50ml)를 부가하며, 실온에서 철야로 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 TBME(50ml \times 2)에 의해 추출하였다. 잔류하는 수성 상은 1M 수성 HCl에 의해 pH ~1로 조절하고, 이어 0°C 로 냉각하였다. 여과 및 건조하여 담황색의 표제 중간체(7g, 25.16mmol, 93.2%)를 얻었다.

[0381] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.98(br s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.63(d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.17(d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.34(m, 1H), 3.91(s, 3H), 1.24(d, J= 6.2 Hz, 6H).

[0382] 실시예 5

[0383] 중간체 5

[0384] 8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복실산

[0385] 단계 1: 2,3,4-트라이메톡시벤즈알데하이드(9.81g, 50mmol)의 용액을 CH_2Cl_2 (250ml)에 용해시킨 다음 BCl_3 용액(1M, CH_2Cl_2 중, 50ml)을 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어 등량의 BCl_3 용액(CH_2Cl_2 중의 1M, 50ml)을 더 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 철야로 교반하고, 10% NaHCO_3 에 부었다. 수성 층은 2M H_2SO_4 에 의해 pH ~ 1로 산성화시키고, EtOAc에 의해 추출하며, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 회색 생성물(7.4g, 88%)을 얻었다.

[0386] 단계 2: 전 단계로부터 얻은 생성물(10.0g, 59.47mmol)을 무수 DMSO(200ml)에 수소화나트륨(4.8g, 60%, 120mmol)이 용해된 용액에 부가하였다. 상기 혼합물을 20분간 교반하고 요오도에탄(9.4g, 60.27mmol)을 부가한 다음 철야로 교반하였다. 상기 반응은 물에 의해 중지되며, 진한 HCl에 의해 pH ~ 6으로 조절되며, EtOAc에 의해 추출하였다. 유기 상을 H_2O 및 포화 수성 NaCl로 세척하고, 건조시키며, 농축하여 갈색 오일 생성물(12g, 55%)을 수득하였다.

[0387] 단계 3: 전 단계로부터 얻은 생성물(10.8g, 55mmol) 및 다이에틸 말로네이트(8.9g, 55.6mmol)를 질소 하의 무수 에탄올(300ml)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 얼음/물에 의해 냉각한 다음, 피페리딘(4.7g, 55.2mmol)을 부가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 -20°C 에서 3시간 동안 저장하였다. 여과하여 조질의 고체를 얻으며, 이것을 냉각 에탄올로 세척하고, 건조시켜 목적으로 하는 생성물(10.4g, 35.6mmol, 65%)을 수득하였다.

[0388] 단계 4: 전 단계로부터 얻은 생성물(15.0g, 51.32mmol)을 THF(300ml)에 용해시키고, 얼음/물에 의해 냉각한 다음 1M 수성 NaOH(150ml)를 부가하고, 실온에서 철야로 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 TBME(100 ml \times 3)에 의해 추출하였다. 잔류하는 수성 상은 1M 수성 HCl에 의해 pH ~1로 조절하였고, 0°C 로 냉각하였다. 여과 및 건조하여 담황색의 표제 화합물(13.2g, 49.96mmol, 97.5%)을 수득하였다.

[0389] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.00(br s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.64(d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.17(d, J= 9.1 Hz, 1H), 4.06(q, J= 7.0 Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 1.28(t, J= 7.0 Hz, 3H).

[0390] 화합물 2 내지 16, 18 내지 20, 22 내지 24, 26 내지 40, 43 내지 45, 47, 48, 51, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 65, 62, 63, 69, 70, 71 및 72는 화합물 1을 제조하기 위한 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방식으로 중간체 1(다르게 정의하지 않는 한) 및 상응하는 아민으로부터 제조하였다. 사용된 시약 및 결과는 하기 표 1에 기재한다.

표 1

화합물 번호	IUPAC 명칭	이용된 시약 (들)	화합물의 ^1H NMR δ (ppm)
2	N-(2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	2-플루오로-페닐아민 [CAS 348-54-9]	(600 MHz; CDCl_3) δ 11.18 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (td, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.87 (dd, J = 7.0, 8.4 Hz, 2H), 1.63 (sxt, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
3	N-(2-클로로피리딘-3-일)-7-	2-클로로-피리딘-3-일아민 [CAS 6298-19-7]	(600 MHz, CDCl_3) δ 11.53 (br s, 1H), 9.00-8.88 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.59 (d, J

[0391]

	메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드		= 8.6 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 1H), 7.06 (br. s., 3H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.74-1.50 (m, 1H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
4	7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-2H-크로멘-3-카복사마이드	2-트라이플루오로메틸-페닐아민 [CAS 88-17-5]	(600 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 6.9, 8.5 Hz, 2H), 1.62 (sxt, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
5	N-(2-브로모페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	2-브로모-페닐아민 [CAS 615-36-1]	(600 MHz, CDCl_3) δ 11.32 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.02 (td, J = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 6.9, 8.5 Hz, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
6	N-(3-브로모피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	3-브로모-피리딘-4-일아민 [CAS 13534-98-0]	(600 MHz, CDCl_3) δ 11.65 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
7	7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-피리딘-4-일-2H-크로멘-3-카복사마이드	피리딘-4-일아민 [CAS 504-24-5]	(600 MHz, CDCl_3) δ 11.08 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H),

[0392]

			2.91-2.83 (m, 2H), 1.63 (sxt, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
8	7-메톡시-N-(3-메틸피리딘-4-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	3-메틸-피리딘-4-일아민 [CAS 1990-90-5]	(600 MHz, $CDCl_3$) δ 11.17 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 8.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 6.9, 8.5$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.63 (sxt, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
9	7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[3-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]-2H-크로멘-3-카복사마이드	3-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아민 [CAS 387824-61-5]	(600 MHz, $CDCl_3$) δ 11.68 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.74 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
10	7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-피리딘-3-일-2H-크로멘-3-카복사마이드	피리딘-3-일아민 [CAS 462-08-8]	(600 MHz, $CDCl_3$) δ 10.99 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.28 (ddd, $J = 1.3, 2.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 4.9, 8.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
11	7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복사마이드	2-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일아민 [CAS 106877-32-1]	(600 MHz, $CDCl_3$) δ 11.45 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 1.2, 4.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 4.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 2H), 1.67-1.59

[0393]

			(m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
12	7-메톡시-N-(3-메틸피리딘-2-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	3-메틸-피리딘-2-일아민 [CAS 1603-40-3]	(600 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.11 (br s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
13	N-(3-클로로피리다진-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	3-클로로-피리다진-4-일아민 [CAS 55928-83-1]	(600 MHz, CDCl_3) δ 11.85 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
14	N-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	2-클로로-5-플루오로-피리딘-3-일아민 [CAS 884495-37-8]	(600 MHz, CDCl_3) δ 11.63 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.85 (dd, $J = 2.8, 10.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.63 (dq, $J = 7.5, 15.1$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
15	7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	2-메틸-피리딘-3-일아민 [CAS 3430-10-2]	(600 MHz, CDCl_3) δ 11.00 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.69-8.62 (m, 1H), 8.30 (dd, $J = 1.5, 4.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 6.9, 8.4$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.72-1.56 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
16	N-(2-브로모피리딘-3-일)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	2-브로모피리딘-3-아민	(300 MHz, CDCl_3) δ 11.44 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87 (dd, $J = 1.5, 8.4$

[0394]

	3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	[CAS 39856-58-1]	Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.2, 4.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
18	N-(3-클로로피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	3-클로로피리딘-4-아민 [CAS 19798-77-7]	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51-8.46 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.58-1.50 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
19	N-(2-에틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	2-에틸아닐린 [CAS 578-54-1]	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.88 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.89-2.76 (m, 4H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
20	N-(2-클로로페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	2-클로로아닐린 [CAS 95-51-2]	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.42 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H).
22	N-(2-사이아노페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	2-아미노벤조나이트릴 [CAS 1885-29-6]	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H) 7.32 (t, $J = 7.8$

[0395]

			Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
23	N-(2-클로로-5-메틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드	2-클로로-5-메틸아닐린 [CAS 95-81-8]	(300 MHz, CDCl ₃) δ 11.45 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.66-1.57 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
24	7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-(2-프로필페닐)-2H-크로멘-3-카복스아마이드	2-프로필아닐린 [CAS 1821-39-2]	(600 MHz, CDCl ₃) δ 10.85 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 6H).
26	7-메톡시-N-(2-메틸페닐)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드	α -톨루이딘 [CAS 95-53-4]	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.62-1.48 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
27	8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)-피리딘-3-일]-	중간체 4 (중간체 1 대신에 사용됨) 및 2-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일아민 [CAS 106877-32-1]	(300 MHz, CDCl ₃) δ 11.37 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 1.0, 4.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 4.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.71-

[0396]

	2H-크로멘-3-카복사마이드		4.54 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).
28	8-아이소프로폭시-7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2H-크로멘-3-카복사마이드	중간체 4 (중간체 1 대신에 사용됨) 및 2-메틸-피리딘-3-일아민 [CAS 340-10-2]	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.63 (dd, $J = 1.5, 8.2$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 1.5, 4.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 4.8, 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.61 (dt, $J = 6.2, 12.4$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.41 (d, 6H).
29	8-에톡시-7-메톡시-N-(2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2H-크로멘-3-카복사마이드	중간체 5 (중간체 1 대신에 사용됨) 및 2-메틸-피리딘-3-일아민 [CAS 3430-10-2]	(600 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (br s, 1H), 8.96-8.93 (m, 1H), 8.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).
30	8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-2H-크로멘-3-카복사마이드	중간체 5 (중간체 1 대신에 사용됨) 및 2-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일아민 [106877-32-1]	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.37 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.58-8.41 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 4.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).
31	8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-N-[2-(트라이플루오로메틸)페닐]-2H-크로멘-3-카복사마이드	중간체 5 (중간체 1 대신에 사용됨) 및 2-트라이플루오로메틸-페닐아민 [CAS 95-53-4]	(600 MHz, $CDCl_3$) δ 11.17 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.47 (t, 3H).

[0397]

32	8-아이소 프로폭시-7- 메톡시-2- 옥소-N-[2- (트라이 플루오로메틸) 페닐]-2H- 크로멘-3- 카복사마이드	중간체 4 (중간체 1 대신에 사용됨) 및 2- 트라이플루오로 메톡시-페닐아민 [CAS 88-17-5]	(600 MHz, CDCl ₃) δ 11.18 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, 1H) 4.63 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3 H), 1.42-1.36 (m, 7H).
33	7-메톡시-N- (2-메톡시페닐) -2-옥소-8- 프로필-2H- 크로멘-3- 카복사마이드	2-메톡시- 페닐아민 [CAS 90-04-0]	(600 MHz, CDCl ₃) δ 11.35 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 3.97 (d, J = 10.3 Hz, 6H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.62 (sxt, J = 7.5 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
34	7-메톡시-N- [2-(메틸티오) 페닐]-2-옥소- 8-프로필-2H- 크로멘-3- 카복사마이드	2-메틸설파닐- 페닐아민 [CAS 2987-53-3]	(600 MHz, CDCl ₃) δ 11.48 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.12 (td, J = 1.3, 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 6.9, 8.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.66-1.60 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
35	N-[2-(2-퓨릴) 페닐]-7-메톡시 -2-옥소-8- 프로필-2H- 크로멘-3- 카복사마이드	2-퓨란-2- 일-페닐아민 [CAS 55578-79-5]	(600 MHz, CDCl ₃) δ 11.21 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.22 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H),

[0398]

			2.86 (dd, $J = 6.9, 8.5$ Hz, 2H), 1.62 (sxt, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.3, 3$ H).
36	N-[4-(하이 드록시메틸) 페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	(4-아미노페닐) 메탄올 [CAS 623-04-1]	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
37	7-메톡시-N-{4-[(메틸 설포닐)아미노]-2-(트라이 플루오로메틸) 페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	N-(4-아미노-3-(트라이 플루오로메틸) 페닐)메탄 설포나마이드 [CAS 926228-44-6]	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.28 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
38	N-[4-(아미노 설포닐)-2-브로모페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	4-아미노-3-브로모벤젠설포나마이드 [CAS 53297-69-1]	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.41 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.70-8.66 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.80-2.65 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).
39	N-[4-(아미노 설포닐)-2-클로로페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	4-아미노-3-클로로벤젠설포나마이드 [CAS 53297-68-0]	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.51 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 0.6, 4.2$ Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.73 (t, $J = 3.9$ Hz, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 3.6$ Hz, 3H).

[0399]

40	N-[4-(아미노 설폰닐)페닐]- 7-메톡시-2- 옥소-8-프로필- 2H-크로멘-3- 카복사마이드	4-아미노벤젠 설폰아마이드 [CAS 63-74-1]	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.95-7.78 (m, 5H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
43	7-메톡시-N-(2- 메톡시피리딘- 3-일)-2-옥소- 8-프로필-2H- 크로멘-3- 카복사마이드	2-메톡시피리딘- 3-아민 [CAS 20265-38-7]	(600 MHz, CDCl ₃) δ 11.28 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.8, 5.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.86-2.84 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.8 Hz, 3H).
44	7-메톡시-N- {2-메톡시-4- [(메틸설폰닐) 아미노]페닐}- 2-옥소-8- 프로필-2H- 크로멘-3- 카복사마이드	N-(5-아미노-6- 메톡시피리딘-2-일) 메탄설폰아마이드 [CAS 57165-06-7]	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.10 (s, 1H), 9.64 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.58-1.50 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
45	N-(4-하이 드록시-2- 메틸페닐)-7- 메톡시-2-옥소- 8-프로필-2H- 크로멘-3- 카복사마이드	4-아미노-3- 메틸페놀 [CAS 2835-99-6]	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65-6.59 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.74 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.58-1.50 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.8 Hz, 3H).
47	N-[4-	N-(4-아미노-3-	(300 MHz, CDCl ₃) δ 11.18 (s,

[0400]

	(아세틸아미노)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드 [CAS 1579-89-1]	1H), 8.91 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.65-1.58 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
48	N-[2-(다이플루오로메톡시)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	2-(다이플루오로메톡시)아닐린 [CAS 22236-04-0]	(300 MHz, CDCl ₃) δ 11.37 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 73.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
51	N-[4-(아세틸아미노)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	N-(4-아미노-3-메틸페닐)아세트아마이드 [CAS 6375-20-8]	(300 MHz, CDCl ₃) δ 10.81 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
54	N-(2-포르밀피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	3-아미노피콜린알데하이드 [CAS 55234-58-7]	(300 MHz, CDCl ₃) δ 12.85 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
56	N-{2-클로로-4-[(메틸설폰닐	N-(4-아미노-3-클로로페닐)	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.18 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.01 (s, 1H),

[0401]

	아미노]페닐} -7-메톡시-2- 옥소-8-프로필 -2H-크로멘-3- 카복사마이드	메탄설펜아마이드 [CAS 57165-03-4]	8.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H).
57	7-메톡시-2- 옥소-N-{4- [(피페리딘-2- 일메틸)아미노] 페닐}-8-프로필 -2H-크로멘-3- 카복사마이드	CH ₂ Cl ₂ 중 HCl에 의한 탈보호가 수반되는 tert-부틸 2-(((4-아미노페닐) 아미노)메틸)피페 리딘-1- 카복실레이트 [CAS 1159976-36- 9]	(600 MHz, CDCl ₃) δ 10.64 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.03 (br. s., 1H), 3.97 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.64 (td, $J = 2.6, 11.8$ Hz, 2H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.27-1.15 (m, 1H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
58	7-메톡시-2- 옥소-N-{4- [(피페리딘-3- 일메틸)아미노] 페닐}-8-프로필 -2H-크로멘-3- 카복사마이드	CH ₂ Cl ₂ 중 HCl에 의한 탈보호가 수반되는 tert-부틸 3-(((4-아미노페닐) 아미노)메틸)피페 리딘-1- 카복실레이트 [CAS 1159976-35- 8]	(600 MHz, CDCl ₃) δ 10.64 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.40 (dd, $J = 10.4, 11.7$ Hz, 1H), 1.92 (dt, $J = 1.8, 13.0$ Hz, 1H), 1.80 (ddd, $J = 3.6, 7.0, 13.9$ Hz, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.18 (qd, $J = 3.8, 12.0$ Hz, 1H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
59	7-메톡시-2- 옥소-8- 프로필-N-[4-	CH ₂ Cl ₂ 중 HCl에 의한 탈보호가 수반되는 tert-	(300 MHz, CDCl ₃) δ 10.66 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H),

[0402]

	(피롤리딘-3-일아미노)페닐]-2H-크로멘-3-카복사아마이드	뷰틸 3-((4-아미노페닐)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 [CAS 1159976-32-5]	6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.61 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 5.9, 11.4$ Hz, 1H), 3.13 (ddd, $J = 7.1, 7.5, 10.6$ Hz, 1H), 2.98 (ddd, $J = 6.0, 8.3, 10.9$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 2.9, 11.4$ Hz, 1H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
60	7-메톡시-2-옥소-N-[4-(피롤리딘-3-일아미노)페닐]-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사아마이드	CH ₂ Cl ₂ 중 HCl에 의한 탈보호가 실시되는 tert-뷰틸 3-((4-아미노페닐)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 [CAS 1159976-34-7]	(600 MHz, CDCl ₃) δ 10.64 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.8, 14.4$ Hz, 3H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.58 (dd, $J = 7.6, 11.3$ Hz, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 5H), 1.62 (dq, $J = 7.5, 15.0$ Hz, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
61	(3S)-3-아미노-4-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-4-옥소뷰탄산	CH ₂ Cl ₂ 중 HCl에 의한 탈보호가 수반되는 (S)-4-(tert-뷰톡시)-2-((tert-뷰톡시카보닐)아미노)-4-옥소뷰탄산 [CAS 3057-74-7]	(300 MHz, CDCl ₃) δ 10.82 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
62	(4R)-4-아미노-5-[(4-	CH ₂ Cl ₂ 중 HCl에 의한 탈보호가	(600 MHz, DMSO-d ₆ , 1-drop of AcOD-d ₄) δ 8.93 (s, 1H), 8.18 (d,

[0403]

	{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-5-옥소펜탄산	수반되는 (R)-5-(tert-뷰톡시)-2-((tert-뷰톡시카보닐)아미노)-5-옥소펜탄산 [CAS 104719-63-3]	$J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 8.7$), 7.48 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.96 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).
63	N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7,8-다이에톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복사아마이드	중간체 3 (중간체 1 대신에 사용됨) 및 4-아미노-3-메틸벤젠설포아마이드 [CAS 53297-70-4]	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H), 4.24 (q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.32 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H).
64	N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-에톡시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복사아마이드	중간체 5 (중간체 1 대신에 사용됨) 및 4-아미노-3-메틸벤젠설포아마이드 [CAS 53297-70-4]	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.11 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H).
65	N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복사아마이드	8-아이소프로폭시-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복실산 및 4-아미노-3-메틸벤젠설포아마이드	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$,

[0404]

		[CAS 53297-70-4]	6H).
69	7,8-다이메톡시-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]-2-플루오로메틸페닐}-2-옥소-2H-크로멘-3-카복사마이드	중간체 3 (중간체 1 대신에 사용됨) N-(4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설포나마이드 [CAS 926228-44-6]	(300 MHz, CDCl ₃) δ 11.20 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.55-1.43 (m, 6H).
70	7-메톡시-2-옥소-8-프로필-N-[2-(트라이플루오로메톡시)페닐]-2H-크로멘-3-카복사마이드	2-트라이플루오로메톡시-페닐아민 [CAS 1535-75-7]	(600 MHz, CDCl ₃) δ 11.41 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.62 (sxt, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00-0.97 (m, 2H).
71	N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-8-에틸-7-메톡시-2-옥소-2H-크로멘-3-카복사마이드	중간체 2 (중간체 1 대신에 사용됨) 및 4-아미노-3-메틸벤젠설포나마이드 [CAS 53297-70-4]	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
72	N-[4-(아미노설포닐)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	4-아미노-3-트라이플루오로메틸벤젠설포나마이드 [CAS 39234-84-9]	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.48 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.69 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

[0405]

[0406]

실시예 6

[0407]

화합물 17

[0408]

N-(2-에틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드

[0409]

단계 1: DMF(5mℓ) 중의 2-브로모-3-나이트로피리딘[CAS 19755-53-4](0.600g, 2.90mmol), LiCl(0.80g, 0.019mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.20g, 0.280mmol) 및 트라이부틸(비닐) 스타난(1.0g, 3.42mmol)의 혼합물을 90℃에서 철야로 가열하였다. 표준 수성 작업 후, 조질의 생성물을 (10% EtOAc/헥산)을 사용한 MPLC에 의해 정제하여 황색 오일을 얻었다.

[0410]

단계 2: 상기 황색 오일(0.25g, 2.08mmol)을 MeOH(10mℓ) 중의 10% Pd/C 상 50 psi에서 16시간 동안 수소화하였다. 상기 혼합물을 여과하고 (CH₂Cl₂ 중의 5% MeOH)를 사용하는 MPLC에 의해 정제하여 2-에틸피리딘-3-아민을 고체로 수득하였다.

[0411]

단계 3: 2-에틸피리딘-3-아민은 실시예 1에서 사용된 방법으로 치환하였다.

[0412]

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.03(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.64(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.34(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20(dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.00(q, J =

7.5 Hz, 2H), 2.87(t, J= 7.8 Hz, 2H), 1.67-1.59(m, 2H), 1.40(t, J= 7.5 Hz, 3H), 1.00(t, J= 7.5 Hz, 3H).

[0413] **실시예 7**

[0414] **화합물 21**

[0415] **(4-{(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐}아미노)-3-메틸페닐)포스폰산**

[0416] 단계 1: 4-요오도-2-메틸아닐린[CAS 13194-68-8](0.51g, 2.21mmol), 다이에틸 포스포네이트(0.30ml, 2.32mmol), TEA(0.325ml, 2.33mmol), Pd(PPh₃)₄ (촉매)의 용액을 90℃에서 철야로 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각하고 EtOAc를 부가하였다. 표준 수성 작업 후, 조질의 생성물을 MPLC(30-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 다음 단계에 사용하였다.

[0417] 단계 2: 다이에틸(4-아미노-3-메틸페닐)포스포네이트는 실시예 1에서 사용된 방법으로 치환하였다.

[0418] 단계 3: 단계 2로부터 얻은 상기 아마이드(0.08, 0.164mmol), 브로모트라이메틸실란(0.55g, 3.41mmol)이 CH₃CN(5ml)에 용해된 용액을 80℃에서 철야로 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, 휘발물질을 제거하기 위한 증발을 실시하였다. 잔류물을 MPLC(NH₃/MeOH)에 의해 정제한 다음 CHCl₃에서 이어 MeOH에서 미분쇄(trituration)하여 화합물 21을 황색 고체로 수득하였다.

[0419] ¹H NMR(600 MHz, d-TFA) δ 9.32(s, 1H), 8.24(br s, 1H), 7.95-7.89(m, 2H), 7.87(d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.29(d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.14(s, 3H), 3.02(t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.59(s, 3H), 1.78-1.70(m, 2H), 1.08(t, J= 7.2 Hz, 3H).

[0420] **실시예 8**

[0421] **화합물 25**

[0422] **(3-클로로-4-{(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3**

[0423] **-일)카보닐}아미노}페닐)보론산**

[0424] 단계 1: 2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린[CAS 721960-43-6]은 실시예 1에서 사용된 방법으로 치환되었다.

[0425] 단계 2: 단계 1로부터 얻은 아마이드(0.15g, 0.302mmol)가 THF/MeOH/H₂O에서 혼합된 혼합물에 NaIO₄(0.22g, 1.03mmol)를 실온에서 30분 동안 교반하면서 부가하였다. 1N HCl(0.30ml, 0.30mmol)을 부가하고 2시간 동안 교반하였다. 2일 후 물을 부가하고 고체를 여과하였다. 상기 고체를 EtOAc로 세척하고 MPLC(5% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0426] ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.54-8.46(m, 1H), 8.17(s, 2H), 7.96-7.86(m, 2H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.24-7.16(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.80-2.65(m, 2H), 1.65-1.45(m, 2H), 1.0-0.84(m, 3H).

[0427] **실시예 9**

[0428] **화합물 41**

[0429] **N-(4-아미노-2-메틸페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-**

[0430] **2H-크로멘-3-카복사아마이드**

[0431] 단계 1: tert-부틸(4-아미노-3-메틸페닐)카바메이트[CAS 325953-41-1]는 실시예 1에서 사용된 방법으로 치환하였다.

[0432] 단계 2: CH₂Cl₂(25ml) 중의 단계 1로부터 얻은 화합물(0.48g, 1.03mmol)을 디옥산 중의 4.0M HCl(3.40ml, 13.6mmol)에 의해 실온에서 처리하고 철야로 교반하였다. 상기 용액을 증발시킨 다음 에테르에 의해 미분쇄시키고 이어 여과하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0433] ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.23(d, J= 9.6 Hz, 1H), 7.93(d, J= 8.7 Hz, 1H),

7.24-7.16(m, 3H), 3.95(s, 3H), 3.55(br s, 3H), 2.73(t, J= 8.1 Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 1.56-1.53(m, 2H), 0.92(t, J= 7.5 Hz, 3H).

[0434] **실시예 10**

[0435] **화합물 42**

[0436] **N-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-**

[0437] **2H-크로멘-3-카복스아마이드**

[0438] 단계 1: 6-메틸-5-나이트로피리딘-2-아민[CAS 22280-62-2](0.38g, 2.48mmol)을 MeOH/THF(10mℓ) 중의 10% Pd/C(0.35g)에 의해 50 psi에서 철야로 수소화하여 6-메틸피리딘-2,5-다리아민을 담황색 고체로 수득하였다.

[0439] 단계 2: 6-메틸피리딘-2,5-다리아민은 실시예 1에서 사용된 방법으로 치환하였다.

[0440] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.61(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.15(d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.56(d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.97(d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.43(d, J= 9.0 Hz, 1H), 4.39(br s, 2H), 3.97(s, 3H), 2.88-2.84(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.70-1.60(m, 2H), 0.99(t, J= 7.2 Hz, 3H).

[0441] **실시예 11**

[0442] **화합물 46**

[0443] **7-메톡시-N-{2-메틸-6-[(메틸설포닐)아미노]피리딘-3-일}-**

[0444] **2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복스아마이드**

[0445] 화합물 42(0.20g, 0.545mmol)를 DMF(20mℓ) 중의 TEA(0.15mℓ, 1.08mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.90mℓ)와 0℃에서 처리하였다. 이 반응을 실온에서 철야로 교반한 다음 40℃에서 철야로 가열하였다. 표준 수성 작업 후, 조질의 생성물을 MPLC(50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0446] ^1H NMR(600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.55(s, 1H), 10.39(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.27(d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.90(d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.20(d, J= 9.0 Hz, 1H), 6.87(d, J= 7.8 Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.29(s, 3H), 2.73(t, 7.8, 2H), 2.44(s, 3H), 1.56-1.52(m, 2H), 0.90(t, J= 7.8 Hz, 3H).

[0447] 화합물 49, 52 및 53은 화합물 46에 대하여 실시예 11에 기재된 방법과 유사한 방식으로 제조하였다. 사용된 시약 및 결과는 하기 표 2에 기재한다.

표 2

화합물 번호	IUPAC 명칭	이용된 시약 (들)	화합물의 ^1H NMR δ (ppm)
49	N-{4-[(에틸설포닐)아미노]-2-메틸페닐}-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	화합물 41이 화합물 42 대신에 사용됨 메탄설포닐 클로라이드 대신에 에탄설포닐 클로라이드가 사용됨	(300 MHz; CDCl_3) δ 10.86 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
52	7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	화합물 41이 화합물 42 대신에 사용됨	(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.58 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.60-2.50 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
53	4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐 메탄설포네이트	화합물 45가 화합물 42 대신에 사용됨	(300 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.66-1.59 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0448]

[0449] 실시예 12

[0450] 화합물 50

[0451] N-[4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드

[0452] 단계 1: 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페놀[CAS 445-04-5] (0.292g, 1.65mmol), 이미다졸(0.280g, 4.11mmol), 및 *tert*-뷰틸클로로다이메틸실란(0.36g, 2.32mmol)을 DMF(5ml) 중 실온에서 철야로 교반하였다. 표준 수성 작업 후, 조질의 생성물을 (10% EtOAc/헥산)을 사용하는 MPLC에 의해 정제하여 오렌지색 오일을 수득하였다.

[0453] 단계 2: 4-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-(트라이플루오로메틸)아닐린은 실시예 1에서 사용된 방법으로 치환하였다.

[0454] 단계 3: THF(5ml) 중의 단계 2로부터 얻은 화합물(0.23g, 0.430mmol)을 THF 중의 1.0M TBAF(0.480ml, 0.480mmol) 용액으로 0°C에서 30분간 처리하였다. 용매를 제거하고 그 잔류물을 MPLC(40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0455] ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.71(s, 1H), 10.08(s, 1H), 8.97(s, 1H), 7.94-7.91(m, 2H), 7.21(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09-7.07(m, 2H), 3.95(s, 3H), 2.75-2.70(m, 2H), 1.58-1.50(m, 2H), 0.91(t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0456] 실시예 13

[0457] **화합물 55**

[0458] **7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸설포닐)메틸]페닐}-2-옥소-8-프로필-2H-**

[0459] **크로멘-3-카복사아마이드**

[0460] 단계 1: 4-(브로모메틸)-2-메틸-1-나이트로벤젠[CAS 141281-38-1] (1.45g, 6.11mmol)을 고체로 DMF 중의 나트륨 메탄티올레이트(0.50g, 6.78mmol)에 0℃에서 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 서서히 실온으로 철야로 승온시켰다. 수성 작업 후, 조질의 생성물을 MPLC(7.5% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 오일을 수득하며, 이것은 다음 단계에 사용되었다.

[0461] 단계 2: CH₂Cl₂(15ml) 중의 메틸(3-메틸-4-나이트로벤질)설펜(0.840g, 4.26mmol)에 m-CPBA(3.0 당량)를 실온에서 2시간 동안 부가하였다. 수성 작업 후, 조질의 생성물을 MPLC(60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 다음 단계에 사용하였다.

[0462] 단계 3: 단계 2로부터 얻어진 상기 화합물을 MeOH/THF(30ml) 중의 10% Pd/C(0.084g)에 의해 50 psi에서 3.5시간 동안 수소화하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 MPLC(1% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 2-메틸-4((메틸설포닐)메틸)아닐린을 얻은 오렌지색 고체로 수득하였다.

[0463] 단계 4: 2-메틸-4((메틸설포닐)메틸)아닐린은 실시예 1에서 사용된 방법으로 치환하였다.

[0464] ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.24(d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.93(d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.29-7.21(m, 3H), 4.41(s, 2H), 3.95(s, 3H), 2.89(s, 3H), 2.80-2.71(m, 2H), 2.34(s, 3H), 1.60-1.50(m, 2H), 0.92(t, J= 7.2 Hz, 3H).

[0465] **실시예 14**

[0466] **화합물 66**

[0467] **N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-**

[0468] **2H-크로멘-3-카복사아마이드**

[0469] CH₂Cl₂ (5.0ml)에 중간체 1(0.10g, 0.381mmol)이 용해된 용액에 다이아이소프로필 에틸 아민(0.1ml, 0.572mmol) 및 아세트산 에틸(0.340ml, 0.572mmol) 중의 프로필포스포산 무수물의 50% 용액을 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 4-아미노-3-메틸벤젠설포나마이드[CAS # 53297-70-4](0.071g, 0.381mmol)를 상기 반응 혼합물에 실온에서 부가하고 철야로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음물(25ml)에 붓고 CH₂Cl₂(25ml)를 부가하였다. 유기층을 분리하고 염수(25ml)로 세척하며, Na₂SO₄에 의해 건조시키고, 여과하고 농축하여 건조시켰다. 잔류물은 CH₂Cl₂/헥산으로 미분쇄시킨 다음 고체는 MPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[0470] ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.46(d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.97(d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.79-7.65(m, 2H), 7.33-7.18(m, 3H), 3.98(s, 3H), 2.81-2.71(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.64-1.50(m, 2H), 0.94(t, J= 7.4 Hz, 3H).

[0471] **실시예 15**

[0472] **화합물 67**

[0473] **3-[(4-[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노)-3-**

[0474] **메틸페닐)설포닐]아미노}프로판산**

[0475] 단계 1: W02009019167호에 기재된 과정을 따라서 제조한 7-메톡시-N-(2-메틸페닐)-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사아마이드(0.104g, 0.296mmol)가 CH₂Cl₂(5.0ml)에 용해된 용액에 CH₂Cl₂(1.5ml) 중의 클로로설포나산(0.196ml, 2.96mmol)을 0℃에서 적가하였다. 상기 혼합물을 실온까지 승온시키고 철야로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 얼음물(25ml)에 의해 조심스럽게 급랭시킨 다음 CH₂Cl₂(25ml)에 의해 희석하였다. 유기층을 분리하고 염수(25ml)에 의해 세척하고, Na₂SO₄에 의해 건조시키며, 여과 및 농축하여 건조시켰다. 상

기 황색 고체, 4-(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사아마이드)-3-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드는 그대로 다음 단계에 사용하였다.

[0476] 단계 2: 4-(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사아마이드)-3-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(0.054g, 0.122mmol)가 THF(7.0ml)에 용해된 용액에 *tert*-부틸-3-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(0.028g, 0.152mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.086ml, 0.500mmol)을 추가하였다. 실온에서 철야로 교반한 후, 상기 용매를 농축 건조시키고 CH_2Cl_2 에 재용해시키며 물에 의해 세척하였다. 유기층을 분리하고 Na_2SO_4 에 의해 건조시키며, 여과하고 농축 건조시켜 백색 고체를 수득하였다.

[0477] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.50(d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.96(d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.69(br s, 2H), 7.65(s, 1H), 7.24(d, J= 8.8 Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 2.87-2.96(m, 2H), 2.79-2.70(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.33(t, J= 7.3 Hz, 2H), 1.60-1.48(m, 2H), 1.37(s, 9H), 0.92(t, J= 7.3 Hz, 3H).

[0478] 단계 3: 상기 고체를 CH_2Cl_2 (4.5ml)에 용해시키고 TFA(0.5ml)에 의해 처리하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 용매를 농축 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

[0479] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.91(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.44(d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.91(d, J= 10.0 Hz, 1H), 7.64(br s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.50(t, J= 6.0 Hz, 1H), 7.18(d, J= 10.0 Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 2.92-2.82(m, 2H), 2.64-2.73(m, 2H), 2.37(s, 4H), 2.34-2.20(m, 3H), 1.57-1.43(m, 2H), 0.87(t, J= 7.5 Hz, 3H).

[0480] **실시예 16**

[0481] **화합물 68**

[0482] **7-메톡시-N-{2-메틸-4-[(메틸아미노)설포닐]페닐}-**

[0483] **2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사아마이드**

[0484] 화합물 68은 화합물 67에 대하여 실시예 15의 방법에 기재된 단계 2에서 메틸아민을 치환하는 것에 의해 제조하였다.

[0485] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.50(d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.96(d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.32(d, J= 4.7 Hz, 1H), 7.24(d, J= 9.1 Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 2.74(t, J= 7.0 Hz, 2H), 2.42(s, 3H), 1.62-1.49(m, 2H), 0.92(t, J= 7.3 Hz, 3H).

[0486] **실시예 17**

[0487] **GTP γ ^{35}S 결합 검정**

[0488] 본 발명에 따른 화합물의 S1P1 활성은 γ ^{35}S 결합 검정을 이용하여 시험하였다. 상기 화합물은 S1P1 수용체를 안정하게 발현하는 세포에서 인간 S1P1 수용체의 활성을 활성화하거나 또는 차단하는 능력에 대해서도 평가되었다. 이 결과의 일부를 하기 표 3에 나타낸다.

[0489] GTP γ ^{35}S 결합은 (mM) HEPES 25, pH 7.4, MgCl_2 10, NaCl 100, 다이티오프레이톨 0.5, 디기토닌 0.003%, 0.2 nM GTP γ ^{35}S , 및 5 μg 막 단백질을 함유하는 150 μl 부피의 배지에서 측정하였다. 시험 화합물은 다르게 나타내지 않는 한 0.08 내지 5,000 nM 범위의 농도로 포함되었다. 막을 100 μM 5'-아데닐릴이미도다이포스페이트와 함께 30분 동안 배양한 다음 10 μM GDP와 함께 얼음 상에서 10분간 배양하였다. 약물 용액 및 막을 혼합하고, 이어 GTP γ ^{35}S 를 추가하는 것에 의해 반응을 개시하고 25 $^\circ\text{C}$ 에서 30분간 계속하였다. 반응 혼합물을 진공 하의 왓트만(Whatman) GF/B 필터 상에서 여과하고, 3ml의 빙냉 완충액(HEPES 25, pH7.4, MgCl_2 10 및 NaCl 100)을 사용하여 3회 세척하였다. 필터를 건조시키고 신틸런트(scintillant)와 혼합하고, β -계수기를 이용하여 ^{35}S 활성에 대해 계산하였다. 효능제-유도된 GTP γ ^{35}S 결합은 효능제 부재하에서의 값을 빼는 것에 의해 얻었다. 결합 데이터는 비선형 회귀법(non-linear regression method)을 이용하여 분석하였다. 길항제 검정의 경우,

상기 반응 혼합물은 0.08 내지 5000 nM 범위의 농도에서 시험 길항제의 존재하에서 10 nM S1P를 함유하였다.

활성 효능: GTP γ ³⁵로부터의 S1P1 수용체: nM, (EC₅₀)

표 3

화합물 번호	IUPAC 명칭	EC ₅₀ (nM)
6	N-(3-브로모피리딘-4-일)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	19.0
5	N-(2-브로모페닐)-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	26.4
62	(4R)-4-아미노-5-[(4-{[(7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-일)카보닐]아미노}-3-메틸페닐)아미노]-5-옥소펜탄산	3.1
38	N-[4-(아미노설포닐)-2-브로모페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	3.5
49	N-[4-(아미노설포닐)-2-메틸페닐]-7-메톡시-2-옥소-8-프로필-2H-크로멘-3-카복사마이드	14.3

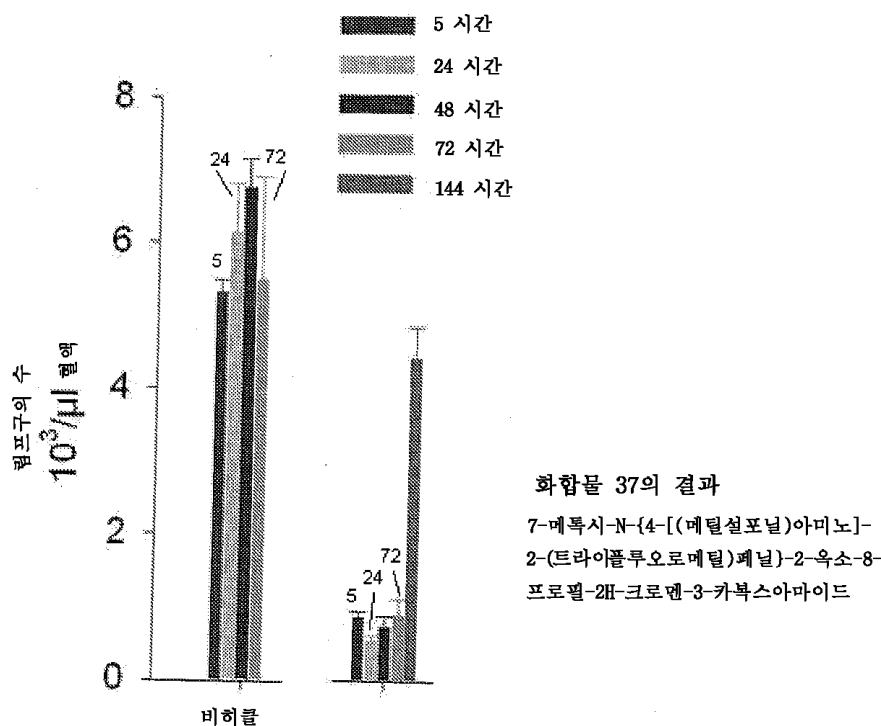
실시예 18

마우스에서 림프구감소증 검정

3%(w/v) 2-하이드록시 프로필 β-사이클로덱스트린(HPBCD) 및 1% DMSO를 함유하는 용액에서 최종 농도 1 mg/ml로 시험 약물을 제조하고, 체중 20 내지 25g의 자성 C57BL6 마우스(찰스 리버 품종)에 10 mg/kg의 투여량으로 피하 주사하였다. 약물 투여한 지 5, 24, 48, 72 및 96시간 후 골든로드(Goldenrod) 동물 랜셋(lancet)을 이용하여 하악 피부에 구멍을 내어서 혈액 샘플을 얻었다. 혈액을 EDTA 삼칼륨 염을 함유하는 마이크로베트(SARSTEDT)에 수집하였다. 혈액 샘플 중의 림프구는 HEMAVET Multispecies Hematology System, HEMAVET HV950FS(드루 사이언티픽 인코포레이티드 제조)를 이용하여 계수하였다.

(Hale, J. et al Bioorg. & Med. Chem. Lett. 14(2004) 3351).

마우스에서 S1P1 효능제(10 mg/Kg)에 의해 유도된 림프구감소증



[0497]