

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶

C07C 311/21

C07C 309/71

C07D 333/34

A61K 31/18

(11) 공개번호 특2000-0022437

(43) 공개일자 2000년04월25일

(21) 출원번호 10-1998-0710870

(22) 출원일자 1998년 12월 30일

번역문제출원일자 1998년 12월 30일

(86) 국제출원번호 PCT/SE1997/01150

(87) 국제공개번호 WO 1998/01422

(86) 국제출원출원일자 1997년 06월 26일

(87) 국제공개일자 1998년 01월 15일

(81) 지정국 AP ARIP0특허 : 캐나 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나

EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스

EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스
영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴
오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나
바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체크 에스토니아 그
루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드

(30) 우선권주장 9602646-3 1996년 07월 04일 스웨덴(SE)

(71) 출원인 아스트라 악티에볼라그 클래스 빌헬름슨

스웨덴 에스-151 85 소델탈제 베스트라 멜라렌함넨 9

(72) 발명자 안톤쏜, 토마스

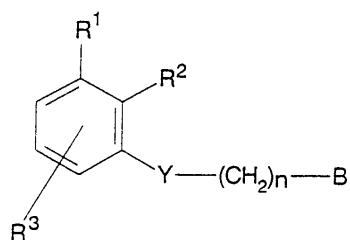
스웨덴 에스-437 34 린동 피1 3503 토르켈스 배크

(74) 대리인 장수길, 주성민

심사청구 : 없음**(54) 신규 아미디노 유도체 및 트롬빈 억제제로서의 그의 용도****요약**

트롬빈과 같은 트립신양 프로테아제의 경쟁적인 억제제로서, 특히 트롬빈의 억제가 필요한 증상 (예를 들면, 혈전증)의 치료 또는 항응고제로서 유용한 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

<화학식 I>



상기 식에서, R¹, R², R³, Y, n 및 B는 명세서에서와 같은 의미를 갖는다.

명세서

<발명의 분야>

본 발명은 제약학적으로 유용한 신규 화합물, 특히 트립신양 세린 프로테아제, 특히 트롬빈의 경쟁적인 억제제, 억제제로서의 그의 용도, 이를 함유한 약제학적 조성물 및 이의 제조를 위한 합성 경로에 관한 것이다.

<배경>

혈액 응고는 지혈 (즉, 손상된 혈관으로부터의 혈액 손실 방지) 및 혈전증 (혈관에서 혈괴의 형성, 종종 혈관 폐색을 일으킴) 모두에 관계된 주요 과정이다.

응고는 복잡한 일련의 효소 반응 결과이다. 이러한 일련의 반응에서 최종 단계 중 하나는 전구효소 프로

트롬빈의 활성 효소 트롬бин으로의 전환이다.

트롬빈은 응고에서 중심 역할을 하는 것으로 공지되어 있다. 트롬빈은 혈소판을 활성화시켜 혈소판을 응집시키고 피브리노겐을 피브린 단량체로 전환시켜 이것이 자발적으로 피브린 중합체로 중합되도록 하고, 제 XLI 인자를 활성화하여 중합체를 가교결합시켜 불용성 피브린을 형성한다. 또한, 트롬빈은 제 V 인자 및 제 VIII 인자를 활성화시켜 프로트롬빈으로부터 트롬빈의 '양성 피이드백' 발생을 일으킨다.

혈소판의 응집 및 피브린의 형성 및 가교결합을 억제함으로써 트롬빈의 효과적인 억제제가 항트롬빈 활성을 나타내는 것으로 기대할 수 있다. 또한, 항트롬빈 활성은 양성 피이드백 메카니즘의 효과적인 억제에 의해 증가되는 것으로 기대된다.

<종래 기술>

트롬빈의 저분자량 억제제의 초기 개발은 문헌[Claesson in Blood Coagul. Fibrinol. (1994) 5, 411]에 기재되어 있다.

문헌[Blomback et al., in J. Clin. Lab. Invest. 24, suppl. 107, 59, (1969)]은 피브리노겐 A α 사슬용 절단 부위 주위에 위치한 아미노산 서열을 기준으로 한 트롬빈 억제제를 보고하였다. 전술한 아미노산 서열 중, 저자들은 트리펩티드 서열 Phe-Val-Arg (P9-P2-P1, 이하 P3-P2-P1 서열로 칭함)이 가장 효과적인 억제제라고 제안하였다.

P1-위치에 α , ω -아미노알킬 구아니딘을 갖는 디펩ти딜 유도체 기재 트롬빈 억제제가 미국 특허 제 4,346,078호 및 국제 특허 출원 WO 93/11152로부터 공지되어 있다. 유사하게는, 구조적으로 관련된 디펩티딜 유도체가 또한 보고되었다. 예를 들면, 국제 특허 출원 WO 94/29336은 P1-위치에 예를 들면, 아미노메틸 벤즈아미딘, 시클릭 아미노알킬 아미딘 및 시클릭 아미노알킬 구아니딘을 갖는 화합물이 기재되어 있고, 유럽 특허 출원 0 648 780에는 P1-위치에 예를 들면, 시클릭 아미노알킬 구아니딘을 갖는 화합물이 기재되어 있다.

P1-위치에 또한 시클릭 아미노알킬 구아니딘 (예를 들면, 3- 또는 4-아미노메틸-1-아미디노피페리딘)을 갖는 펩티딜 유도체 기재 트롬빈 억제제는 유럽 특허 출원 0 468 231, 0 559 046 및 0 641 779로부터 공지되어 있다.

P1-위치에 아르기닌 알데하이드를 갖는 트리펩티딜 유도체 기재 트롬빈 억제제는 유럽 특허 출원 0 185 390에 처음으로 기재되었다.

더욱 최근에 P3-위치에서 변형된 아르기닌 알데하이드-기재 펩티딜 유도체가 보고되었다. 예를 들면, P3-위치에 국제 특허 출원 WO 93/18060은 옥시산, 유럽 특허 출원 0 526 877은 데스-아미노산 및 유럽 특허 출원 0 542 525는 0-메틸 만델산을 기재하고 있다.

P1-위치의 친전자성 케톤을 기재로 한 세린 프로테아제 (예를 들면, 트롬빈)의 억제제가 또한 공지되어 있다. 예를 들면, P1-위치와 관련하여 유럽 특허 출원 0 195 212는 펩티딜 α -케토 에스테르 및 아미드, 유럽 특허 출원 0 362 002는 플루오로알킬아미드 케톤, 유럽 특허 출원 0 364 344는 α , β , δ -트리케토화합물 및 유럽 특허 출원 0 530 167은 아르기닌의 α -알콕시 케톤 유도체를 기재하고 있다.

기타 구조적으로 상이한, 아르기닌 및 그의 이소티오우로늄 동족체의 C-말단 보론산 유도체 기재 트립신 양 세린 프로테아제의 억제제는 유럽 특허 출원 0 293 881로부터 공지되어 있다.

더욱 최근에 펩티딜 유도체 기재 트롬빈 억제제가 유럽 특허 출원 0 669 317 및 국제 특허 출원 WO 95/35309, WO 95/23609 및 WO 94/29336에 기재되어 있다.

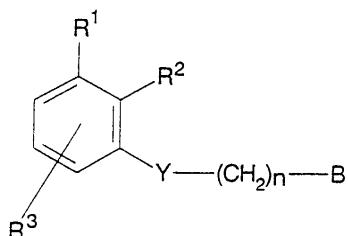
또한, 아미노피리딘 및 아미노피리다진 유도체 기재 비대칭성이 아닌 트롬빈 억제제는 최근에 국제 특허 출원 WO 94/20467, WO 96/06832 및 WO 96/06849에 기재되어 있다. 기타 비대칭성이 아닌 트롬빈 억제제가 최근에 문헌[Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 1283 (1997)]에 기재되었다.

그러나, 트롬빈과 같은 트립신양 세린 프로테아제의 효과적인 억제제에 대한 요구가 남아있다. 특히 경구적으로 생체유용하고, 기타 세린 프로테아제에서 트롬빈을 억제하는데 선택적인 화합물에 대한 특별한 요구가 있어 왔다. 트롬빈에 대해 경쟁적 억제 활성을 나타내는 화합물은 항응고제로서 특히 유용하고 따라서 혈전증 및 관련 질환의 치료에 유용할 것으로 기대된다.

<발명의 설명>

본 발명에 따라 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 (이하 '본 발명의 화합물'로 칭함)이 제공된다.

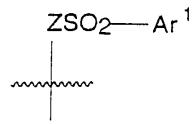
화학식 /



상기 식에서,

R^1 및 R^2 중 하나는 화학식 (Ia)의 구조적 잔기이고, 다른 하나는 R^4 이고;

화학식 Ia



Z는 0 또는 $N(R^5)$ 이고;

R^3 은 OH, 할로, 시아노, 니트로, $C(O)OR^6$, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 알킬 (여기서, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 할로 또는 히드록시기로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨) 또는 $N(R^7)R^8$ 중에서 선택된 하나 이상의 임의의 치환체이고;

R^4 는 H, OH, 할로, 시아노, 니트로, $C(O)OR^6$, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 알킬 (여기서, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 할로 또는 히드록시기로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨) 또는 $N(R^7)R^8$ 이고;

Ar^1 은 페닐, C_{1-3} 알킬페닐, C_{1-3} 알킬디페닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-3} -알킬- C_{3-7} -시클로알킬, C_{1-3} -알킬-디- C_{3-7} -시클로알킬, 나프틸, C_{1-3} 알킬나프틸, 티에닐, 이미다졸릴 또는 이속사졸릴이며, 이를 모두는 OH, 할로, 시아노, 니트로, $C(O)OR^6$, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 알킬 (여기서, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 할로 또는 히드록시기로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨) 또는 $N(R^7)R^8$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, 페닐 또는 C_{1-3} 알킬페닐 (C_{1-6} 알킬, 페닐 또는 C_{1-3} 알킬페닐은 OH, 할로, 시아노, 니트로, $C(O)OR^9$, $C(O)N(R^{10})R^{11}$, $P(O)(R^{12})R^{13}$, $P(O)(OR^{14})OR^{15}$, $S(O)_2(R^{16})R^{17}$, $S(O)_2N(R^{18})R^{19}$, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 알킬 (여기서, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 할로 또는 히드록시기로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨) 또는 $N(R^{20})R^{21}$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨)이고;

Y는 0, S, $S(O)$, $S(O)_2$ 또는 $N(R^{22})$ 이고;

R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 H, OR^{23} , $C(O)R^{24}$, $OC(O)R^{25}$, $C(O)OR^{26}$, C_{1-4} 알킬 (여기서, C_{1-4} 알킬은 C_{1-4} 알킬, OR^{27} , $N(R^{28})R^{29}$, $C(O)OR^{30}C(O)N(R^{31})R^{32}$, $P(O)(R^{33})R^{34}$, $P(O)(OR^{35})OR^{36}$ 및 $S(O)_2N(R^{37})R^{38}$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨), $-(CH_2CH_2O-)_pR^{39}$ 이거나, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C_{4-7} 질소-함유 방향족 또는 비방향족 고리를 형성하며, 이 고리는 0, S 및 $N(R^{40})$ 중에서 선택된 추가의 헤테로원자 또는 기를 함유할 수 있고, $C(O)R^{41}$, $C(O)OR^{42}$ 또는 $C(O)N(R^{43})R^{44}$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 치환될 수 있고;

R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} 및 R^{40} 은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬 (여기서, C_{1-6} 알킬은 $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{46}$ 또는 $C(O)N(R^{47})R^{48}$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨)이고;

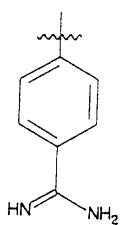
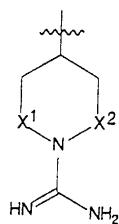
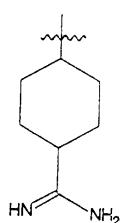
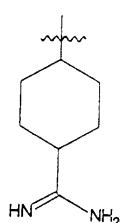
각 경우에 R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} 및 R^{48} 은 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

p는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

B는 화학식 (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 구조적 잔기

화학식 1b**화학식 1c****화학식 1d****화학식 1e**

(여기서, X^1 및 X^2 는 독립적으로 단일 결합 또는 CH_2 임)이다.

본 발명의 화합물은 호변 이성질 현상을 나타낼 수 있다. 모든 호변 이성체 형태 및 그의 혼합물은 본 발명의 범위내에 포함된다.

본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있어서 광학 및(또는) 부분입체 이성체를 나타낼 수 있다. 모든 부분입체 이성체는 통상적인 기술, 예를 들면, 크로마토그래피 또는 분별 결정을 사용하여 분리할 수 있다. 다양한 입체 이성체는 통상적인, 예를 들면, 분별 결정 또는 HPLC 기술을 사용하여 화합물의 라세미 또는 기타 혼합물의 분리에 의해 분리할 수 있다. 또한 바람직한 광학 이성체는 라세미화 또는 에피머화를 일으키지 않는 조건하에서 적합한 광학 활성 출발 물질의 반응 또는 예를 들면, 호모키랄 산과의 유도체화에 이은 통상적인 수단 (예를 들면, HPLC, 실리카 상 크로마토그래피)에 의한 부분입체성 유도체의 분리에 의해 제조할 수 있다. 모든 입체 이성체가 본 발명의 범위에 포함된다.

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} ,

R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} 및 R^{48} 가 나타내는 알킬; 알킬페닐, 알킬디페닐, 알킬시클로알킬, 알킬디시클로알킬, Ar^1 이 나타내는 알킬나프틸기의 알킬 부분; R^5 가 나타내는 알킬페닐기의 알킬 부분; R^3 및 R^4 가 나타내는 알콕시기는 직쇄 또는 분지쇄, 포화 또는 불포화, 시클릭 또는 아시클릭일 수 있다. Ar^1 , R^5 , R^{10} 또는 R^{11} 이 알킬 또는 알콕시에 의해 적절하게 치환되거나 말단화되는 경우, 이러한 치환체는 직쇄 또는 분지쇄, 포화 또는 불포화, 시클릭 또는 아시클릭일 수 있다.

R^3 및 R^4 가 나타낼 수 있는 할로기는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다. Ar^1 및 R^5 가 할로에 의해 치환되는 경우, 이러한 치환체는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 및 (Ie)의 잔기에서 탄소 원자 상의 파선은 잔기의 결합 위치를 나타낸다.

약자는 명세서의 마지막에 기입하였다.

본 발명의 추가의 일면에 따라,

(a) Ar^1 이 화학식 (Ia)의 구조적 잔기이며, R^2 는 R^4 이거나;

(b) Ar^1 이 임의로 치환된 페닐이거나;

(c) R^5 가 $P(0)(OR^{14})OR^{15}$, $S(0)_2(R^{16})R^{17}$ 또는 $S(0)_2N(R^{18})R^{19}$ 로 치환되지 않거나;

(d) R^{10} 및(또는) R^{11} 이 H 또는 비치환 C_{1-4} 알킬이거나;

(e) Y가 O, S 또는 $N(R^5)$ 이거나;

(f) B가 화학식 (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 구조적 잔기인, 상기 정의한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

본 발명의 추가의 일면에 따라,

(a) R^2 가 화학식 (Ia)의 구조적 잔기이며, R^1 은 R^4 이거나;

(b) Ar^1 이 임의로 치환된 페닐이 아니거나;

(c) R^5 가 $P(0)(OR^{14})OR^{15}$, $S(0)_2(R^{16})R^{17}$ 또는 $S(0)_2N(R^{18})R^{19}$ 로 치환되거나;

(d) R^{10} 및(또는) R^{11} 이 H 또는 비치환 C_{1-4} 알킬이 아니거나;

(e) Y가 S(0) 또는 $S(0)_2$ 이거나;

(f) B가 화학식 (Ie)의 구조적 잔기인 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

B가 화학식 (Ib), (Id), (Ie) 또는 (Ic) (여기서, X^1 및 X^2 가 모두 CH_2 임)의 구조적 잔기인 경우에 본 발명의 바람직한 화합물은 n이 2인 것을 포함한다.

바람직한 화학식 (I)의 화합물은

Ar^1 이 화학식 (Ia)의 구조적 잔기이며, R^2 는 R^4 이고;

Z가 O 또는 $N(R^5)$ (여기서, R^5 는 $C(0)N(R^{10})R^{11}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬임)이고;

R^3 가 존재하지 않거나 메틸, 클로로 또는 메톡시이고;

Ar^1 이 치환된 페닐이고;

Y가 O이고;

n이 2이고;

B가 화학식 (Ib)의 구조적 잔기인 것을 포함한다.

본 발명의 바람직한 화합물은 실시예 1 내지 55의 화합물을 포함한다.

<제조>

본 발명에 따라

(a) 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과, 예를 들면, 0 내지 100 °C에서 적합한 염기 (예를 들면, 탄산칼륨 또는 트리에틸아민) 및 적합한 용매 (예를 들면, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란 또는 디메틸포름아미드)의 존재하에서 반응시키거나;

(b) 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물과 당업계의 기술자에게 잘 공지된 조건, 예를 들면, 적합한 염기 (예를 들면, 피리딘 또는 중탄산나트륨) 및 적합한 경우에 적당한 유기 용매의 존재하에서 반

응시키거나;

(c) Y가 O 또는 S인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 (VI)의 화합물을 화학식 (VII)의 화합물과, 예를 들면, 적합한 커플링 시스템 (예를 들면, 디에틸아조디카르복실레이트 또는 트리페닐포스핀) 및 적당한 유기 용매 (예를 들면, 테트라하이드로푸란)의 존재하 실온 또는 실온 미만의 온도에서 반응시키거나;

(d) B가 화학식 (Ib) 또는 (Id)의 구조적 잔기인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 (VIII)의 화합물을 암모니아 가스와 예를 들면, 적당한 유기 용매 (예를 들면, 메탄올 또는 에탄올)의 존재하에 실온에서 반응시키거나;

(e) B가 화학식 (Ib) 또는 (Id)의 구조적 잔기인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 (IX)의 화합물을 적절한 환원제 (예를 들면, Pd/C 또는 TiCl₃의 존재하에서 촉매성 수소화) 및 적합한 유기 용매의 존재하에서 환원시키거나;

(f) B가 화학식 (Ib) 또는 (Id)의 구조적 잔기인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 (X)의 화합물을 염화암모늄과 적절한 촉매 (예를 들면, 트리메틸 알루미늄) 및 적합한 유기 용매 (예를 들면, 톨루엔)가 존재하는 환류하에서 반응시키거나;

(g) Y가 S(0) 또는 S(0)₂인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, Y가 S인 화학식 (I)의 상응하는 화합물을, 예를 들면, 적합한 양의 적절한 산화제 (예를 들면, m-클로로파렌조산 또는 과요오드산나트륨) 및 적당한 유기 용매의 존재하에서 산화시키거나;

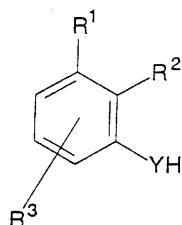
(h) Z가 N(R⁵)이고, R⁵가 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, Z가 NH인 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 화학식 (XI)의 화합물과, 예를 들면, 적절한 염기 (예를 들면, 수소화나트륨 또는 탄산칼륨) 및 적당한 유기 용매 (예를 들면, DMF)의 존재하에서 반응시키거나;

(i) Z가 N(R⁵)이고, R⁵가 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐 (이들 모두는 C(O)N(R¹⁰)R¹¹¹¹로 치환되고(되거나) 말단화됨)인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, R⁵가 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐 (이들 모두는 C(O)OR⁹로 치환되고(되거나) 말단화되고, R⁹는 전술한 바와 같음)인 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 화학식 (XII)의 화합물과 예를 들면, 적절한 커플링 시스템 (예를 들면, DCC/HOBt 또는 EDC/HOBt) 및 적당한 유기 용매 (예를 들면, DMF 또는 아세토니트릴)의 존재하에서; 또는 (R⁵가 C₁₋₄ 알킬인 경우) 적합한 유기 용매 (예를 들면, MeOH 또는 아세토니트릴)의 존재하에 실온에서 반응시키거나;

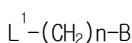
(j) Z가 N(R⁵)이고, R⁵가 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐 (이들 모두는 C(O)OH로 치환되고(되거나) 말단화됨)인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, R⁵가 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐 (이들 모두는 C(O)OR⁹로 치환되고(되거나) 말단화되고, R⁹가 C₁₋₄ 알킬임)인 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 당업계의 기술자에게 잘 공지된 조건하에서 가수분해시키거나;

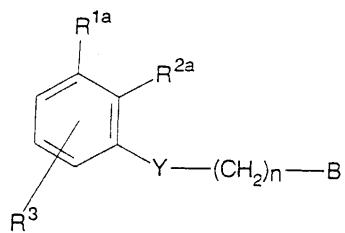
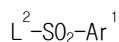
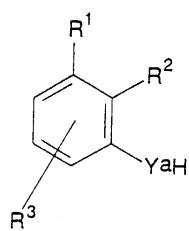
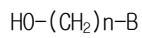
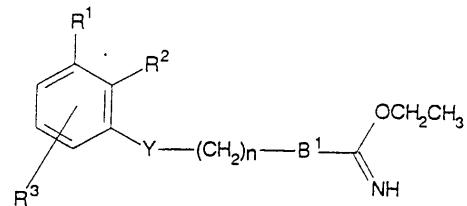
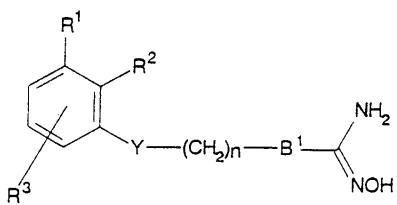
(k) Z가 N(R⁵)이고, R⁵가 (CH₂)₂C(O)OR⁹ (R⁹는 전술한 바와 같음)인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, R⁵가 H인 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 화학식 (XIII)의 화합물과 예를 들면, 촉매량의 적합한 유기산 (예를 들면, 아세트산)의 존재하에서 화학식 (I)의 상응하는 화합물과 환류시키는 단계를 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법이 제공된다.

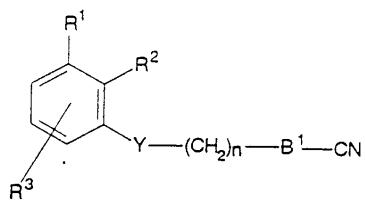
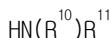
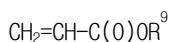
화학식 II



화학식 III



화학식 IV**화학식 V****화학식 VI****화학식 VII****화학식 VIII****화학식 IX**

화학식 X**화학식 XI****화학식 XII****화학식 XIII**

상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴, R⁹, R¹⁰, R¹¹, Ar¹, Z, Y, n 및 B는 전술한 바와 같고;

L¹ 및 L²는 적절한 이탈기 (예를 들면, 클로로, 브로모, 요오도, 메실레이트, 트리플레이트 또는 아릴솔포네이트임)이고;

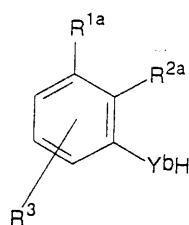
R^{1a} 및 R^{2a} 중 하나는 ZH이고, 다른 하나는 R⁴이고;

R^{5a}는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐이고;

Y^a는 O 또는 SO이고;

B¹은 1,4-페닐렌 또는 1,4-시클로헥실렌이다.

화학식 (II) 및 (VI)의 화합물은 시판되며, 문헌에 공지되어 있거나 공지된 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 화학식 (II) 및 (VI)의 화합물은 화학식 (XIV)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물과 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위해 전술한 것(방법 (b))과 유사한 조건하에서 반응시켜서 제조할 수 있다.

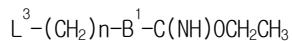
화학식 XIV

상기 식에서,

Y^b는 Y 또는 Y^a이고, R^{1a}, R^{2a} 및 R³는 전술한 바와 같다.

화학식 (III) 및 (VII)의 화합물은 시판되며, 문헌에 공지되어 있거나 공지된 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 화학식 (III) 및 (VII)의 화합물 (여기서, B는 (Ib) 또는 (Id)임)은 화학식 (XV)의 상응하는 화합물을 암모니아 가스와 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위해 전술한 것 (방법 (d))과 유사한 조건하에서 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 XV



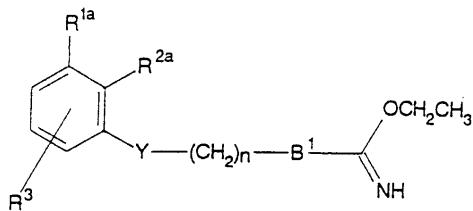
상기 식에서, L^3 는 L^1 또는 OH이고, n 및 B^1 은 전술한 바와 같다.

화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (XIV)의 화합물 (여기서, Y^b 는 Y 이고, Y 는 전술한 바와 같음)을 화학식 (III)의 화합물과 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위해 전술한 것 (방법 (a))과 유사한 조건하에서 반응시켜 제조할 수 있다.

Y 가 O 또는 S인 화학식 (IV)의 화합물은 또한 화학식 (XIV)의 화합물 (여기서, Y^b 는 Y^a 이고, Y^a 는 전술한 바와 같음)을 화학식 (VII)의 화합물과 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위해 전술한 것 (방법 (c))과 유사한 조건하에서 반응시켜 제조할 수 있다.

B가 화학식 (Ib) 또는 (Id)의 구조적 잔기인 화학식 (IV)의 화합물은 또한 화학식 (XVI)의 화합물을 암모니아 가스와 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위해 전술한 것 (방법 (d))과 유사한 조건하에서 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 XVI

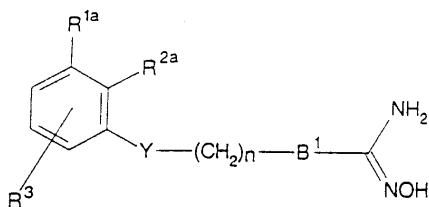


상기 식에서,

R^{1a} , R^{2a} , R^3 , Y , n 및 B^1 은 전술한 바와 같다.

B가 화학식 (Ib) 또는 (Id)의 구조적 잔기인 화학식 (IV)의 화합물은 또한 화학식 (XVII)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위해 전술한 것 (방법 (e))과 유사한 조건하에서 환원시켜 제조할 수 있다.

화학식 XVII

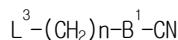


상기 식에서,

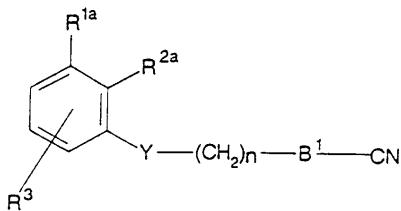
R^{1a} , R^{2a} , R^3 , Y , n 및 B^1 은 전술한 바와 같다.

화학식 (VIII), (XV) 및 (XVI)의 화합물은 화학식 (X)의 상응하는 시아노벤젠 (화학식 (VIII)의 화합물용), 화학식 (XVIII)의 상응하는 시아노벤젠 (화학식 (XV)의 화합물용) 또는 화학식 (XIX)의 상응하는 시아노벤젠 (화학식 (XVI)의 화합물용)을 HCl(g) 및 에탄올과 예를 들면, 실온 또는 실온 미만 (예를 들면, 0 °C)에서 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 XVIII



화학식 XIX



상기 식에서,

L³, R^{1a}, R^{2a}, R³, Y, n 및 B¹은 전술한 바와 같다.

화학식 (IX) 및 (XVII)의 화합물은 화학식 (X) 또는 (XIX)의 화합물을 히드록시아민과 예를 들면, 적절한 염기 (예를 들면, 트리에틸아민) 및 적합한 유기 용매 (예를 들면, 에탄올)의 존재하 40 °C 또는 그 주위 온도에서 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 (X)의 화합물은 화학식 (XIX)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물과 예를 들면, 화학식 (I) (반응 (b)), (II) 및 (VI)의 화합물의 합성에 기재된 것과 유사한 조건하에서 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 (X)의 화합물은 또한 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (XX)의 화합물과 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 합성 (방법 (a))을 위해 기재된 것과 유사한 조건하에서 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 XX

L¹-(CH₂)ⁿ-B¹-CN

상기 식에서,

L¹, n 및 B¹은 전술한 바와 같다.

Y가 0 또는 S인 화학식 (X)의 화합물은 또한 화학식 (VI)의 화합물을 화학식 (XXI)의 화합물과 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 합성 (방법 (c))을 위해 기재된 것과 유사한 조건하에서 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 XXI

H0-(CH₂)ⁿ-B¹-CN

상기 식에서,

n 및 B¹은 전술한 바와 같다.

화학식 (XIX)의 화합물은 화학식 (XIV)의 화합물 (Y^b가 Y이고, Y는 전술한 바와 같음)을 화학식 (XX)의 화합물과 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 합성 (방법 (a))을 위해 기재된 것과 유사한 조건하에서 반응시켜 제조할 수 있다.

Y가 0 또는 S인 화학식 (XIX)의 화합물은 화학식 (XIV)의 화합물 (Y^b가 Y^a이고, Y^a는 전술한 바와 같음)을 화학식 (XXI)의 화합물과 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 합성 (방법 (c))을 위해 기재된 것과 유사한 조건하에서 반응시켜 제조할 수 있다.

Z가 N(R⁵) (여기서, R⁵는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐임)인 화학식 (II), (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XIV), (XVI), (XVII) 및 (XIX)의 화합물은 Z가 NH인 화학식 (II), (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XIV), (XVI), (XVII) 또는 (XIX)의 상응하는 화합물을 화학식 (XI)의 화합물과 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 합성 (방법 (h))을 위해 기재된 것과 유사한 조건하에서 반응시켜 제조할 수 있다.

Z가 N(R⁵) (여기서, R⁵는 C(O)N(R¹⁰)R¹¹로 치환 및(또는) 말단화된 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐임)인 화학식 (II), (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XIV), (XVI), (XVII) 및 (XIX)의 화합물은 R⁵가 C(O)OR⁹ (여기서, R⁹은 전술한 바와 같음)로 치환 및(또는) 말단화된 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐인 화학식 (II), (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XIV), (XVI), (XVII) 또는 (XIX)의 상응하는 화합물을 화학식 (XII)의 화합물과, 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 합성 (방법 (i))을 위해 기재된 것과 유사한 조건하에서 반응시켜 제조할 수 있다.

Z가 N(R⁵) (여기서, R⁵는 C(O)OH로 치환 및(또는) 말단화된 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐임)인 화학식 (II), (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XIV), (XVI), (XVII) 및 (XIX)의 화합물은 또한 R⁵가 C(O)OR⁹

(여기서, R⁹은 C₁₋₄ 알킬임)로 치환 및(또는) 말단화된 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐인 화학식 (II), (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XIV), (XVI), (XVII) 또는 (XIX)의 상응하는 화합물을 당업계의 기술자에게 잘 공지된 조건하에서 가수분해시켜 제조할 수 있다.

Z가 N(R⁵) (여기서, R⁵가 (CH₂)₂C(O)OR⁹ (R⁹은 전술한 바와 같음)임)인 화학식 (II), (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XIV), (XVI), (XVII) 및 (XIX)의 화합물은 R⁵가 H인 화학식 (II), (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XIV), (XVI), (XVII) 또는 (XIX)의 상응하는 화합물을 화학식 (XIII)의 화합물과 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 합성 (방법 (k))을 위해 기재된 것과 유사한 조건하에서 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 (V), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XVIII), (XX) 및 (XXI)의 화합물은 시판되거나 문헌에 잘 공지되어 있거나 공지된 기술을 사용하여 수득할 수 있다. 예를 들면, R^{1a} 및(또는) R^{2a}가 NH₂인 화학식 (XIV)의 화합물은 당업계의 기술자에게 잘 공지된 조건하에서 상응하는 니트로벤젠을 환원하여 제조할 수 있다. 유사하게는, R^{1a} 및(또는) R^{2a}가 OH인 화학식 (XIV)의 화합물은 당업계의 기술자에게 잘 공지된 조건하에서 상응하는 알콕시벤젠을 가수분해하여 제조할 수 있다. R^{1a} 및(또는) R^{2a}가 NH₂ 또는 OH인 화학식 (IV), (XVI), (XVII) 및 (XIX)의 화합물은 또한 이러한 기술에 따라 상응하는 니트로벤젠 또는 알콕시벤젠으로부터 제조할 수 있다.

화학식 (I), (II), (IV), (V), (VI), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIV), (XVI), (XVII) 및 (XIX)의 화합물에서 방향족 및(또는) 비방향족, 카르보시클릭 및(또는) 헤테로시클릭 고리(들) 중의 치환체는 당업계의 기술자에게 잘 공지된 기술에 의해 내부전환될 수 있다.

본 발명의 화합물은 통상적인 기술을 사용하여 반응 혼합물로부터 분리할 수 있다.

당업계의 기술자는 전술한 방법에서 중간체 화합물의 관능기가 보호기에 의해 보호되는 것이 필요할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

보호하는 것이 바람직한 관능기는 히드록시, 아미노, 아미디노, 구아니디노 및 카르복실산을 포함한다. 히드록시기의 적합한 보호기는 트리알킬실릴 및 디아릴알킬실릴기 (예를 들면, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴) 및 태트라히드로피라닐을 포함한다. 인접한 탄소 원자에 부착된 히드록시기의 적합한 보호기는 0,0'-이소프로필리덴을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노의 적합한 보호기는 t-부틸옥시카르보닐 또는 벤질옥시카르보닐을 포함한다. 아미디노 및 구아니디노 질소는 모노- 또는 이중보호될 수 있다. 카르복실산의 적합한 보호기는 C₁₋₆ 알킬 또는 벤질 에스테르를 포함한다.

관능기의 보호 및 탈보호는 반응 단계 전 또는 후에 일어날 수 있다.

보호기는 당업계의 기술자에게 잘 공지된 기술 및 하기에 기재된 바에 따라 제거할 수 있다.

보호기의 사용은 문헌['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J W F McOmie, Plenum Press (1973) 및 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991)]에 충분히 기재되어 있다.

당업계의 기술자들은 화학식 (I)의 화합물의 '보호된 유도체'가 최종 탈보호 단계 전에 형성될 수 있다는 것을 또한 인식할 것이다. 이들이 약리학적 활성을 함유하지 않을 수 있지만, 화학식 (I)의 화합물의 특정 '보호된 유도체'는 비경구 또는 경구로 투여할 수 있고, 신체내에서 대사되어 약리학적으로 활성인 본 발명의 화합물을 형성할 수 있다. 따라서 이러한 유도체는 '프로드러그'로 기재할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 모든 프로드러그는 본 발명의 범위에 포함된다.

<의학적 및 약제학적 용도>

본 발명의 화합물은 약리학적 활성을 가지기 때문에 유용하다. 따라서 이들은 약제로서 표시된다.

본 발명의 추가의 일면에 따라 약제로서의 사용을 위한 본 발명의 화합물이 제공된다.

특히, 본 발명의 화합물은 예를 들면, 하기에 기재된 시험에서 나타낸 바와 같이 트롬빈의 효능 있는 억제제이다.

따라서, 본 발명의 화합물은 트롬빈의 억제가 필요한 증상에 유용한 것으로 기대된다.

따라서 본 발명의 화합물은 사람을 포함한 동물의 혈액 및 조직에서 혈전증 및 응고항진증의 치료 또는 예방에 사용된다.

응고항진증은 혈전색전증 질환을 일으킬 수 있는 것으로 공지되어 있다. 언급될 수 있는 응고항진증 및 혈전색전증 질환과 연관된 상태는 제 V 인자-변형 (제 V 인자 레이덴)과 같은 활성화된 단백질 C 내성, 및 항트롬빈 III, 단백질 C, 단백질 S, 해파린 제 II 조요소의 선천적 또는 후천적 결핍을 포함한다. 응고항진증 및 혈전색전증 질환과 연관된 것으로 공지된 기타 상태는 수환 항인지질 항체 (루퍼스 항응고제), 호모시스테인혈증, 해파린 유도 혈소판감소증 및 섬유소용해의 결함을 포함한다. 따라서 본 발명의 화합물은 이러한 상태의 치료 및(또는) 예방적 치료에서 모두 사용된다.

본 발명의 화합물은 응고항진증의 징후없이 트롬빈의 바람직하지 않은 과량인 상태, 예를 들면, 알쯔하이머 질환과 같은 신경퇴행성 질환의 치료에서 추가로 사용된다.

언급될 수 있는 특정 질환은 심방성세동 중 심방 또는 경변성 심근 경색 후 좌심실로부터의 정맥성혈전증 및 폐동맥색전증, 동맥성혈전증 (예를 들면, 심근 경색, 불안정 협심증, 혈전증성 발작 및 말초 동맥성 혈전증) 및 전신성 색전증의 치료 및(또는) 예방적 치료를 포함한다.

또한, 본 발명의 화합물은 섬유소용해 후 재폐쇄 (즉, 혈전증), 경강적 혈관생성술 (PTA) 및 관상 동맥

이식 수술; 일반적인 미소수술 및 혈관 수술 후 재혈전증의 예방에 유용성을 가지는 것으로 기대된다.

또한, 장후는 세균, 다중 외상, 중독 또는 임의의 기타 메카니즘에 의한 전염성 혈관내 응고; 혈액이 혈관성 조직이식, 혈관성 스텐트, 혈관성 카테테르, 기계적 및 생물학적 보철 밸브 또는 임의의 기타 임상 도구와 같이 신체내에서 외부 표면과 접촉하는 경우의 항응고성 치료; 및 혈액이 심장-폐 기계 또는 혈액 투석을 사용한 심장혈관 수술 중과 같이 신체 외부에서 임상 도구와 접촉하는 경우의 항응고 치료의 치료 및(또는) 예방적 치료를 포함한다.

응고 과정에 영향을 미치는 것 이외에, 트롬빈은 다수의 세포 (호중구, 섬유아세포, 내피 세포 및 평활근 세포)를 활성화하는 것으로 공지되어 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 부종, 관상 동맥 질환, 대뇌 동맥 질환, 말초성 동맥 질환, 재활류 손상 및 경강적 혈관생성술 (PTA) 후 재협착증과 같은 급성 또는 만성 아테로스클erosis 동맥경화증을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 자발성 병적상태 및 성인 호흡 곤란 증후군, 폐 섬유조직증식증에 이은 방사선 또는 화학치료, 패혈증 쇼크, 패혈증, 감염성 반응의 치료 및(또는) 예방적 치료에 유용할 수 있다.

트립신 및(또는) 트롬빈을 억제하는 본 발명의 화합물은 또한 췌장염의 치료에 유용할 수 있다.

본 발명의 추가의 일면에 따라, 트롬빈의 억제가 요구되는 증상이 있거나 이러한 상태로 되기 쉬운 사람에게 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

본 발명의 화합물은 통상적으로 경구, 동맥내, 경피, 구강, 직장, 피부, 비강, 기관, 기관지, 임의의 기타 비경구 경로 또는 흡입을 통해 활성 화합물을 유리 염기 또는 약제학적으로 허용가능한 비독성 유기 또는 무기산 부가염을 포함하는 약제학적 제제의 형태로 약제학적으로 허용가능한 투여량으로 투여된다. 치료할 질환과 환자 및 투여 경로에 따라, 조성물은 다양한 투여량으로 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 항혈소판제 아세틸살리실산, 티클로피딘, 클로피도그렐, 트롬복산 수용체 및(또는) 신테타제 억제제, 피브리노겐 수용체 길항제, 프로시타시클린 미메틱스 및 포스포디에스테라제 억제제 및 ADP-수용체 (P_2T) 길항제와 같은 상이한 메카니즘을 갖는 항트롬보제와 혼합 및(또는) 동시투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 혈전증 질환, 특히 심근 경색의 치료에서 조직 플라스미노겐 활성제 (천연, 재결합 또는 변형된), 스트렙토키나제, 우로키나제, 프로우로키나제, 아니소일화 플라스미노겐-스트렙토키나제 활성제 복합체 (APSAC), 동물 타액선 플라스미노겐과 같은 혈전용해제 등을 추가로 혼합 및(또는) 동시투여할 수 있다.

본 발명의 추가의 일면에 따라 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 부가제, 희석제 또는 담체와의 혼합물을 포함하는 약제학적 제제가 제공된다.

사람의 치료에서 본 발명의 화합물의 적절한 일일 투여량은 경구 투여에서 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중이고, 비경구 투여에서는 0.001 내지 50 mg/kg 체중이다.

본 발명의 화합물은 종래 기술에 공지된 화합물 보다 더 효과적이고, 독성이 더 작고, 더 오래 작용하고, 더 넓은 범위의 활성을 가지며, 더 효과적이고, 더 적은 부작용을 나타내고, 더 쉽게 흡수되는 이점을 가지거나 기타 유용한 약리학적 성질을 가질 수 있다.

<생물학적 시험>

시험 A

트롬빈 응고 시간 (TT)의 측정

완충액 (pH 7.4, 100 μl) 및 억제제 용액 (100 μl) 중의 사람 트롬빈 (T 6769, 시그마 케미칼 코포레이션)을 1 분간 배양하였다. 이어서, 회수한 시트르산 처리된 정상 사람 혈장 (100 μl)을 첨가하고, 자동 장치 (KC 10, 아멜링(Amelung))에서 응고 시간을 측정하였다.

응고 시간 (초)을 억제제 농도에 대해 플로팅하고, IC_{50}TT 를 내삽법으로 정하였다.

IC_{50}TT 는 사람 혈장의 트롬빈 응고 시간을 2 배한, 시험에서 억제제의 농도이다.

시험 B

색소생성성, 로봇식 분석으로의 트롬빈 억제의 측정

트롬빈 억제제 효능을 플라스토 (Plasto) 3300 로봇식 마이크로플레이트 프로세서 (로시스 아게 (Rosys AG), CH-8634 스위스 흄브레쉬티콘 소재)에서 96-웰 하프 볼륨 마이크로타이터 플레이트 (코스타(Costar), 캠브릿지, MA USA; Cat No 3690)를 사용하여 색소전분법으로 측정하였다. DMSO 중의 시험 물질의 원액 (72 μl), 1 밀리몰/L를 DMSO로 연속적으로 1:3 (24 + 48 μl) 희석하여 상이한 농도를 만들고, 이를 샘플로서 분석하였다. 시험 샘플의 2 μl 를 분석 완충액 124 μl , 분석 완충액 중의 색소성 기질 용액 (S-2366, 크로모제닉스 (Chromogenix), 스웨덴, 멜른달 소재) 12 μl 및 마지막으로 분석 완충액 중의 α -트롬빈 용액 (사람 α -트롬빈, 시그마 케미칼 코포레이션) 12 μl 를 첨가하고, 샘플을 혼합하였다. 최종 분석 농도는: 시험 물질 0.00068-13.3 $\mu\text{몰}/\text{L}$, S-2366 0.30 밀리몰/L, α -트롬빈 0.020 NIHU/ml였다. 37 °C에서 40 분간 배양 중 선형 흡광도 증가가 억제제 없는 블랭크와 비교시 시험 샘플용 백분율 억제의 계산을 위해 사용되었다. 트롬빈 활성의 50 % 억제를 일으키는 억제제 농도에 상응하는 IC_{50} -로봇식 값은 로그 투여량 대 % 억제 곡선으로부터 계산되었다.

시험 C

사람 트롬빈용 억제 상수 K_i 의 측정

K_i -측정은 색소전분법을 사용하여 코바스 (Cobas) 바이오 원심분리 분석기 (로쉐 (Roche), 스위스 바젤 소재)로 37 °C에서 수행하였다. 시험 화합물의 다양한 농도로 사람 α -트롬빈의 배양 후 잔류 효소 활성을 세 개의 상이한 기질 농도에서 측정하였고, 405 nm에서 광학 흡광도의 변화가 측정되었다.

시험 화합물 용액 (100 μl ; 통상적으로 완충액 또는 BSA 10 g/L를 함유한 염수 중)을 BSA (10 g/L)를 함유한 분석 완충액 (0.05 몰/L 트리스-HCl pH 7.4, NaCl로 조절한 이온 세기 0.15) 중의 사람 α -트롬빈 (시그마 캐미칼 코포레이션) 200 μl 와 혼합하고, 코바스 바이오에서 샘플로 분석하였다. 샘플 60 μl 를 물 20 μl 와 함께 분석 완충액 중의 기질 S-2238 (크로모재닉스 아베 (Chromogenix AB), 스웨덴, 멜른달 소재) 320 μl 에 첨가하고, 흡광도 변화 ($\Delta A/\text{분}$)를 모니터하였다. S-2238의 최종 농도는 16, 24 및 50 μM 이고, 트롬빈의 최종 농도는 0.125 NIH U/ml였다.

정류 상태 반응 속도가 딕슨 (Dixon) 플롯, 즉 억제제 농도 대 $1/(\Delta A/\text{분})$ 의 다이아그램을 만들기 위해 사용되었다. 가역적이고 경쟁적인 억제제의 경우, 데이터는 상이한 기질 농도를 나타내는 점들이 통상적으로 절편이 $x = -K_i$ 인 직선을 형성한다.

시험 D

활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간의 측정 (APTT)

APTT를 스타고 (Stago)에서 제조한 시약 PTT 자동화 5로 회수한 시트르산염 처리된 정상 사람 혈장에서 측정하였다. 억제제를 혈장에 첨가하고 (10 μl 억제제 용액 대 90 μl 혈장) 이어서, 시약과 염화칼슘 용액을 첨가한 후 시약 제조자의 지시에 따라 응고 분석기 KC10 (아멜링 (Amelung))을 사용하여 혼합물에서 APTT를 측정하였다. 응고 시간 (초)를 혈장에서 억제제 농도에 대해 플롯하고, $\text{IC}_{50}\text{APTT}$ 를 내삽법으로 결정하였다.

$\text{IC}_{50}\text{APTT}$ 는 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간을 2 배한 사람 혈장에서 억제제의 농도로서 정의된다.

시험 E

생체외 트롬빈 시간의 측정

본 발명의 화합물의 경우 또는 비경구 투여 후 트롬빈의 억제는 시험 하루 또는 이를 전에 경동맥으로부터 혈액 샘플링을 위해 카테테르를 장치한 의식이 있는 랙트에서 시험하였다. 시험 당일에 시트르산나트륨 용액 1 부 (0.13 몰/L) 및 혈액 9 부를 함유한 플라스틱 튜브에 화합물을 투여한 후 정해진 시간에 혈액 샘플을 채취하였다. 튜브를 원심분리하여 혈소판이 부족한 혈장을 수득하였다. 이 혈장을 전술한 바와 같이 트롬빈 시간의 측정에 사용하였다.

시트르산 처리된 랙트 혈장 100 μl 를 염수 용액 (0.9 %, 100 μl)으로 희석하고, 혈장 응고가 완충액 용액 (pH 7.4, 100 μl) 중의 사람 트롬빈 (T 6769, 시그마 캐미칼 코포레이션, 미국)의 첨가에 의해 시작되었다. 응고 시간은 자동화 장치 (KC 10, 독일 아멜링 (Amelung))로 측정하였다.

본 발명은 다음 실시예의 방법에 따라 예시된다.

실시예

<일반적인 실험 방법>

질량 스펙트럼을 일렉트로스프레이 인터페이스가 장착된 피니건(Finnigan) MAT TSQ 700 트리플 큐드루풀 질량 스펙트로미터 (FAB-MS) 및 일렉트로스프레이 인터페이스가 장착된 VG 플랫폼 II 질량 스펙트로미터 (LC-MS) 상에서 기록하였다. ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 측정은 BRUKER ACP 300 및 Varian UNITY plus 400, 500 및 600 스펙트로미터 상에서 각각 300.13, 399.96, 499.82 및 599.94 MHz의 ^1H 진동수 및 각각 75.46, 100.58, 125.69 및 150.88 MHz의 ^{13}C 진동수에서 작동시켜 수행하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 실리카겔 (230~400 메쉬) 상에서 수행하였다. 정제 HPLC를 역상 칼럼 (250 mm, 20 또는 50 mm; 5 내지 7 μm 상 Chromasil C8) 상에서 UV 검출기 (270 내지 280 nm)를 사용하여 10 내지 50 ml/분의 유속으로 수행하였다.

<실시예 1>

N-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐]벤젠솔폰아미드 x HCl

(i) t-부틸옥시카르보닐아미노-3-하이드록시벤젠

아미노-3-하이드록시벤젠 (5.46 g; 50 밀리몰)을 THF (50 ml)에 용해시키고, 디-t-부틸 디카르보네이트 (12.0 g; 55 밀리몰)을 실온에서 첨가하였다. 이 용액을 60 °C에서 2 시간 동안 가열하여 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (150 ml)에 용해하였다. EtOAc 상을 1M KHSO₄ 2 x 20 ml, 물 1 x 20 ml, 염수 1 x 20 ml로 세척하고, 건조 (MgSO_4)하였다. 용매를 증발시켜 무색 오일 11.74 g을 얻어서 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$:경유로부터 결정화하여 백색 결정으로 하위 표제 화합물 9.1 g (87 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.10~7.15 (bs, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.50 (bs, 1H), 5.57 (apparent bs, 1H), 1.52 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ 156.4, 152.8, 139.4, 129.9, 110.7, 110.2, 105.9, 80.8, 28.3.

(ii) t-부틸옥시카르보닐아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]벤젠

THF (50 mL) 중의 t-부틸옥시카르보닐아미노-3-히드록시벤젠 (418.5 mg; 2 mL; 전술한 단계 (i)로부터 얻음), 트리페닐포스핀 (629.5 mg; 2.4 mL) 및 2-(4-시아노페닐)에탄올 (353.2 mg; 2.4 mL)의 용액에 질소 대기 하에서 디에틸아조디카르복실레이트 (518 mg; 3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 1 주일간 교반하였다. 냉수를 첨가하고, THF를 증발시켜 제거하였다. 남은 수상을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 합한 유기상을 0.2 M NaOH로 2회, 염수로 1회 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)하였다. 증발시킨 다음 툴루엔:EtOAc (100:0, 90:10, 80:20 및 60:40)의 단계 구배를 사용하여 플래시 크로마토그래피하여 하위 표제 화합물 300 mg (44 %)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ 7.57 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.21 (bs, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.67 (bs, 1H, NH), 6.54 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 1.50 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): δ 159.05, 152.57, 144.17, 139.65, 132.05, 129.74, 129.52, 118.84, 110.82, 110.14, 109.10, 104.52, 80.41, 67.43, 35.65, 28.20.

(iii) 아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]벤젠 x HCl

t-부틸옥시카르보닐아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]벤젠 (300 mg; 0.89 mL; 전술한 단계 (ii)로부터 얻음)을 EtOAc에 용해시키고, 실온에서 HCl(g)로 예비-포화시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 용매 및 과량의 HCl(g)를 증발시켜 하위 표제 화합물 231 mg (94 %)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CD_3OD): δ 7.66 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.01 (bd, 1H), 6.90 (bd, 1H), 6.85 (bs, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.18 (t, 2H).

(iv) N-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐}벤젠슬론아미드

피리딘 (2 mL) 중의 아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]벤젠 x HCl (231 mg; 0.84 mL; 전술한 단계 (iii)로부터 얻음)의 찬 (얼음:물 온도) 용액에 벤젠슬포닐 클로라이드 (119 μl ; 0.93 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에 이르게 하고, 3 일간 교반하였다. 피리딘을 증발로 제거하고, 잔류물을 물과 EtOAc에 분배하였다. 상을 분리하고 수상을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기상을 1M KHSO_4 , 염수로 1회 세척하고 건조 (Na_2SO_4)하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 툴루엔:EtOAc (100:0, 90:10, 80:20, 60:40 및 40:60)의 단계 구배를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 하위 표제 화합물 277 mg (87 %)을 수득하였다.

LC-MS 377 ($M - 1$)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.82 (d, 2H), 7.75 (bs, 1H, NH), 7.56 (d, 2H), 7.47–7.53 (m, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.75 (bt, 1H), 6.65–6.70 (m, 1H), 6.59 (dd, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.07 (t, 2H).

(v) N-{3-[2-(4-에톡시아미노메틸페닐)에톡시]페닐}벤젠슬론아미드 x HCl

HCl(g)의 느린 스트림을 무수 EtOH (10 mL) 중의 N-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐}벤زن슬론아미드 (257 mg; 0.68 mL; 전술한 단계 (iv))의 냉각된 (0 °C) 용액에 온도가 0 °C로 안정화될 때까지 통과시켰다. 이 혼합물을 실온에 이르게 하고, 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 정량적인 수율로 하위 표제 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz; CD_3OD): δ 7.96 (d, 2H), 7.70–7.73 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.50–7.54 (m, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.56 (dd, 2H), 4.60 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 1.59 (t, 3H).

(vi) N-{3-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]페닐}벤زن슬론아미드 x HCl

N-{3-[2-(4-에톡시아미노메틸페닐)에톡시]페닐}벤زن슬론아미드 x HCl (313 mg; 0.68 mL; 전술한 단계 (v)로부터 얻음)를 메탄올에 용해시키고, 암모니아 가스로 포화시키고, 실온에서 3 일간 교반하였다. 침전물이 형성되고, Et₂O 0.5 mL를 첨가한 후, 혼합물을 냉동기에 밤새 두었다. 침전물을 여과로 회수하고, 필터-케이크를 찬 MeOH (1 mL) 및 Et₂O (3 mL)로 세척하였다. 결정을 건조시키고, MeOH (8 mL)를 첨가하여 슬리리를 형성하였다. HCl(g)로 포화된 MeOH를 용액이 투명하게 될 때까지 첨가하고, 농축하여 용량을 2–3 mL로 하였다. Et₂O (20 mL)의 첨가에 의해 생긴 침전물을 여과하고, 진공하에서 건조하여 표제 화합물 169 mg (57 %)을 수득하였다.

FAB-MS 396 ($M + 1$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CD_3OD): δ 9.20 (bs, 1H, NH), 8.71 (bs, 1H, NH), 7.72–7.77 (m, 4H), 7.51–7.57 (m, 3H), 7.42–7.49 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.56–6.62 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.14 (t, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ 160.64, 147.36, 147.02, 141.04, 140.14, 133.89, 131.14, 130.01, 128.99, 128.16, 114.49, 111.83, 108.52, 69.00, 36.38.

<실시예 2>

벤젠솔폰산-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸]페닐 에스테르 x HCl

(i) **벤젠산-(3-히드록시-5-메틸)페닐 에스테르**

벤젠솔포닐 클로라이드 (6.36 g; 36 밀리몰)을 3,5-디히드록시톨루엔 x H₂O (4.26 g; 30 밀리몰), 포화 NaHCO₃ 수용액 (70 mL) 및 Et₂O (50 mL)의 잘 교반된 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 교반하였다. Et₂O (50 mL)를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수집하고, 증발시켜 분말로 7.05 g을 수득하였다. 조 물질을 EtOAc:헵탄 (30 mL:300 mL)로부터 재결정하여 하위 표제 화합물 4.36 g (55 %)을 수득하였다.

FAB-MS 265 (M + 1)⁺

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.86 (d, 2H), 7.67 (tt, 1H), 7.53 (t, 2H), 6.54 (bs, 1H), 6.38 (bs, 1H), 6.31 (t, 1H), 5.02 (s, 1H, OH), 2.21 (s, 3H).

(ii) **벤젠솔폰산-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸]페닐 에스테르**

디에틸아조디카르복실레이트 (1.74 g; 10 밀리몰)을 실온에서 THF (25 mL) 중의 트리페닐포스핀 (2.62 g; 10 밀리몰), 2-(4-시아노페닐)에탄올 (1.47 g; 10 밀리몰) 및 벤젠솔폰산-(3-히드록시-5-메틸)-페닐 에스테르 (2.64 g; 10 밀리몰; 전술한 단계 (i)로부터 얻음)의 교반된 용액에 5 분간 첨가하였다. 17 시간 동안 추가로 교반을 계속 시키고, THF를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (150 mL)에 용해하였다. 유기상을 1M NaOH 2 x 25 mL, 1M KHSO₄ 1 x 25 mL, 염수 1 x 10 mL로 세척하고, 건조 (MgSO₄)하였다. 용매를 증발시켜 오일 9.09 g을 수득하였다. 툴루엔:EtOAc (100:0, 20:1 및 10:1)의 단계 구배를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 백색 분말로 하위 표제 화합물 2.79 g (71 %)을 수득하였다.

FAB-MS 394 (M + 1)⁺

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.85 (apparent dd, 2H), 7.66 (tt, 1H), 7.60 (apparent d, 2H), 7.50–7.55 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.57 (bs, 1H), 6.35–6.38 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.21 (s, 3H).

(iii) **벤젠솔폰산-[3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸]페닐 에스테르 x HCl**

EtOH (25 mL)을 5 °C로 냉각시키고, HCl(g)의 느린 스트림을 포화될 때까지 버블링시켰다. 벤젠솔폰산-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸]페닐 에스테르 (590 mg; 1.5 밀리몰; 전술한 단계 (ii)로부터 얻음)를 찬 용액에 한번에 첨가하고, 혼합물을 실온에 이르게 하고, 밤새 교반하였다. 용매 및 과량의 HCl(g)을 증발시켜 정량적 수율로 하위 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.99 (apparent d, 2H), 7.81 (apparent d, 2H), 7.72 (dt, 1H), 7.53–7.62 (m, 4H), 6.63 (bs, 1H), 6.34 (bs, 1H), 6.30 (apparent t, 1H), 4.63 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.61 (t, 3H).

(iv) **벤젠솔폰산-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸]페닐 에스테르 x HCl**

벤젠솔폰산-[3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸]페닐 에스테르 x HCl (1.5 밀리몰; 전술한 단계 (iii)로부터 얻음)을 암모니아로 예비 포화된 MeOH에 용해시키고, 반응물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매 및 과량의 암모니아를 증발시키고, 잔류물을 MeOH (5 mL)에 용해하였다. MeOH 중의 1.77M HCl(g) 6 mL를 첨가하고, 용액을 약 3 mL로 농축하였다. Et₂O (60 mL)를 첨가하여 표제 화합물의 염산염을 침전시켰다. 용량을 45 mL로 감소시키고, 혼합물을 2 일간 냉동기에 두었다. 여과로 침전물을 수집한 후 진공하에서 건조하여 백색 분말로 순수한 표제 화합물 575 mg (86 %; 전술한 니트릴로부터 계산)을 수득하였다.

FAB-MS 411 (M + 1)⁺

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.79–7.83 (m, 2H), 7.70–7.77 (m, 3H), 7.58 (apparent t, 2H), 7.52 (d, 2H), 6.63 (bs, 1H), 6.34 (bs, 1H), 6.29 (bs, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.18 (s, 3H).

<실시예 3>

N-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-2-클로로벤젠솔폰아미드 x HOAc

(i) **니트로-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]벤젠**

트리페닐포스핀 (11.3 g; 43.1 밀리몰) 및 디에틸아조디카르복실레이트 (7.5 g; 43 밀리몰)을 질소하 0 °C에서 THF (250 mL)에 용해하였다. 5 분 후, 3-니트로페놀 (5.00 g; 35.9 밀리몰) 및 2-(4-시아노페닐)에탄올 (6.3 g; 43 밀리몰)을 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 2 일간 교반하였다. 전술한 것과 같은 새로운 조를 준비하고, 두 개를 시험 전에 합하였다. 물을 첨가하고 THF를 증발하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 0.2M NaOH 수용액 및 염수로 세척한 후 건조 (Na₂SO₄)하고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; 툴루엔)로 정제하고, CH₂Cl₂:EtOH로부터 재결정하여 하위 표제 화합물 3.07 g (32 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 7.82 (dd, 1H), 7.61–7.71 (several peaks, 4H), 7.41 (d, 2H), 7.19 (dd, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.19 (t, 2H).

(ii) 아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]벤젠

니트로-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]벤젠 (3.0 g; 11.2 밀리몰; 전술한 단계 (i)) 및 NH₄Cl (2.9 g; 55 밀리몰)을 EtOH (40 mL) 및 H₂O (10 mL)의 혼합물에 용해시키고, 가열 환류하였다. 철 분말 (3.0 g; 55 밀리몰)을 첨가하고, 1 시간 동안 가열을 계속하였다. 훈합물을 여과하고, 진공하에서 농축시키고 물과 CH₂Cl₂에 분배하였다. 분리 후, 수성상을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기상을 건조 (MgSO₄)시키고, 용매를 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; 툴루엔:EtOAc (9:1))로 정제하여 하위 표제 화합물 2.26 g (85 %)을 수득하였다.

LC-MS 239 (M + 1)⁺

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃); δ 7.59 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.32 (m, 2H), 6.24 (t, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.0 (s, 2H).

(iii) N-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐}-2-클로로벤젠술폰아미드

피리딘 (0.255 mL; 3.15 밀리몰)을 CH₂Cl₂ (4 mL) 중의 아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]벤젠 (0.15 g; 0.629 밀리몰; 전술한 단계 (ii)로부터 얻음) 및 2-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.173 mL; 0.818 밀리몰)의 교반된 용액에 첨가하였다. 실온에서 45 분 후 용매를 진공하에서 제거하였다. 미량의 피리딘을 제거하기 위해 EtOH를 첨가하고, 증발시켰다. 잔류물을 물과 EtOAc에 분배하였다. 유기층을 0.1M HCl 수용액 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; 툴루엔:EtOAc (1:0 내지 9:1))로 정제하여 하위 표제 화합물 0.095 g (35 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD); δ 8.02 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.45–7.52 (several peaks, 2H), 7.32–7.40 (several peaks, 3H), 7.09 (m, 2H), 6.75 (t, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.11 (t, 2H).

(iv) N-{3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2-클로로벤젠술폰아미드 x HCl

N-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐}-2-클로로벤젠술폰아미드 (0.070 g; 0.163 밀리몰; 전술한 단계 (iii)로부터 얻음)을 EtOH (100 mL) 중의 HCl(g)의 포화 용액에 첨가하고, 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 정량적 수율로 하위 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS 459 (M + 1)⁺

(v) N-{3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2-클로로벤젠술폰아미드 x HOAc

N-{3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2-클로로벤젠술폰아미드 x HCl (0.080 g; 0.16 밀리몰; 전술한 단계 (iv)로부터 얻음)을 MeOH (NH₃(g)로 예비-포화됨)에 용해시키고, 실온에서 하루 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 정제 HPLC (40 % CH₃CN:0.1M NH₄OAc)로 정제하여 표제 화합물 0.020 g (25 %)을 수득하였다.

LC-MS 430 (M + 1)⁺

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD); δ 8.02 (dd, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.50–7.55 (several peaks, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 1.90 (s, 3H).

<실시예 4>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2-시아노벤젠술폰아미드 x HCl

(i) 3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]니트로벤젠 x HCl

EtOH (200 mL) 중의 니트로-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]벤젠 (2.80 g; 10.4 밀리몰; 전술한 실시예 3(i)로부터 얻음)의 냉각된 (NaCl:얼음) 혼탁액에 HCl(g)의 느린 스트림을 온도가 0 °C로 안정화될 때까지 통과시켰다. 3.5 시간의 교반 후, 온도를 실온으로 올리고, 교반을 24 시간 동안 계속하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜 정량적 수율로 하위 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD); δ 8.00 (d, 2H), 7.80 (ddd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 4.62 (q, 2H), 4.38 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 1.60 (t, 3H).

(ii) 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]니트로벤젠 x HCl

3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]니트로벤젠 x HCl (3.6 g; 10.4 밀리몰; 전술한 단계 (i)로부터 얻음)을 MeOH에 용해시키고, NH₃(g)로 예비-포화시키고, 실온에서 3 일간 교반하였다. Et₂O (150 mL)을 첨가하여 임의의 침전물이 생기지 않게 하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜 정량적 수율로 하위 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS 286 (M + 1)⁺

(iii) 3-[2-(4-아미노{t-부톡시카르보닐이미노}메틸페닐)에톡시]니트로벤젠

3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]니트로벤젠 x HCl (3.49 g; 10.8 밀리몰; 전술한 단계 (ii)로부터 얻음)을 THF (20 mL) 및 물 (10 mL)에 용해시켰다. NaOH (10 mL; 1M; 10 밀리몰) 수용액 및 디-t-부틸카

르보네이트 (2.24 g; 10.3 밀리몰)을 첨가하고, 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. THF를 진공에서 제거하고, 수성 잔류물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; CH₂Cl₂)로 정제하여 생성물을 부분 분해하였다. 가장 순수한 분획을 합하고 CH₂Cl₂:Et₂O로부터 재결정하여 하위 표제 화합물 2.02 g (51 %)을 수득하였다.

LC-MS 386 (M + 1)⁺

(iv) 아미노-3-[2-(4-아미노{t-부톡시카르보닐이미노}메틸페닐)에톡시]벤젠

EtOH (75 mL) 중의 3-[2-(4-아미노{t-부톡시카르보닐이미노}메틸페닐)에톡시]니트로벤젠 (1.47 g; 3.81 밀리몰; 전술한 단계 (iii)로부터 얻음) 및 Pd (0.236 g; 목탄상 5 %)의 혼탁액을 H₂(g) (1 atm) 하에서 25 분간 교반하였다. 셀라이트를 통해 여과한 후 용매를 증발시켰다. 잔류물을 정제 HPLC (60 % CH₃CN/0.1M NH₄OAc 수용액)으로 정제하여 하위 표제 화합물을 수득하였다. 수득량: 1.02 g (75 %)

FAB-MS 356 (M + 1)⁺

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 7.80 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.25–6.35 (m, 2H), 6.20 (t, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.65 (bs, 2H), 3.12 (t, 2H), 1.55 (s, 9H).

(v) N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2-시아노벤젠술폰아미드 x HCl

다음 과정에 따라 Vac-Master를 사용하여 두 개의 용액을 제조하였다: 하나는 CH₃CN 중의 아미노-3-[2-(4-아미노{t-부톡시카르보닐이미노}메틸페닐)에톡시]벤젠 (0.0804M; 전술한 단계 (iv)로부터 얻음) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.1046M)과 다른 하나는 CH₃CN 중의 2-시아노페닐술포닐 클로라이드 (0.124M)였다. 용액들을 (처음 용액 0.700 mL와 두 번째 용액 0.540 mL)를 혼합하고, 6 시간 동안 교반하지 않고 두었다. 이어서, 혼합물을 실리카 걸 (0.50 g)의 짧은 플러그를 통해 여과하고, CH₃CN (2 x 1 mL)으로 세척하였다. 용매를 질소 가스의 스트림으로 제거하였다. 잔류물을 EtOAc로 처리하고 밤새 HCl(g) (3 mL)로 예비-포화시키고, 용매를 질소 가스의 스트림으로 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율을 예측하기 위해, 순도를 UV-검출 (254 nm)로 역상 LC (Chromasil C8, 0–100 % CH₃CN/0.1M NH₄OAc 수용액)하여 측정하였다. 수율: 48 % (LC).

LC-MS 421 (M + 1)⁺, 419 (M - 1)⁻

<실시예 5>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2-플루오로벤젠술폰아미드 x HCl

2-시아노페닐술포닐 클로라이드 대신에 2-플루오로벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 4(v)에서 설명한 방법에 따라 제조하였다. 수율: 80 % (LC).

LC-MS 414 (M + 1)⁺, 412 (M - 1)⁻

<실시예 6>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2-(트리플루오로메톡시)벤젠술폰아미드 x HCl

2-시아노페닐술포닐 클로라이드 대신에 2-(트리플루오로메톡시)벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 4(v)에서 설명한 방법에 따라 제조하였다. 수율: 80 % (LC).

LC-MS 480 (M + 1)⁺, 478 (M - 1)⁻

<실시예 7>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-4-플루오로벤zen술폰아미드 x HCl

2-시아노페닐술포닐 클로라이드 대신에 4-플루오로벤zen술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 4(v)에서 설명한 방법에 따라 제조하였다. 수율: 83 % (LC).

LC-MS 414 (M + 1)⁺, 412 (M - 1)⁻

<실시예 8>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2,5-디메틸벤zen술폰아미드 x HCl

2-시아노페닐술포닐 클로라이드 대신에 2,5-디메틸벤zen술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 4(v)에서 설명한 방법에 따라 제조하였다. 수율: 88 % (LC).

LC-MS 424 (M + 1)⁺, 422 (M - 1)⁻

<실시예 9>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-5-클로로티오펜-2-술폰아미드 x HCl

2-시아노페닐술포닐 클로라이드 대신에 5-클로로티오펜-2-술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 4(v)에서 설명한 방법에 따라 제조하였다. 수율: 67 % (LC).

LC-MS 436 (M + 1)⁺, 434 (M - 1)⁻

<실시예 10>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-1-메틸이미다졸-4-솔폰아미드 x HCl

2-시아노페닐솔포닐 클로라이드 대신에 1-메틸이미다졸-4-솔포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 4(v)에서 설명한 방법에 따라 제조하였다. 수율: 44 %(LC).

LC-MS 400 ($M + 1$)⁺

<실시예 11>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-3,5-디메틸이속사졸-4-솔폰아미드 x HCl

2-시아노페닐솔포닐 클로라이드 대신에 3,5-디메틸이속사졸-4-솔포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 4(v)에서 설명한 방법에 따라 제조하였다. 수율: 69 %(LC).

LC-MS 415 ($M + 1$)⁺, 413 ($M - 1$)⁻

<실시예 12>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}벤질솔폰아미드 x HCl

2-시아노페닐솔포닐 클로라이드 대신에 벤질솔포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 4(v)에서 설명한 방법에 따라 제조하였다. 수율: 71 %(LC).

LC-MS 410 ($M + 1$)⁺, 408 ($M - 1$)⁻

<실시예 13>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2,5-디클로로티오펜-3-솔폰아미드 x HCl

2-시아노페닐솔포닐 클로라이드 대신에 2,5-클로로티오펜-3-솔포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 4(v)에서 설명한 방법에 따라 제조하였다. 수율: 56 %(LC).

LC-MS 471 ($M + 1$)⁺

<실시예 14>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐}-2-클로로벤젠솔폰아미드 x HOAc

표제 화합물을 하기 실시예 22(iv)로부터 부산물로 수득하였다. 수득량: 0.014 g (13 %).

LC-MS 444 ($M + 1$)⁺

¹H-NMR (500 MHz; CD₃OD); δ 8.03 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.50–7.55 (several peaks, 4H), 7.39 (m, 1H), 6.52 (t, 1H), 6.49 (t, 1H), 6.38 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

<실시예 15>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-2-메틸페닐}벤젠솔폰아미드 x CF₃COOH

(i) 3-t-부톡시카르보닐아미노-2-메틸페놀

3-아미노-2-메틸페놀 (2.0 g; 16 밀리몰) 및 디-t-부틸카르보네이트를 THF (20 mL)에 용해시키고, 밤새 환류하였다. 용매를 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; EtOAc 이소헥산 중의 5–30 %)하여 하위 표제 화합물 2.48 g (69 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃); δ 7.35 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

(ii) t-부톡시카르보닐아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-2-메틸벤젠

트리페닐포스핀 (1.31 g; 13.5 밀리몰) 및 디에틸아조디카르복실레이트 (1.7 mL)를 질소하에서 THF (20 mL)에 용해시켰다. 15 분 후 3-t-부톡시카르보닐아미노-2-메틸페놀 (2.48 g; 11.1 밀리몰; 전술한 단계 (i))을 THF (20 mL)에 용해시키고, 2-(4-시아노페닐)에탄올 (1.9 g, 13 밀리몰)을 첨가하였다. 5 일 후 실온에서 물을 첨가하고, 30 분간 교반을 계속하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물과 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 하위 표제 화합물 2.98 g (77 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃); δ 7.4–7.8 (m, 5H), 7.10 (m, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

(iii) 아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-2-메틸벤젠

t-부톡시카르보닐아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-2-메틸벤젠 (2.69 g, 7.64 밀리몰; 전술한 단계 (ii)로부터 얻음)을 EtOAc에 용해시키고, 질소하에서 HCl(g), (150 mL)로 예비-포화시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 10 % HCl 수용액 및 EtOAc에 분배하였다. 수성상을 EtOAc로 세척하고, NaOH (2M, 수용액)로 염기성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하

고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 용매를 증발시켜 하위 표제 화합물 0.42 g (19 %)을 수득하였다.

1H -NMR (300 MHz; $CDCl_3$): δ 7.59 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.94 (t, 1H), 6.31 (dd, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 1.96 (s, 3H).

(iv) N-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-2-메틸페닐]벤젠솔폰아미드

벤젠솔포닐 클로라이드 (0.24 mL, 1.9 밀리몰)을 질소하에서 무수 피리딘 (20 mL) 중의 아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-2-메틸벤젠 (0.42 g, 1.7 밀리몰; 전술한 단계 (iii)로부터 얻음)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 두었다. 용매를 증발시킨 후 잔류물을 10 % HCl 수용액 및 EtOAc에 분배하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 하위 표제 화합물 0.47 g (72 %)을 수득하였다.

1H -NMR (300 MHz; $DMSO-d_6$): δ 7.4-7.8 (m, 10H), 7.00 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 1.72 (s, 3H).

(v) N-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)-에톡시]-2-메틸-페닐]벤젠솔폰아미드 x CF_3COOH

N-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-2-메틸페닐]벤zen솔폰아미드 (0.47 g; 1.2 밀리몰; 전술한 단계 (iv)로부터 얻음)를 EtOH (150 mL) 중의 HCl(g)의 포화 용액에 첨가하고, 용액을 2 일간 교반하였다. 용매를 로터리 증발로 제거하고, 잔류물을 EtOH로 처리하고, 3 일간 $NH_3(g)$ 로 예비-포화시켰다. 용매를 제거한 후, 조 생성물을 정제 HPLC (5-95 % MeOH:0.1 % 트리플루오로아세트산)로 정제하였다. 이소프로판올로부터 재결정하여 표제 화합물 0.056 g (9 %)을 수득하였다.

LC-MS 410 ($M + 1$)⁺

1H -NMR (300 MHz; $DMSO-d_6$): δ 9.55 (bs, 1H), 9.25 (bs, 2H), 9.0 (bs, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.50-7.70 (several peaks, 7H), 6.99 (t, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 1.82 (s, 3H).

분석 $C_{24}H_{24}F_3N_3O_5S$; 계산치 C, 55.06 %; H, 4.62 %; N, 8.03 %; S, 6.12. 실측치: C, 54.83; H, 4.64 %; N, 7.97 %; S, 6.12 %.

<실시예 16>

N-[5-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-2-메틸페닐]벤젠솔폰아미드 x HCl

(i) [2-(4-시아노페닐)에톡시]-4-메틸-3-니트로벤젠

4-메틸-3-니트로페놀 (0.765 g; 5.0 밀리몰), 2-(4-시아노페닐)에탄올 (0.735 g; 5.0 밀리몰) 및 디에틸아조디카르복실레이트 (0.87 g; 5.0 밀리몰)을 THF (20 mL)에 용해하였다. 트리페닐포스핀 (1.31 g; 5.0 밀리몰)을 THF (5 mL)에 용해시켜 첨가하고, 용액을 밤새 교반하였다. 진공하에서 증발시키고, 디에틸에테르를 첨가하여 황색 고체를 수득하고, 물:아세톤 (9:1)으로부터 재결정하여 누르스름한 결정으로 하위 표제 화합물을 수득하였다. 수득량: 1.04 g (74 %).

1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.63 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.53 (s, 3H).

(ii) 아미노-5-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-2-메틸벤젠

수소화붕소나트륨 (0.127 g; 3.35 밀리몰)을 EtOH (5 mL) 중의 [2-(4-시아노페닐)에톡시]-4-메틸-3-니트로벤젠 (0.19 g; 0.67 밀리몰; 전술한 단계 (i)로부터 얻음) 및 황산구리 수용액 (1.34 mL; 1 M; 1.34 밀리몰)의 찬 혼탁액 (얼음:물 온도)에 5 분간 일부씩 첨가하였다. 온도를 실온으로 올리고, 30 분간 교반을 계속하였다. EtOAc (50 mL)을 첨가하고, 셀라이트를 통해 여과하여 투명한 용액을 얻고, 물로 세척하고, 건조 (K_3CO_3)시키고, 진공하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 :톨루엔:EtOAc(10:1))하여 백색 고체로 하위 표제 화합물 0.044 g (26 %)을 수득하였다.

1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.61 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.25-6.30 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.60 (bs, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.12 (s, 3H).

(iii) N-[5-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-2-메틸페닐]벤زن솔폰아미드

벤زن솔포닐 클로라이드 (22 μ L; 0.17 밀리몰)을 피리딘 (4 mL) 중의 아미노-5-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-2-메틸벤젠 (0.041 g; 0.16 밀리몰; 전술한 단계 (ii)로부터 얻음)의 찬 용액 (얼음:물 온도)에 첨가하였다. 반응 플라스크를 밤새 냉장고에 두었다. $NaHCO_3$ /수용액 (포화)을 첨가하고, 용액을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 합한 유기상을 물, HCl/수용액 (2M) 및 물로 세척하였다. 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공하에서 용매를 증발시켜 하위 표제 화합물 0.062 g (100 %)을 수득하였다.

1H -NMR (500 MHz; $CDCl_3$): δ 7.78 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.51 (bs, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 1.91 (s, 3H).

(iv) N-[5-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-2-메틸페닐]벤زن솔폰아미드 x HCl

EtOH (5 mL) 중의 HCl(g)의 찬 (얼음:물 온도) 포화 용액에 N-[5-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-2-메틸페닐]

벤젠술폰아미드 (0.062 g; 0.16 밀리몰; 전술한 단계 (iii)으로부터 얻음)을 첨가하였다. 30 분 후 온도를 실온으로 올리고, 20 시간 동안 교반을 계속하였다. 용매를 증발시켜 정량적 수율로 하위 표제 화합물을 수득하였다. 미량의 HCl을 제거하고, EtOH를 첨가하고, 증발시켰다.

LC-MS 439 ($M + 1$)⁺

(v) N-[5-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]-2-메틸페닐]벤젠술폰아미드 x HCl

N-[5-[2-(4-에톡시아미노메틸페닐)에톡시]-2-메틸페닐]벤젠술폰아미드 x HCl (0.076 g; 0.16 밀리몰; 전술한 단계 (iv)로부터 얻음)를 MeOH에 용해시키고, NH₃(g)로 예비-포화시키고, 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시킨 후, 잔류물을 EtOH에 재용해시키고, 용매를 증발시켜 HCl(g)를 제거하였다. 잔류물을 염화메틸렌으로 침전화하여 표제 화합물 0.045 g (62 %)를 수득하였다.

LC-MS 410 ($M + 1$)⁺

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD); δ 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.50–7.60 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.60–6.70 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 1.85 (s, 3H).

<실시예 17>

N-[3-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐]벤젠술폰아미드 x HCl

(i) t-부틸옥시카르보닐아미노-3-히드록시-5-메틸벤젠

아미노-3-히드록시-5-메틸벤젠 (8.0 g; 65 밀리몰)로부터 전술한 실시예 1(i)에 설명한 방법에 따라 하위 표제 화합물을 제조하였다. 수득량: 13.2 g (91 %).

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃); δ 6.83 (bs, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.54 (bs, 1H), 6.39 (bs, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

(ii) t-부틸옥시카르보닐아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸벤젠

t-부틸옥시카르보닐아미노-3-히드록시-5-메틸벤젠 (5.9 g; 26.4 밀리몰; 전술한 단계 (i)로부터 얻음)로부터 실시예 1(ii)에 설명한 방법에 따라 하위 표제 화합물을 제조하였다. 수득량: 6.21 g (67 %).

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃); δ 7.58 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.44 (bs, 1H), 6.37 (t, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃); δ 159.2, 152.6, 144.3, 140.0, 139.4, 132.2, 129.8, 119.0, 111.8, 110.4, 110.3, 101.9, 80.5, 67.6, 35.9, 28.4, 21.6.

(iii) 아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸벤젠

t-부틸옥시카르보닐아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸벤젠 (1.55 g; 4.4 밀리몰; 전술한 단계 (iii)로부터 얻음)을 트리플루오로아세트산 (10 mL) 및 염화메틸렌 (10 mL)의 혼합물에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (50 mL)에 용해시키고, Na₂CO₃/수용액 (포화) 및 물로 세척하고, 건조 (Na₂CO₃)시키고, 용매를 제거하여 황색 오일을 수득하고, 방지하여 결정화하였다. 수득량: 1.19 g (100 %).

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃); δ 7.60 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.10–6.15 (m, 2H), 6.03 (t, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.20 (s, 3H).

(iv) N-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐]벤زن술폰아미드

피리딘 (5 mL) 중의 아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸벤젠 (0.13 g; 0.50 밀리몰; 전술한 단계 (iii)으로부터 얻음)의 찬 용액 (얼음:물 온도)에 벤젠술포닐 클로라이드 (71 μL; 0.55 밀리몰)을 첨가하였다. 2 시간 교반 후, NaHCO₃/수용액 (포화)을 첨가하고, 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 건조 (MgSO₄)시키고, 진공하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; EtOAc:헵탄 (1:1))로 정제하여 하위 표제 화합물 0.19 g (97 %)를 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃); δ 7.82 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.39 (d, 2H), 6.88 (bs, 1H), 6.56 (t, 1H), 6.40–6.45 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.22 (s, 3H).

(v) N-[3-[2-(4-에톡시아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐]벤زن술폰아미드 x HCl

N-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐]벤زن술폰아미드 (상기 단계 (iv)로부터 얻음) 0.19 g (0.50 밀리몰)을 EtOH 5 mL 중의 HCl (g)의 냉각된 (얼음:물 온도) 포화 용액에 가하였다. 30 분 후에 온도를 주위 온도로 가온하고, 24 시간 동안 교반을 계속하였다. 용매를 증발시켜 하위 표제 화합물을 정량적 수율로 얻었다.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃); δ 12.3 (bs, 1H), 11.7 (bs, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.02 (bs, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.35–7.50 (several peaks, 5H), 6.63 (t, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.41 (t, 1H), 4.95 (q, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.62 (t, 3H).

(vi) N-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐]벤젠솔폰아미드 x HCl

N-[3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐]벤젠솔폰아미드 (상기 단계 (v)로부터 얻음) 0.22 g(0.50 밀리몰)을 MeOH 중에 용해시키고, NH₃로 포화시키고, 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하여 증발시키고, 잔류물을 MeOH 5 mL 중에 용해시켰다. 무수 Et₂O를 가했을 때 백색 결정이 침전되었고, 이를 여과해내어 표제 화합물 1.145 g (65 %)을 얻었다.

LC-MS 410 (M+1)⁺

¹H NMR (500 MHz; CD₃OD): δ 9.25 (bs, 2H), 8.75 (bs, 2H), 7.77–7.82 (m, 4H), 7.55–7.61 (m, 3H), 7.48–7.53 (m, 2H), 6.57 (t, 1H), 6.45–6.50 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 2.20 (s, 3H).

<실시예 18>

N-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐]벤젠솔폰아미드 x HCl

(i) 4-톨루엔솔폰산-2-(4-시아노페닐)에틸 에스테르

2-(4-시아노페닐)에탄올 1.46 g(9.9 밀리몰) 및 4-톨루엔솔포닐 클로라이드 1.9 g (10 밀리몰)을 5 °C에서 피리딘 20 mL 중에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 마무리 처리하고, 2 M 수성 HCl을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 수성 시트르산으로 세척하고, Et₂O와 함께 짧은 실리카겔 플러그를 통과시켰다. 용매를 진공하여 제거하여 무색 오일을 얻었는데, 이는 ¹H NMR에 의해 약 30 %의 미반응 2-(4-시아노페닐)에탄올을 함유하는 것이었다. 이 오일을 상기 조건으로 2 시간 동안 추가로 반응시켰다. 상기와 같이 마무리 처리하여 하위 표제 화합물 2.0 g을 황색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 7.65 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.24 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.45 (s, 3H).

(ii) 아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에틸티오]벤젠

3-아미노티오페놀 0.87 g (7.0 밀리몰), 4-톨루엔솔폰산-2-(4-시아노페닐)에틸 에스테르 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 2.0 g (6.6 밀리몰) 및 K₂CO₃ 1 g을 EtOH 10 mL 및 CH₂Cl₂의 혼합물을 중에서 4 시간 동안 교반하였다. 에테르를 가하고, 염수 및 2 M 수성 NaOH로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; Et₂O:헥산 (1:1))하여 하위 표제 화합물 0.82 g (49 %)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 7.60 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.71 (t, 1H), 6.53 (dd, 1H), 3.7 (bs, 1H), 3.13 (t, 2H), 2.96 (t, 2H).

(iii) N-[3-[2-(4-시아노페닐)에틸티오]페닐]벤zen솔폰아미드

벤젠솔포닐 클로라이드 0.62 g (3.5 밀리몰)을 피리딘 1 mL 및 CH₂Cl₂ 20 mL의 혼합물 중의 아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에틸티오]벤젠 (상기 단계 (ii)로부터 얻음) 0.80 g (3.15 밀리몰)의 냉각 용액에 10 분에 걸쳐 가하였다. 3 시간 동안 교반한 후에 2 M 수성 HCl를 가하고, 이 용액을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공하여 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; Et₂O:헥산 (1:1))에 의해 정제하여 하위 표제 화합물 1.02 g (82 %)을 얻었다.

LC-MS 395 (M + 1)⁺, 393 (M - H)⁻

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 7.80 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.4–7.6 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.0–7.2 (m, 3H), 6.80 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.93 (t, 2H).

(iv) N-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐]벤zen솔폰아미드 x HCl

트리메틸 알루미늄 (톨루엔 중의 2 M) 2.5 mL (5.0 밀리몰)을 톨루엔 중의 NH₄Cl 0.29 g (5.4 밀리몰)의 포화 혼탁액에 가하였다. 30 분 동안 교반한 후에 톨루엔 중에 용해된 N-[3-[2-(4-시아노페닐)에틸티오]페닐]벤zen솔폰아미드 (상기 단계 (iii)로부터 얻음) 1.0 g (2.6 밀리몰)을 가하고, 이 혼합물을 12 시간 동안 환류하였다. 이 반응 혼합물을 실리카겔 10 g 및 CHCl₃ 30 mL 중으로 부었다. 고체를 여과하고 메탄올로 세척하였다. 합한 액체상을 진공하여 농축시켜 고체 잔류물을 얻었다. 이 물질을 정제 HPLC (MeOH:NH₄OAc (수성 0.1 M))로 2회 정제하여 아세테이트를 얻고, 이를 MeOH 중에 용해시키고, HCl (g)로 예비 포화시키고 (3회) 증발시켜 표제 화합물을 배색 고체로서 얻었다. 수율: 0.63 g (54 %).

융점 84–7 °C

LC-MS 412 (M + 1)⁺

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆): δ 10.45 (bs, 1H), 9.33 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 7.75 (m, 4H), 7.0–7.6 (m, 9H), 3.17 (t, 2H), 2.90 (t, 2H).

<실시예 19>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르 x HOAc

(i) 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트산, 에틸에스테르

에틸 브로모아세테이트 134 μl (1.2 밀리몰)을 DMF 10 mL 중의 아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸벤젠 (상기 실시예 17 (iii)으로부터 얻음) 0.252 g (1.00 밀리몰) 및 K_2CO_3 0.165 g (1.2 밀리몰)의 혼탁액에 가하고, 이 혼합물을 20 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 물 및 Et_2O 사이에 분배시켰다. 총을 분리한 후에 수중을 Et_2O 로 1회 추출하였다. 합한 에테르층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 : EtOAc : 헵탄 (3:7))하여 하위 표제 화합물 0.30 g (89 %)를 얻었고, 이는 방치될 때 결정화되는 무색 오일이었다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.15 (t, 1H), 6.08 (t, 1H), 5.97 (t, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.30 (t, 3H).

(ii) N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르

2-클로로벤zen솔포닐 클로라이드 0.025 g (1.06 밀리몰)을 피리딘 10 mL 중의 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트산, 에틸에스테르 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 0.30 g (0.88 밀리몰)의 냉각 용액 (얼음:물 온도)에 가하였다. 2 시간 동안 교반한 후에 온도를 주위 온도로 가온하였다. 이 온도에서 4 시간 방치한 후에 2-클로로-벤zen솔포닐 클로라이드 0.056 g (0.26 밀리몰)을 추가로 가하고, 이 혼합물을 밤새 방치하였다. 이 혼합물을 수성 포화 NaHCO_3 중으로 봇고 Et_2O 로 2회 추출하였다. 합한 에테르상을 2 M 수성 HCl, H_2O 및 염수로 세척하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 : EtOAc : 헵탄 (1:3))하여 하위 표제 화합물 0.28 g (62 %)를 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz; CDCl_3): δ 7.90 (dd, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.39 (dd, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.58 (t, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

(iii) N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르 x HCl

N-2-(클로로페닐)솔포닐-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르 (상기 단계 (ii)로부터 얻음) 0.27 g (0.53 밀리몰)을 EtOH 100 mL 중의 HCl (g)의 포화 용액에 가하고, 이 용액을 20 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 하위 표제 화합물을 정량적 수율로 얻었다.

LC-MS 559 ($M+1$)⁺

(iv) N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르 x HOAc

N-2-(클로로페닐)솔포닐-3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르 x HCl (상기 단계 (iii)로부터 얻음) 0.32 g (0.53 밀리몰)을 MeOH (NH_3 (g)로 예비 포화됨) 중에 용해시키고, 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시킨 후에, 잔류물을 EtOH 중에 재용해시키고, 이 용액을 EtOH (HCl (g)로 포화됨)을 사용하여 pH 1로 산성화시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 정제 HPLC (30 내지 60 % CN_3CN : 0.1 M NH_4OAc)로 정제하여 표제 화합물 0.038 g (12 %)를 얻었다.

LC-MS 530 ($M + 1$)⁺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CD_3OD): δ 7.83 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.50–7.63 (several peaks, 4H), 7.36 (m, 1H), 6.71 (t, 1H), 6.60 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

<실시예 20>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트아미드 x HOAc

표제 화합물을 상기 실시예 19에서 부 생성물로서 얻었다.

수율: 0.036 g (12 %).

LC-MS 501 ($M + 1$)⁺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CD_3OD): δ 7.83 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.50–7.63 (several peaks, 4H), 7.34 (m, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.60 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

<실시예 21>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트산 x HOAc

N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르 x HOAc (상기 실시예 19로부터 얻음) 0.030 g (0.050 밀리몰)을 THF mL 및 2 M 수성 LiOH 3 mL 의 혼합물 중에서 교반하였다. THF를 진공하에 제거하고, 생성된 혼탁액을 2 M 수성 HCl을 가하여 pH 3으로 산성화시켰다. CH_3CN 을 가하여 고체상을 용해시켰다. 정제 HPLC (30 % CN_3CN : 0.1 M NH_4OAc)로 정제하여 표

제 화합물을 0.011 g (46 %)을 얻었다.

LC-MS 502 ($M + 1$)⁺, 500 ($M - 1$)⁻

¹H NMR (500 MHz; CD₃OD): δ 7.86 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.34 (dt, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.53 (t, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

<실시예 22>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-2-{3-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산, 에틸 에스테르 x HOAc

(i) 2-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산, 에틸 에스테르

아미노-3-2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸벤젠 (상기 실시예 17 (iii)으로부터 얻음) 0.252 g (1.00 밀리몰), 에틸 아크릴레이트 130 μl (1.2 밀리몰) 및 아세트산 9 μl (0.15 밀리몰)을 함께 8 시간 동안 환류하였다. 진공하에 증발시킨 후에 생성된 흐액 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; EtOAc:헵탄 (3:7))로 정제하여 하위 표제 화합물을 0.102 g (29 %)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 7.62 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 6.13 (t, 1H), 6.10 (t, 1H), 5.99 (t, 1H), 4.15–4.20 (several peaks, 4H), 3.43 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.30 (t, 3H).

(ii) N-(2-클로로페닐)솔포닐-2-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산, 에틸 에스테르

하위 표제 화합물을 상기 실시예 19 (ii)에 기재된 방법에 따라 2-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산, 에틸 에스테르 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 0.010 g (0.28 밀리몰)로부터 제조하여 황색 오일 0.120 g (81 %)로서 얻었다.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 7.85 (dd, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.40–7.55 (several peaks, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.67–6.70 (m, 3H), 4.07–4.15 (several peaks, 6H), 3.10 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

(iii) N-(2-클로로페닐)솔포닐-2-{3-[2-(4-에톡시아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산, 에틸 에스테르 x HCl

하위 표제 화합물을 상기 실시예 19 (iii)에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-2-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산, 에틸에스테르 (상기 단계 (ii)로부터 얻음) 0.12 g (0.22 밀리몰)로부터 제조하여 오일 0.13 g (100 %)로서 얻었다.

LC-MS 572 ($M+1$)⁺

(iv) N-(2-클로로페닐)솔포닐-2-{3-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산, 에틸 에스테르 x HOAc

하위 표제 화합물을 상기 실시예 19 (iv)에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-2-{3-[2-(4-에톡시아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산, 에틸 에스테르 x HCl (상기 단계 (iii)로부터 얻음) 0.13 g (0.22 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.009 g (7 %)로서 얻었다.

LC-MS 543 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.70–7.80 (several peaks, 3H), 7.50–7.62 (several peaks, 4H), 7.35 (m, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.55–6.60 (m, 2H), 4.10–4.17 (several peaks, 4H), 4.03 (q, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.19 (t, 3H).

<실시예 23>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-2-{3-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로판아미드 x HOAc

표제 화합물을 상기 실시예 22에서 부 생성물로서 얻었다.

수율: 0.0065 g (5 %).

LC-MS 514 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.70–7.80 (several peaks, 3H), 7.50–7.65 (several peaks, 4H), 7.35 (m, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.55 (t, 1H), 4.10–4.17 (several peaks, 4H), 3.13 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.2 (bs, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

<실시예 24>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-2-{3-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산 x HOAc

표제 화합물을 상기 실시예 21에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-2-{3-[2-(4-아미노아미노메

틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산, 메틸 에스테르 x HOAc (하기 실시예 25로부터 얻음) 0.015 g (0.025 밀리몰)로부터 제조하여 백색 고체 0.007 g (48 %)으로서 얻었다.

LC-MS 516 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (500 MHz; CD₃OD): δ 7.85 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.55–7.62 (several peaks, 4H), 7.35 (m, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.60 (t, 1H), 6.53 (t, 1H), 4.19 (t, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.38 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

<실시예 25>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-2-{3-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산, 메틸 에스테르 x HOAc

표제 화합물을 상기 실시예 (iv)의 부 생성물로서 얻었다.

수율: 0.024 g (19 %).

LC-MS 530 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (500 MHz; CD₃OD): δ 7.75–85 (several peaks, 3H), 7.50–7.65 (several peaks, 4H), 7.37 (m, 1H), 6.69 (t, 1H), 6.56–6.60 (m, 2H), 4.12–4.20 (several peaks, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)

<실시예 26>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-{3-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}부타노산, 에틸 에스테르 x HOAc

(i) 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐-2-클로로벤젠솔폰아미드

2-클로로페닐솔포닐 클로라이드 0.152 g (0.72 밀리몰)을 피리딘 5 mL 중의 아미노-3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸벤젠 (상기 실시예 17 (iii)로부터 얻음) 0.16 g (0.60 밀리몰)의 냉각 용액 (얼음: 물 온도)에 가하고, 생성된 오렌지색 용액을 4 시간 동안 교반하였다. H₂O 30 mL를 가하고, EtOAc로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; 25 내지 33 % EtOAc:헥산)하여 하위 표제 화합물 0.20 g (78 %)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 8.03 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.45–7.53 (m, 2H), 7.32–7.40 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.56 (t, 1H), 6.47 (t, 1H), 6.41 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.19 (s, 3H)

(ii) N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}부타노산, 에틸 에스테르

에틸 3-브로모부타노이트 87 μL (0.60 밀리몰)을 DMF 10 mL 중의 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐-2-클로로벤젠솔폰아미드 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 0.171 g (0.40 밀리몰) 및 K₂CO₃ 0.166 g (1.2 밀리몰)의 혼탁액에 가하였다. 이 혼합물을 밤새 교반한 다음, 물 중으로 뺏고, Et₂O로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; EtOAc:헥산 (3:7))에 의해 정제하여 하위 표제 화합물 0.195 g (90 %)를 무색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.85 (dd, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.40–7.52 (several peaks, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.67–6.70 (m, 3H), 4.07–4.15 (several Peaks, 4H), 3.85 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.22 (t, 3H)

(iii) N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-{3-[2-(4-에톡시아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}부타노산, 에틸 에스테르 x HCl

하위 표제 화합물을 실시예 19 (iii)에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}부타노산, 에틸 에스테르 (상기 단계 (ii)로부터 얻음) 0.195 g (0.36 밀리몰)로부터 제조하여 백색 거품 형태 0.22 g (100 %)로서 얻었다.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 12.5 (bs, 1H), 11.8 (bs, 1H), 8.35 (d, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.40–7.50 (several peaks, 4H), 7.23 (m, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.50 (t, 1H), 4.95 (q, 2H), 4.02–4.10 (several peaks, 4H), 3.87 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (t, 3H), 1.22 (t, 3H)

(iv) N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-{3-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}부타노산, 에틸 에스테르 x HOAc

하위 표제 화합물을 실시예 19 (iv)에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-{3-[2-(4-에톡시아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}부타노산, 에틸 에스테르 x HCl (상기 단계 (iii)로부터 얻음) 0.22 g (0.36 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.063 g (28 %)로서 얻었다.

LC-MS 557 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.78 (dd, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.50–7.60 (several peaks, 4H), 7.33 (m, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.56 (t, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.07 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.13 (t,

2H), 2.41 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.21 (t, 3H)

<실시예 27>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]부탄아미드 x HOAc NH₃를 냉각 MeOH (CO₂(s):아세톤 온도) 중으로 약 1:1 용액이 얻어질 때까지 공급하였다. 이 용액을 오토 클레이브중에 N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]부타노산, 에틸 에스테르 x HOAc 0.027 g (0.044 밀리몰) 및 NaCN 0.001 g과 함께 위치시켰다. 이 폐쇄계를 50 °C로 4 일 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 정제 HPLC (30 % CN₃CN:0.1 M NH₄OAc)로 정제하여 표제 화합물 0.021 g (81 %)를 얻었다.

LC-MS 529 (M + 1)⁺

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.70–80 (several peaks, 3H), 7.50–7.60 (several peaks, 4H), 7.33 (m, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.55 (t, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.75 (m, 2H)

<실시예 28>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]부타노산, 에틸 에스테르 x HCl

표제 화합물을 실시예 21에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-3-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]부타노산, 에틸 에스테르 x HOAc (상기 실시예 26으로부터 얻음) 0.028 g (0.045 밀리몰)로부터 제조하였다. 정제 HPLC로 정제한 후에, 고체 물질을 소량의 MeOH 중에 용해시켰다. 2M 수성 HCl을 가하고, 생성된 침전물을 여과해내고, 물로 세척하고, 건조시켜 백색 고체 0.016 g (63 %)를 얻었다.

LC-MS 530 (M + 1)⁺, 528 (M-1)⁻

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.83 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.55–7.62 (several peaks, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.33–7.40 (m, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.43 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.81 (m, 2H)

<실시예 29>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-4-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]펜타노산, 에틸 에스테르 x HOAc

(i) N-(2-클로로페닐)솔포닐-4-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]펜타노산, 에틸 에스테르 하위 표제 화합물을 실시예 26 (ii)에 기재된 방법에 따라 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐-2-클로로벤젠솔폰아미드 (상기 실시예 26(i)로부터 얻음) 0.171 g (0.40 밀리몰) 및 에틸 4-브로모펜타노에이트 95 μL (0.6 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.189 g (85 %).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.84 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.67–6.70 (m, 3H), 4.07–4.15 (several peaks, 4H), 3.91 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.22 (t, 3H)

(ii) N-(2-클로로페닐)솔포닐-4-[3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]펜타노산, 에틸 에스테르 x HCl

하위 표제 화합물을 실시예 19 (iii)에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-4-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]펜타노산, 에틸 에스테르(상기 단계 (i)로부터 얻음) 0.189 g (0.34 밀리몰)로부터 정량적 수율로 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 12.5 (bs, 1H), 11.8 (bs, 1H), 8.35 (d, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.40–7.50 (several peaks, 4H), 7.23 (m, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.50 (t, 1H), 4.95 (q, 2H), 4.02–4.10 (several peaks, 4H), 3.89 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.62 (t, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.22 (t, 3H)

(iii) N-(2-클로로페닐)솔포닐-4-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]펜타노산, 에틸 에스테르 x HOAc

표제 화합물을 실시예 19 (iv)에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-4-[3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]펜타노산, 에틸 에스테르 x HCl (상기 단계 (ii)로부터 얻음) 0.22 g (0.34 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.070 g (33 %).

LC-MS 572 (M + 1)⁺

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.79 (dd, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.50–7.60 (several peaks, 4H), 7.33 (m, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.58 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.05 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.19 (t, 3H)

<실시예 30>

4-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-N-(2-클로로페닐)솔포닐-5-메틸페닐아미노]펜탄아미드 x HOAc

표제 화합물을 실시예 27에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-4-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]펜타노산, 에틸 에스테르 x HOAc (상기 실시예 29로부터 얻음) 0.022 g (0.035 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.009 g (42%).

LC-MS 543 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.79 (dd, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.50–7.60 (several peaks, 4H), 7.32 (m, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.55 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.19 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.48 (m, 2H)

<실시예 31>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-4-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]펜타노산, 에틸 에스테르 x HCl

표제 화합물을 실시예 19 (iv)에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-4-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]펜타노산, 에틸 에스테르 x HOAc (상기 실시예 29로부터 얻음) 0.026 g (0.041 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.016 g (46%).

LC-MS 544 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.90 (d, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.50–7.60 (several peaks, 4H), 7.40 (m, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.43 (t, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.48 (m, 2H)

<실시예 32>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-5-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]헥사노산, 에틸 에스테르 x HOAc

(i) N-(2-클로로페닐)솔포닐-5-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]헥사노산, 에틸 에스테르
하위 표제 화합물을 실시예 26 (ii)에 기재된 방법에 따라 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐-2-클로로벤젠솔폰아미드 (상기 실시예 26 (i)로부터 얻음) 0.150 g (0.35 밀리몰) 및 에틸 5-브로모헥사노에이트 75 μ l (0.42 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.185 g (93%).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.83 (dd, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.67–6.70 (m, 3H), 4.07–4.15 (several peaks, 4H), 3.78 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.25 (t, 3H).

(ii) N-(2-클로로페닐)솔포닐-5-[3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]헥사노산, 에틸 에스테르 x HCl

하위 표제 화합물을 실시예 19 (iii)에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-5-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]헥사노산, 에틸 에스테르 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 0.185 g (0.32 밀리몰)로부터 정량적 수율로 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 12.5 (bs, 1H), 11.8 (bs, 1H), 8.35 (d, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.40–7.50 (several peaks, 4H), 7.23 (m, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.48 (t, 1H), 4.92 (q, 2H), 4.00–4.10 (several peaks, 4H), 3.79 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.22 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.52–1.60 (several peaks, 5H), 1.48 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.21 (t, 3H)

(iii) N-(2-클로로페닐)솔포닐-5-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]헥사노산, 에틸 에스테르 x HOAc

표제 화합물을 실시예 19 (iv)에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-5-[3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]헥사노산, 에틸 에스테르 x HCl (상기 단계 (ii)로부터 얻음) 0.21 g (0.34 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.11 g (74%).

LC-MS 586 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (500 MHz; CD₃OD): δ 7.79 (dd, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.50–7.60 (several peaks, 4H), 7.35 (m, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.58 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.22 (t, 3H)

<실시예 33>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-5-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]헥산아미드 x HOAc

표제 화합물을 실시예 27에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-5-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]헥산아미드, 에틸 에스테르 x HOAc (상기 실시예 32로부터 얻음) 0.020 g (0.031 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.010 g (52%).

LC-MS 557 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.79 (dd, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.50–7.60 (several peaks, 4H), 7.32 (m, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.55 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.19 (2, 3H), 2.17 (t, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.39 (m, 2H)

<실시예 34>

N-(2-클로로페닐)솔포닐-5-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]헥사노산 x HOAc

표제 화합물을 실시예 21에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-5-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노]헥사노산, 에틸 에스테르 x HOAc (상기 실시예 32로부터 얻음) 0.040 g (0.062 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.026 g (68 %).

ESI-MS 558 (M+1)⁺, 556 (M-1)⁻

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.82 (dd, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.50–7.60 (several peaks, 4H), 7.35 (m, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.52 (t, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.39 (m, 2H)

<실시예 35>

N-페닐솔포닐-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르 x HOAc

(i) N-페닐솔포닐-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르

N-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐]벤젠솔폰아미드 (상기 실시예 1(i)로부터 얻음) 0.179 g (0.47 밀리몰), K₂CO₃ 0.082 g (0.59 밀리몰) 및 에틸 브로모아세테이트 63 μl (0.57 밀리몰)을 DMF 10 mL 중에서 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 60 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 중에서 용해시키고, 물로 세척하였다. 수증을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 증발시켜 하위 표제 화합물을 정량적 수율로 얻었다.

FAB-MS 465 (M+1)⁺

(ii) N-(2-페닐)솔포닐-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르 x HOAc

상기 실시예 1(v) 및 1(vi)에 기재된 방법에 따라 N-(2-클로로페닐)솔포닐-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 0.225 g (0.47 밀리몰)로부터 제조하였고, 이는 단지 약 50 %만이 전환된 것이다 (¹H NMR). 이 물질을 추가의 정제없이 상기 실시예 1(vi)에 기재된 반응 조건에 따라 반응시켰다. 정제 HPLC (50 % CN₃CN:0.1 M 수성 NH₄OAc)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 전체 수율은 0.060 g (24 %)이었다.

FAB-MS 482 (M+1)⁺

¹H NMR (300 MHz; CD₃OD): δ 7.76 (d, 2H), 7.50–7.70 (several peaks, 7H), 7.15 (m, 1H), 6.80–6.90 (several peaks, 2H), 6.63 (t, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.05–4.20 (several peaks, 4H), 3.15 (t, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.21 (t, 3H)

<실시예 36>

N-페닐솔포닐-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐아미노아세트산 x HCl

1 M 수성 NaOH 1.6 mL (0.16 밀리몰)을 MeOH 3 mL 중의 N-페닐솔포닐-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르 x HOAc (상기 실시예 35로부터 얻음) 0.041 g (0.079 밀리몰)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 밤새 교반하였다. 1 M 수성 HCl을 가하고, 생성된 침전물을 여과해내고 건조시켜 표제 화합물 0.016 g (41 %)을 얻었다.

LC-MS 454 (M+1)⁺, 452(M-1); FAB-MS 454(M+1)⁺

¹H NMR (400MHz; CD₃OD): δ 7.73 (d, 2H), 7.55–7.65 (several peaks, 3H), 7.42–7.55 (several peaks, 4H), 7.08 (t, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.15 (t, 2H)

<실시예 37>

N-[3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐]-N-(2-히드록시에틸)-벤젠솔폰아미드 x HOAc

(i) N-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐]-N-(2-히드록시에틸)-벤젠솔폰아미드

N-[3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐]-벤zen솔폰아미드 (상기 실시예 1(iv)로부터 얻음) 0.093 g (0.246 밀리몰), K₂CO₃ 0.047 g (0.34 밀리몰), 2-클로로에탄올 0.028 g (0.34 밀리몰) 및 NaI 0.052 g (0.34 밀리몰)을 DMF 4 mL 중에서 100 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 물 중에 용해시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; 툴루엔:EtOAc 10:0, 9:1, 8:2, 6:4)로 정제하여 하위 표제 화합물 0.047 g (45 %)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 7.55–7.65 (several peaks, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.15–7.30 (several peaks, 4H), 6.83 (dd, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.55 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.15 (t, 2H)

(ii) N-{3-[2-(4-아미노(히드록시이미노)메틸페닐)에톡시]페닐}-N-(2-히드록시에틸)-벤젠솔폰아미드

N-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐}-N-(2-히드록시에틸)-벤젠솔폰아미드 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 0.046 g (0.108 밀리몰), 히드록실아민 히드로클로라이드 0.010 g (0.15 밀리몰) 및 트리에틸아민 26 μl (0.18 밀리몰)을 5 시간 동안 환류 가열하였다. 진공하에 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피하여 하위 표제 화합물을 0.033 g (67 %)을 얻었다.

FAB-MS 456 (M+1)⁺

(iii) N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-N-(2-히드록시에틸)-벤젠솔폰아미드 × HOAc

EtOH 10 mL 및 물 0.5 mL 중의 N-{3-[2-(4-아미노(히드록시이미노)메틸페닐)에톡시]페닐}-N-(2-히드록시에틸)-벤젠솔폰아미드 (상기 단계 (ii)로부터 얻음) 0.033 g (0.072 밀리몰), Pd (활성탄 상의 10 %) 0.011 g 및 HOAc 21 μl (0.36 밀리몰)의 혼탁액을 H₂ 분위기하에 6 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 여과시킨 후에 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 정제 HPLC (50 % CN₃CN:0.1 M 수성 NH₄OAc)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 수율: 0.010 g (28 %).

LC-MS 440 (M+1)⁺

¹H NMR 300 (MHz; D₂O): δ 7.45–7.80 (several peaks, 9H), 7.30 (t, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.55 (t, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 1.98 (s, 3H)

¹³C NMR (75 MHz; D₂O): δ 167.2, 159.1, 146.2, 139.8, 136.8, 134.5, 130.9, 130.5, 130.0, 128.5, 128.1, 126.6, 122.9, 116.7, 116.0, 69.2, 59.2, 53.5, 35.2

<실시예 38>

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-N-(디메틸옥소포스피닐메틸)-벤젠솔폰아미드 × HOAc

(i) N-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐}-N-(디메틸옥소포스피닐메틸)-벤zenolponamid

N-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐}-벤젠솔폰아미드 (상기 실시예 1(iv)로부터 얻음) 0.224 g (0.59 밀리몰), K₂CO₃ 0.111 g (0.803 밀리몰) 및 클로로메틸 디메틸포스피닐옥시드 0.090 g (0.711 밀리몰)을 DMF 10 mL 중에서 60 °C에서 8 시간 동안 교반하고, 실온에서 3 일 동안 교반한 후, 60 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. NaI 0.11 g (0.73 밀리몰)을 가하고, 이 혼합물을 100 °C로 1 일 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 물 중에 용해시켰다. EtOAc로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공하에 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; 톨루엔:EtOAc)로 정제하여 하위 표제 화합물 0.125 g (45 %)을 얻었다.

FAB-MS 469. (M+1)⁺

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.58–7.63 (several peaks, 3H), 7.52 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.68 (t, 1H), 6.55 (dd, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.12 (t, 2H), 1.46 (d, 6H)

(ii) N-{3-[2-(4-아미노(히드록시이미노)메틸페닐)에톡시]페닐}-N-(디메틸옥소포스피닐메틸)-벤젠솔폰아미드

히드록실아민 히드로클로라이드 0.018 g (0.26 밀리몰) 및 트리에틸렌아민 45 μl (0.33 밀리몰)을 EtOH 6 mL 중의 N-{3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐}-N-(디메틸옥소포스피닐메틸)-벤젠솔폰아미드 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 0.090 g (0.192 밀리몰)의 용액에 가하였다. 이 혼합물을 3 시간 동안 환류 가열하고, 실온에서 밤새 교반한 다음, 1 시간 동안 재환류시켰다. 용매를 진공하에 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; EtOAc:MeOH (9:1))하여 하위 표제 화합물 0.054 g (56 %)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.58–7.64 (several peaks, 3H), 7.53 (dd, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.84 (ddd, 1H), 6.56–6.61 (m, 2H), 4.9 (bs, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.08 (t, 2H), 1.45 (d, 6H)

(iii) N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-N-(디메틸옥소포스피닐메틸)-벤젠솔폰아미드 × HOAc

표제 화합물을 실시예 37(iii)에 기재된 방법에 따라 N-{3-[2-(4-아미노(히드록시이미노)메틸페닐)에톡시]페닐}-N-(디메틸옥소포스피닐메틸)-벤젠솔폰아미드 (상기 단계 (ii)로부터 얻음)로부터 제조하였다. 수율: 0.012 g (69 %)

¹H NMR (300 MHz; D₂O): δ 7.70–7.80 (several peaks, 3H), 7.47–7.62 (several peaks, 6H), 7.30 (t, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.83 (dd, 2H), 6.65 (t, 1H), 4.1–4.3 (several peaks, 4H), 3.13 (t, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.52 (d, 6H)

¹³C NMR (100 MHz; D₂O): δ 177.8, 166.5, 158.6, 145.7, 139.9, 134.9, 134.4, 130.6, 130.0, 129.5,

127.9, 127.8, 125.9, 121.8, 116.4, 115.1, 68.6, 50.2 (d), 34.7, 21.2, 13.7 (d)

<실시예 39>

2-클로로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐 에스테르 x HOAc

(i) 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페놀

트리페닐포스핀 7.86 g (30 밀리몰), 3,5-디하이드록시톨루엔 2.5 g (20 밀리몰) 및 2-(4-시아노페닐)에탄올 4.41 g (30 밀리몰)을 THF 50 mL 중에 용해시켰다. THF 10 mL 중에 용해된 디에틸아조디카르복실레이트 5.22 g (30 밀리몰)을 가하고, 이 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 백색 고체 잔류물을 Et₂O로 추출하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; 툴루엔:EtOAc (10:1))에 의해 정제하여 하위 표제 화합물 1.85 g (37 %)을 백색 고체로서 얻었다.

LC-MS 252 (M-1)⁻

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 7.60 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 6.28 (t, 1H), 6.26 (t, 1H), 6.20 (t, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.25 (s, 3H)

(ii) 3-[2-(4-아미노(히드록시아미노)메틸페닐)에톡시]-5-메틸페놀 x HCl

3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메틸페놀 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 0.39 g (1.54 밀리몰), 히드록실아민 히드로클로라이드 0.128 g (1.85 밀리몰) 및 트리에틸아민 281 μL (2.00 밀리몰)을 EtOH 4 mL 중에 용해시키고, 80 °C에서 20 분 동안 교반하고 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켜 제거하고 잔류물을 짙은 수성 HCl (pH 3)과 CH₂Cl₂ 사이에 분배시켰다. 수층을 CH₂Cl₂로 세척하고, 3 일 동안 냉장고에 저장하였다. 침전물을 여과해내고, Et₂O로 세척하여 하위 표제 화합물 0.33 g (75 %)을 얻었다.

LC-MS 287 (M+1)⁺

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.63 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 6.19 (m, 2H), 6.10 (t, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.18 (s, 3H)

(iii) 3-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페놀 x HOAc

하위 표제 화합물을 실시예 37 (iii)에 기재된 방법을 사용하여

3-[2-(4-아미노(히드록시아미노)메틸페닐)에톡시]-5-메틸페놀 x HCl (상기 단계 (ii)로부터 얻음) 0.27 g (0.94 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.265 g (85 %).

LC-MS 271 (M+1)⁺

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.78 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.21 (t, 1H), 6.18 (t, 1H), 6.13 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.0 (bs, 3H)

(iv) 3-[2-(4-아미노{t-부톡시카르보닐아미노}메틸페닐)에톡시]-5-메틸페놀

Di-t-부틸카르보네이트 1.38 g (6.3 밀리몰)을 THF 50 mL 및 물 20 mL 중의 3-[2-(4-아미노아미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페놀 x HOAc (상기 단계 (iii)으로부터 얻음) 1.9 g (6.0 밀리몰) 및 NaHCO₃ 1.51 g (18 밀리몰)의 혼탁액에 가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에 Di-t-부틸카르보네이트 0.263 g (1.2 밀리몰)을 더 가하고, 6 시간 동안 교반을 계속하였다. THF를 진공하에 제거하고, 수성 잔류물을 MeOH:CH₂Cl₂ (1:4)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; EtOAc:헥산 (1:2, 1:1))로 정제하여 하위 표제 화합물 1.8 g (81 %)을 얻었다.

LC-MS 371 (M+1)⁺, 369 (M-1)⁻

¹H NMR (500 MHz; CD₃OD): δ 7.76 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 6.21 (m, 2H), 6.14 (t, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)

(v) 2-클로로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노{t-부톡시카르보닐아미노}메틸페닐)에톡시]-5-메틸페놀 (상기 단계 (iv)로부터 얻음) 0.025 g (67.5 밀리몰) 및 4-디메틸아미노피리딘 0.011 g (88 밀리몰)의 용액에 2-클로로벤젠솔포닐 클로라이드 0.023 g (81 밀리몰)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1 일 동안 교반한 다음, 짧은 실리카겔 플러그를 통해 여과시켰다. 용매를 진공하에 제거한 후에 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH (1:0, 98:2))하여 하위 표제 화합물 0.018 g (49 %)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz; CD₃OD): δ 7.89 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.66 (tt, 1H), 7.44 (dt, 1H), 7.35 (d, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.46 (t, 1H), 6.38 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

(vi) 2-클로로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노{t-부톡시카르보닐아미노}메틸페닐)에톡시]-5-메틸페놀 에스테르

2-클로로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노{t-부톡시카르보닐아미노}메틸페닐)에톡시]-5-메틸페놀 에스테르 (상기 단계 (v)로부터 얻음) 0.015 g (0.028 밀리몰)을 EtOAc에 가하고, HCl (g) 3mL로 예비 포화시키고, 이

혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 정제 HPLC (50 % CN_3CH :0.1 M 수성 NH_4OAc)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 수율: 0.010 g (80 %).

LC-MS 444 ($\text{M}+1$)⁺

^1H NMR (500 MHz; CD_3OD): δ 7.90 (dd, 1H), 7.66–7.76 (several peaks, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.45 (dt, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.46 (t, 1H), 6.42 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)

<실시예 40>

벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐 에스테르 x HOAc

(i) 벤젠솔폰산, 3-히드록시페닐 에스테르

하위 표제 화합물을 상기 실시예 2 (i)에 기재된 방법에 따라 1,3-디히드록시벤젠 4.50 g (40.9 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 5.1 g (50 %).

LC-MS 249 ($\text{M}-1$)⁻

(ii) 벤젠솔폰산, 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐 에스테르

하위 표제 화합물을 상기 실시예 2(ii)에 기재된 방법에 따라 벤젠솔폰산, 3-히드록시페닐 에스테르 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 3.57 g (14.3 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 3.7 g (69 %).

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 7.85 (dd, 2H), 7.66 (tt, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.60 (t, 1H), 6.50 (dd, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.11 (t, 2H)

(iii) 벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노{히드록시이미노}메틸페닐)에톡시]페닐 에스테르

하위 표제 화합물을 상기 실시예 38(iii)에 기재된 방법에 따라 벤젠솔폰산, 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페닐 에스테르 (상기 단계 (ii)로부터 얻음) 0.100 g (0.264 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.095 g (88 %).

LC-MS 413 ($\text{M}+1$)⁺

(iv) 벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐 에스테르 x HOAc

하위 표제 화합물을 상기 실시예 37(iii)에 기재된 방법에 따라 벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노{히드록시이미노}메틸페닐)에톡시]페닐 에스테르 (상기 단계 (iii)로부터 얻음) 0.085 g (0.21 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.021 g (25 %).

LC-MS 397 ($\text{M}+1$)⁺

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.73 (tt, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.80 (ddd, 1H), 6.53 (t, 1H), 6.50 (ddd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 1.89 (s, 3H)

<실시예 41>

2-클로로-4-플루오로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-클로로페닐 에스테르 x HOAc

(i) 클로로-3,5-디히드록시벤젠

BBr_3 26 mL (0.275 밀리몰)을 CH_2Cl_2 100 mL 중의 클로로-3,5-디메톡시벤젠 10 g (30 밀리몰)의 용액에 -70°C 에서 가하였다. 냉각조를 제거하고, 용액을 실온에서 4 일 동안 교반하였다. -70°C 로 다시 냉각 시킨 후에 MeOH 를 가하였다. (150 mL). 용매를 증발시키고, 툴루엔을 가하고 진공하에 제거하였다. 쿠겔로어 증류에 의해 정제하여 하위 표제 화합물 9 g (100 %)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz; CD_3OD): δ 6.30 (d, 2H), 6.18 (t, 1H), 4.9 (bs, 1H)

(ii) 3-클로로-5-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페놀

트리페닐포스핀 32 g (122 밀리몰) 및 디에틸아조디카르복실레이트 19.2 mL (122 밀리몰)을 CH_2Cl_2 150 mL 중에 용해시켰다. 클로로-3,5-디히드록시벤젠 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 9.1 g (63 밀리몰) 및 2-(4-시아노페닐)에탄올 9.04 g (61 밀리몰)을 가하고, 이 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 Et_2O 로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$)로 정제한 다음, 정제 HPLC (60 % CN_3CH :0.1 M 수성 NH_4OAc)로 정제하여 하위 표제 화합물 3.55 g (21 %)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.45–50 (m, 2H), 6.27 (t, 1H), 5.5 (bs, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.12 (t, 2H)

(iii) 2-클로로-4-플루오로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-클로로페닐 에스테르

2-클로로-4-플루오로벤젠솔폰산 클로라이드 1.16 g (5.0 밀리몰)을 피리딘 8 mL 중의 3-클로로-5-[2-(4-시아노페닐)에톡시]페놀 (상기 단계 (ii)로부터 얻음) 0.689 g (2.5 밀리몰)의 냉각 용액에 가하였다.

온도를 주위 온도로 밤새 (서서히) 가온하였다. 이 혼합물을 다시 냉각시키고 (얼음:물 온도), 얼음을 반응 플라스크에 가하였다. 4 시간 동안 교반한 후에 피리딘을 진공하에 제거하였다. 이어서, CH_2Cl_2 를 가하고, 유기총을 수성 KHSO_4 및 물로 세척하였다. 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 ; CH_2Cl_2)로 정제하여 하위 표제 화합물 0.84 g (72 %)를 얻었다.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ 7.97 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.30–7.40 (several peaks, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.63 (t, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.12 (t, 2H)

(iv) 2-클로로-4-플루오로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시-5-클로로페닐 에스테르 \times HCl

하위 표제 화합물을 상기 실시예 19(iii)에 기재된 방법에 따라 (iii) 2-클로로-4-플루오로벤zen솔폰산, 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-클로로페닐 에스테르 (상기 단계 (iii)으로부터 얻음) 0.576 g (1.2 밀리몰)로부터 정량적 수율로 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz; CD_3OD): δ 7.97–8.03 (several peaks, 3H), 7.63 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.60 (t, 1H), 4.62 (q, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 1.61 (t, 3H)

(v) 2-클로로-4-플루오로벤zen솔폰산, 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시-5-클로로페닐 에스테르 \times HOAc

하위 표제 화합물을 상기 실시예 19(iv)에 기재된 방법에 따라 2-클로로-4-플루오로벤zen솔폰산, 3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시-5-클로로페닐 에스테르 \times HCl (상기 단계 (iv)로부터 얻음) 0.718 g (1.3 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.097 g (15 %).

LC-MS 483 ($M+1$)⁺

^1H NMR (400 MHz; CD_3OD): δ 8.01 (m, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.61 (t, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 1.88 (s, 3H)

<실시예 42>

2-클로로-4-플루오로벤zen솔폰산, 3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시-5-메톡시페닐 에스테르 \times HCl

(i) 2-클로로벤zen솔폰산, 3-히드록시-5-메톡시페닐 에스테르

트리에틸아민 1.4 g (14 밀리몰)을 피리딘 50 mL 중의 3,5-디히드록시메톡시벤젠 2.0 g (14 밀리몰) 및 2-클로로벤zen솔포닐 클로라이드 3.3 g (15.7 밀리몰)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 실리카를 통해 여과하고, 정제 HPLC로 정제하여 하위 표제 화합물 0.098 g (22 %)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): δ 7.97 (dd, 1H), 7.55–7.62 (m, 2H), 7.38 (dt, 1H), 6.27 (m, 3H), 5.4 (bs, 1H), 3.68 (s, 3H)

(ii) 2-클로로벤zen솔폰산, 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메톡시페닐 에스테르

하위 표제 화합물을 상기 실시예 1(ii)에 기재된 방법에 따라 2-클로로벤zen솔폰산, 3-히드록시-5-메톡시페닐 에스테르 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 0.080 g (2.5 밀리몰)로부터 제조하였다. 정제 HPLC로 정제하여 하위 표제 화합물 0.50 g (45 %)을 얻었다.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 7.97 (dd, 1H), 7.55–7.62 (several peaks, 4H), 7.38 (dt, 1H), 7.35 (d, 2H), 6.32 (t, 1H), 6.28 (t, 1H), 6.25 (t, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.08 (t, 2H)

(iii) 2-클로로벤zen솔폰산, 3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메톡시페닐 에스테르 \times HCl

하위 표제 화합물을 상기 실시예 3(iv)에 기재된 방법에 따라 2-클로로벤zen솔폰산, 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-메톡시페닐 에스테르 (상기 단계 (ii)로부터 얻음) 0.50 g (1.1 밀리몰)로부터 제조하여 하위 표제 화합물 0.48 g (87 %)를 얻었다.

LC-MS 490 ($M+1$)⁺

(iv) 2-클로로벤zen솔폰산, 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메톡시페닐 에스테르 \times HCl

하위 표제 화합물을 상기 실시예 3(v)에 기재된 방법에 따라 2-클로로벤zen솔폰산, 3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-메톡시페닐 에스테르 \times HCl (상기 단계 (iii)로부터 얻음) 0.48 g (0.98 밀리몰)로부터 제조하였다. HCl 1을 당량과 함께 동결 건조시켜 표제 화합물 0.39 g (80 %)를 얻었다.

LC-MS 461 ($M+1$)⁺

^1H NMR (500 MHz; CD_3OD): δ 7.92 (dd, 1H), 7.63–7.76 (several peaks, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 6.34 (t, 1H), 6.24 (t, 1H), 6.19 (t, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.13 (t, 2H)

<실시예 43>

2-클로로벤zen솔폰산, 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시-5-에틸페닐 에스테르 \times HOAc

(i) 에틸-3,5-디메톡시벤젠

하위 표제 화합물을 문헌 [J. Chem. Soc. 859 (1949)]에 기재된 방법에 따라 3,5-디메톡시아세토페논 5.0 g (28 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 3.41 g (74 %).

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.23 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.50 (q, 2H), 1.18 (t, 3H)

(ii) 에틸-3,5-디하이드록시벤젠

하위 표제 화합물을 문헌 [J. Chem. Soc. 859 (1949)]에 기재된 방법에 따라 3,5-디메톡시벤젠 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 3.5 g (21 %)로부터 제조하였다. 수율: 2.85 g (98 %).

LC-MS 139 (M-1)

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.14 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 2.46 (q, 2H), 1.17 (t, 3H)

(iii) 3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-에틸페놀

하위 표제 화합물을 상기 실시예 39(i)에 기재된 방법에 따라 에틸-3,5-디하이드록시벤젠 (상기 단계 (ii)로부터 얻음) 1.2 g (8.69 밀리몰)로부터 제조하였다. 수율: 0.182 g (7.8 %).

LC-MS 266 (M-1)

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.62 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 6.33 (t, 1H), 6.30 (t, 1H), 6.20 (t, 1H), 4.75 (bs, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.57 (q, 2H), 1.22 (t, 3H)

(iv) 2-클로로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-에틸페닐 에스테르 x HCl

3-[2-(4-시아노페닐)에톡시]-5-에틸페놀 (상기 단계 (iii)으로부터 얻음) 및 트리에틸아민 0.018 g (0.18 밀리몰)을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 2-클로로벤젠솔포닐 클로라이드 0.050 g (0.18 밀리몰)을 가하였다. 2 시간 동안 교반한 후에, 이 혼합물을 포화 수성 K₂CO₃ 및 수성 NaCl로 세척하였다. 짧은 실리카겔 플러그를 통해 여과하고, 용매를 증발시켜 고체 0.064 g를 얻었다. 고체 물질을 EtOH (HCl로 예비 포화됨) 중에서 밤새 교반하였다. 과량의 HCl을 제거하고 용매를 진공하에 제거하고 하위 표제 화합물 0.076 g (97 %)를 얻었다.

LC-MS 488 (M+1)⁺

(v) 2-클로로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-에틸페닐 에스테르 x HOAc

2-클로로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-에톡시이미노메틸페닐)에톡시]-5-에틸페닐 에스테르 x HCl (상기 단계 (i v)로부터 얻음) 0.076 g (0.15 밀리몰)을 MeOH 중에서 교반하고, NH₃ (s) (20 mL)로 실온에서 1 일 동안 예비 포화시켰다. 진공하에 증발시킨 후에, 잔류물을 이온 교환 크로마토그래피로 정제하여 유리 아미딘을 얻고, 이를 수성 HOAc로부터 동결 건조시켜 표제 화합물 0.015 g (22 %)를 얻었다.

LC-MS 410 (M+1)⁺

<실시예 44>

N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-벤젠솔폰아미드 x HCl

(i) 아미노-2-[2-(4-시아노페닐)에틸티오]벤젠

4-톨루엔솔폰산, 2-(4-시아노페닐)에틸 에스테르 (상기 실시예 18(i)로부터 얻음) 1.9 g (6.3 밀리몰) 및 K₂CO₃ 2.0 g을 EtOH 20 mL 중의 2-아미노티오페놀 0.875 g (7.0 밀리몰)의 용액에 가하였다. 이 혼합물을 48 시간 동안 가열 환류하고, 냉각시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 오일을 얻고, 이를 EtOAc 50 mL에 용해시키고, 물 25 mL로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄) 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂; Et₂O:헥산 (1:1))로 정제하여 하위 표제 화합물 1.32 g (78 %)를 정성 오일로서 얻었다.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 7.57 (dd, 2H), 7.36 (dd, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (dt, 1H), 6.67–6.75 (m, 2H), 4.30 (bs, 2H), 3.05–3.10 (m, 2H), 2.95–3.05 (m, 2H)

(ii) N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-벤젠솔폰아미드 x HCl

벤젠솔포닐 클로라이드 1.0 g (5.7 밀리몰)을 피리딘 2 mL 및 CH₂Cl₂ 10 mL의 혼합물 중의 아미노-2-[2-(4-시아노페닐)에틸티오]벤젠 (상기 단계 (i)로부터 얻음) 1.30 g (5.11 밀리몰)의 용액에 10 분에 걸쳐 적가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후에, 용액을 CH₂Cl₂ 25 mL로 희석하고, 수성 2 M 시트르산 25 mL로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 짧은 실리카 칼럼을 통해 디에틸에테르와 함께 여과시켜 무색 오일 1.41 g를 얻었다. 이 오일을 EtOH 30 mL 중의 HCl 용액에 용해시키고, 실온에서 48 시간 동안 방치하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 갈색 잔류물을 7 M 메탄올성 암모니아에 용해시켰다. 추가로 24 시간 동안 방치한 후에, 용매를 증발시키고, 생성물을 정제 HPLC (MeOH:CF₃COOH/수성 (0.1 M))로 정제하여 트리플루오로아세테이트를 얻고, 이를 MeOH 중에 3회 용해시키고, HCl (g)로 예비 포화시키고, 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수율: 0.63 g (28 %).

융점 78-83 °C

LC-MS 412 (M+1)⁺

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 9.60 (bs, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.16 (s, 2H), 7.70-7.80 (m, 4H), 7.60-7.70 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 7.40 (dd, 2H), 7.22 (dt, 2H), 7.18 (dt, 1H), 6.94 (dd, 1H), 3.08 (t, 2H), 2.85 (t, 2H)

<실시예 45>

N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2,4,5-트리클로로벤젠술폰아미드 × CF₃COOH

(i) 아미노-2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]벤젠

아미노-2-[2-(4-시아노페닐)에틸티오]벤젠 (상기 실시예 44 (i)로부터 얻음)을 EtOH (HCl로 예비 포화됨) 2.5 mL에 용해시키고, 2 일 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 툴우엔 50 mL에 용해시키고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 7 mL 메탄올성 암모니아에 0 °C에서 용해시키고 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조질의 생성물을 정제 HPLC에 의해 정제하여 하위 표제 화합물을 얻었다. 수율: 0.47 g (66 %).

융점 228-30 °C

LC-MS 272 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆): δ 9.42 (s, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 3.23 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)

(ii) N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2,4,5-트리클로로벤젠술폰아미드 × CF₃COOH

아미노-2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]벤젠 (상기 단계 (i)로부터 얻음)을 4-니트로페닐 클로로포르메이트를 다음과 같이 변형시킨 왕 (Wang) 수지 (0.7 mL/g)에 부착시켰다. 왕 수지 0.100 g (0.7 mL/g; 0.07 mL)을 N-메틸피롤리돈 2 mL 중의 아미노-2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]벤젠 0.054 g (0.20 mL)의 용액에 가하였다. 트리에틸아민 0.100 mL를 가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새 온화하게 교반하였다. 왕 수지를 여과해내고, CH₂Cl₂로 5회 세척하였다.

수지를 술폰화시키고, 다음과 같이 탈보호시켰다. 수지 0.004 g (0.7 mL/g; 0.0028 mL)을 CH₂Cl₂ 0.100 mL로 부풀리고, CH₂Cl₂ 0.040 mL (1.0 M/ℓ; 0.040 mL) 중의 2,6-루티딘의 용액을 가하였다. 2,4,5-트리클로로벤젠술포닐 클로라이드 0.020 mL (0.25 M/ℓ; 0.0050 mL)을 가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하였다. 2,4,5-트리클로로벤젠술포닐 클로라이드 0.040 mL (0.25 M/ℓ; 0.010 mL)을 더 가하고, 반응을 3 일 동안 계속하였다. 수지를 여과해내고, CH₂Cl₂로 5 회 세척하였다. 표제 화합물을 CH₂Cl₂ (2 × 5 mL) 중의 20 % 트리플루오로아세트산 용액을 사용하여 분할하고, 용매를 진공 데시케이터 중에서 제거하였다. 수유를 평가하기 위해 LC-MS에 의해 순도를 측정하였고, 89 %였다.

LC-MS: 516 (M+H)⁺, 514 (M-1)⁻

<실시예 46>

N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2-클로로-5-메톡시벤젠술폰아미드 × CF₃COOH

표제 화합물을 상기 실시예 45에 기재된 방법에 따라 2,4,5-트리클로로벤zen술포닐 클로라이드 대신에 2-클로로-5-메톡시페닐술포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다. 수율: 87 % (LC).

LC-MS: 476 (M+H)⁺, 474 (M-1)⁻

<실시예 47>

N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2,5-디브로모벤زن술폰아미드 × CF₃COOH

표제 화합물을 상기 실시예 45에 기재된 방법에 따라 2,4,5-트리클로로벤zen술포닐 클로라이드 대신에 2,5-디브로모페닐술포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다. 수율: 81 % (LC).

LC-MS: 570 (M+1)⁺, 568 (M-1)⁻

<실시예 48>

N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2,5-디클로로벤زن술폰아미드 × CF₃COOH

표제 화합물을 상기 실시예 45에 기재된 방법에 따라 2,4,5-트리클로로벤zen술포닐 클로라이드 대신에 2,5-디클로로페닐술포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다. 수율: 69 % (LC).

LC-MS: 480 (M+H)⁺, 478 (M-1)⁻

<실시예 49>

N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2-메톡시-5-메틸벤زن술폰아미드 × CF₃COOH

표제 화합물을 상기 실시예 45에 기재된 방법에 따라 2,4,5-트리클로로벤젠솔포닐 클로라이드 대신에 2-메톡시-5-메틸페닐솔포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다. 수율: 84 % (LC).

LC-MS: 456 ($M+H$)⁺

<실시예 50>

N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2,3,5,6-테트라메틸벤젠솔폰아미드 x CF₃COOH

표제 화합물을 상기 실시예 45에 기재된 방법에 따라 2,4,5-트리클로로벤zen솔포닐 클로라이드 대신에 2,3,5,6-테트라메틸페닐솔포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다. 수율: 84 % (LC).

LC-MS: 468 ($M+H$)⁺, 466 ($M-1$)⁻

<실시예 51>

N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-3,4-디메톡시벤젠솔폰아미드 x CF₃COOH

표제 화합물을 상기 실시예 45에 기재된 방법에 따라 2,4,5-트리클로로벤zen솔포닐 클로라이드 대신에 3,4-디메톡시페닐솔포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다. 수율: 88 % (LC).

LC-MS: 472 ($M+H$)⁺, 470 ($M-1$)⁻

<실시예 52>

N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-3-브로모벤젠솔폰아미드 x CF₃COOH

표제 화합물을 상기 실시예 45에 기재된 방법에 따라 2,4,5-트리클로로벤zen솔포닐 클로라이드 대신에 3-브로모페닐솔포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다. 수율: 80 % (LC).

LC-MS: 490 ($M+H$)⁺, 488 ($M-1$)⁻

<실시예 53>

N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-3,4-디브로모벤젠솔폰아미드 x CF₃COOH

표제 화합물을 상기 실시예 45에 기재된 방법에 따라 2,4,5-트리클로로벤zen솔포닐 클로라이드 대신에 3,4-디브로모페닐솔포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다. 수율: 75 % (LC).

LC-MS: 570 ($M+H$)⁺, 568 ($M-1$)⁻

<실시예 54>

N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2-클로로-4-플루오로벤젠솔폰아미드 x CF₃COOH

표제 화합물을 상기 실시예 45에 기재된 방법에 따라 2,4,5-트리클로로벤zen솔포닐 클로라이드 대신에 2-클로로-4-플루오로페닐솔포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다. 수율: 100 % (LC).

LC-MS: 465 ($M+H$)⁺, 463 ($M-1$)⁻

<실시예 55>

N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-5-브로모-2-메톡시벤젠솔폰아미드 x CF₃COOH

표제 화합물을 상기 실시예 45에 기재된 방법에 따라 2,4,5-트리클로로벤zen솔포닐 클로라이드 대신에 5-브로모-2-메톡시페닐솔포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다. 수율: 85 % (LC).

LC-MS: 520 ($M+H$)⁺

<실시예 56>

실시예 1 내지 55의 표제 화합물을 상기 시험 A 및(또는) B 및(또는) 시험 C에서 시험하였고, 이들은 0.3 μ M 미만의 IC₅₀ 값 및(또는) (적절하게는) Ki 값을 나타내는 것으로 관찰됐다.

<약어>

Ac = 아실

DCC = 디시클로헥실카르보디이미드

DMF = 디메틸포름아미드

EDC = 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드

Et = 에틸

Et₂O = 디에틸에테르

EtOAc = 에틸아세테이트

EtOH = 에탄올

h = 시간

HCl (g) = 염화수소 기체

HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피

HOAc = 아세트산

HOBt = N-히드록시벤조트리아졸

LC = 액체 크로마토그래피

Me = 메틸

MeOH = 메탄올

THF = 테트라하이드로푸란

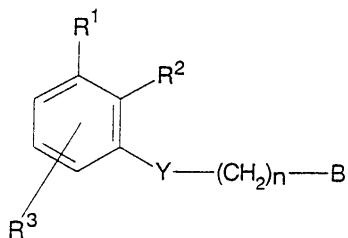
접두어 n, s, i 및 t는 노르말, 이소, 2급 및 3급을 의미한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

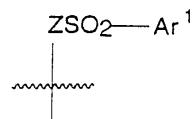
<화학식 I>



상기 식에서,

R¹ 및 R² 중 하나는 화학식 (Ia)의 구조적 잔기이고, 다른 하나는 R⁴이고;

<화학식 Ia>



Z는 0 또는 N(R⁵)이고;

R³는 OH, 할로, 시아노, 니트로, C(O)OR⁶, C₁₋₆알콕시 또는 C₁₋₆알킬 (여기서, C₁₋₆알콕시 또는 C₁₋₆알킬은 하나 이상의 할로 또는 히드록시기로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨) 또는 N(R⁷)R⁸ 중에서 선택된 하나 이상의 임의의 치환체이고;

R⁴는 H, OH, 할로, 시아노, 니트로, C(O)OR⁶, C₁₋₆알콕시 또는 C₁₋₆알킬 (여기서, C₁₋₆알콕시 또는 C₁₋₆알킬은 하나 이상의 할로 또는 히드록시기로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨) 또는 N(R⁷)R⁸이고;

Ar¹은 페닐, C₁₋₃ 알킬페닐, C₁₋₃ 알킬디페닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₁₋₃-알킬-C₃₋₇-시클로알킬, C₁₋₃-알킬-디-C₃₋₇-시클로알킬, 나프틸, C₁₋₃ 알킬나프틸, 티에닐, 이미다졸릴 또는 이속사졸릴이며, 이들 모두는 OH, 할로, 시아노, 니트로, C(O)OR⁶, C₁₋₆알콕시 또는 C₁₋₆알킬 (여기서, C₁₋₆알콕시 또는 C₁₋₆알킬은 하나 이상의 할로 또는 히드록시기로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨) 또는 N(R⁷)R⁸ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R⁵는 H, C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐 (여기서, C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐은 OH, 할로, 시아노, 니트로, C(O)OR⁹, C(O)N(R¹⁰)R¹¹, P(O)(R¹²)R¹³, P(O)(OR¹⁴)OR¹⁵, S(O)₂(R¹⁶)R¹⁷, S(O)₂N(R¹⁸)R¹⁹, C₁₋₆알콕시 또는 C₁₋₆알킬 (여기서, C₁₋₆알콕시 또는 C₁₋₆알킬은 하나 이상의 할로 또는 히드록시기로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨) 또는 N(R²⁰)R²¹ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨)이고;

Y는 0, S, S(O), S(O)₂ 또는 N(R²²)이고;

R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 H , OR^{23} , $C(O)R^{24}$, $OC(O)R^{25}$, $C(O)OR^{26}$, C_{1-4} 알킬 (여기서, C_{1-4} 알킬은 C_{1-4} 알킬, OR^{27} , $N(R^{28})R^{29}$, $C(O)OR^{30}C(O)N(R^{31})R^{32}$, $P(O)(R^{33})R^{34}$, $P(O)(OR^{35})OR^{36}$ 및 $S(O)_2N(R^{37})R^{38}$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨), $-(CH_2CH_2O-)_pR^{39}$ 이거나, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C_{4-7} 질소-함유 방향족 또는 비방향족 고리를 형성하며, 이 고리는 O , S 및 $N(R^{40})$ 중에서 선택된 추가의 해테로원자 또는 기를 함유할 수 있고, $C(O)R^{41}$, $C(O)OR^{42}$ 또는 $C(O)N(R^{43})R^{44}$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 추가로 치환될 수 있고;

R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} 및 R^{40} 은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬 (여기서, C_{1-6} 알킬은 $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{46}$ 또는 $C(O)N(R^{47})R^{48}$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고(되거나) 말단화됨)이고;

각 경우에 R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

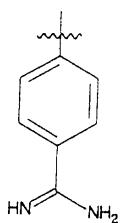
R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} 은 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

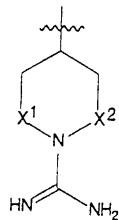
p 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

B는 화학식 (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 구조적 잔기

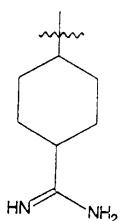
<화학식 Ib>



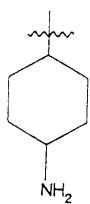
<화학식 Ic>



<화학식 Id>



<화학식 Ie>



(여기서, X^1 및 X^2 는 독립적으로 단일 결합 또는 CH_2 임)이다.

첨구항 2

제1항에 있어서, B가 화학식 (Ib), (Id), (Ie) 또는 (Ic)의 구조적 잔기 (여기서, X¹ 및 X²가 모두 CH₂임)인 경우, n이 2인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, n이 2인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 화학식 (Ia)의 구조적 잔기이고, R¹이 R⁴인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 0 또는 N(R⁵) (여기서, R⁵는 C(O)N(R¹⁰)R¹¹로 말단화된 C₁₋₆ 알킬임)인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R³가 존재하지 않거나 메틸, 클로로 또는 메톡시인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Ar¹이 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 0인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, B가 화학식 (Ib)의 구조적 잔기인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서,

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}벤젠슬폰아이드;

벤젠슬폰산-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸}페닐 에스테르;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2-클로로벤젠슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2-시아노벤젠슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2-플루오로벤zen슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2-(트리플루오로메톡시)-벤젠슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-4-플루오로벤zen슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2,5-디메틸벤zen슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-5-클로로티오펜-2-슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-1-메틸이미다졸-3-슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-3,5-디메틸이속사졸-4-슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}벤질슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-2,5-디클로로티오펜-3-슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐}-2-클로로벤zen슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-2-메틸페닐}벤zen슬폰아이드;

N-{5-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-4-메틸페닐}벤zen슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐}벤zen슬폰아이드;

N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}벤zen슬폰아이드;

N-(2-클로로페닐)슬포닐-3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르;

N-(2-클로로페닐)슬포닐-3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트아이드;

N-(2-클로로페닐)슬포닐-3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노아세트산;

N-(2-클로로페닐)슬포닐-2-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산, 에틸 에스테르;

2-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-N-(2-클로로페닐)술포닐-5-메틸페닐아미노}프로판아미드;
 N-(2-클로로페닐)술포닐-2-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산;
 N-(2-클로로페닐)술포닐-2-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}프로파노산, 메틸
 에스테르;
 N-(2-클로로페닐)술포닐-3-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}부타노산, 에틸 에
 스테르;
 3-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-N-(2-클로로페닐)술포닐-5-메틸페닐아미노}부탄아미드;
 N-(2-클로로페닐)술포닐-3-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}부타노산;
 N-(2-클로로페닐)술포닐-4-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}펜타노산, 에틸 에
 스테르;
 4-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-N-(2-클로로페닐)술포닐-5-메틸페닐아미노}펜탄아미드;
 N-(2-클로로페닐)술포닐-4-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}펜타노산;
 N-(2-클로로페닐)술포닐-5-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}헥사노산, 에틸 에
 스테르;
 5-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-N-(2-클로로페닐)술포닐-5-메틸페닐아미노}펜탄아미드;
 N-(2-클로로페닐)술포닐-5-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐아미노}헥사노산;
 N-페닐술포닐-3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐아미노아세트산, 에틸 에스테르;
 N-페닐술포닐-3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐아미노아세트산;
 N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-N-(2-히드록시에틸)벤젠솔폰아미드;
 N-{3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐}-N-(디메틸옥소포스피닐메틸)-벤젠솔폰아미드;
 2-클로로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메틸페닐 에스테르;
 벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]페닐 에스테르;
 2-클로로-4-플루오로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-클로로페닐 에스테르;
 2-클로로벤젠솔폰산, 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-메톡시페닐 에스테르;
 2-클로로벤zen솔폰산, 3-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에톡시]-5-에틸페닐 에스테르;
 N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}벤젠솔폰아미드;
 N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2,4,5-트리클로로벤젠솔폰아미드;
 N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2-클로로-5-메톡시벤젠솔폰아미드;
 N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2,5-디브로모벤젠솔폰아미드;
 N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2,5-디클로로벤젠솔폰아미드;
 N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2-메톡시-5-메틸벤젠솔폰아미드;
 N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2,3,5,6-테트라메틸벤젠솔폰아미드;
 N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-3,4-디메톡시벤젠솔폰아미드;
 N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-3-브로모벤젠솔폰아미드;
 N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-3,4-디브로모벤젠솔폰아미드;
 N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-2-클로로-4-플루오로벤젠솔폰아미드; 또는
 N-{2-[2-(4-아미노이미노메틸페닐)에틸티오]페닐}-5-브로모-2-메톡시벤젠솔폰아미드인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, R^1 이 화학식 (Ia)의 구조적 잔기이고, R^2 가 R^4 인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, Ar^1 이 임의로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R^5 가 $P(O)(OR^{14})OR^{15}$, $S(O)_2(R^{16})R^{17}$ 또는 $S(O)_2N(R^{18})R^{19}$ 로 치환되지 않은 화학식 (I)의 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, R¹⁰ 및(또는) R¹¹이 H 또는 비치환 C₁₋₄ 알킬인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, Y가 0, S 또는 N(R⁵)인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, B가 화학식 (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 구조적 잔기인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, R²가 화학식 (Ia)의 구조적 잔기이고, R¹이 R⁴인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, Ar¹이 임의로 치환된 페닐이 아닌 화학식 (I)의 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R⁵가 P(0)(OR¹⁴)OR¹⁵, S(0)₂(R¹⁶)R¹⁷ 또는 S(0)₂N(R¹⁸)R¹⁹로 치환된 화학식 (I)의 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, R¹⁰ 및(또는) R¹¹이 H 또는 비치환 C₁₋₄ 알킬이 아닌 화학식 (I)의 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, Y가 S(0) 또는 S(0)₂인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, B가 화학식 (Ie)의 구조적 잔기인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약제학적으로 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 약제학적 제제.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 트롬빈의 억제가 필요한 증상의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 혈전증의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 항응고제로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

트롬빈의 억제가 필요한 증상의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 활성 성분으로서의 용도.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 증상이 혈전증인 용도.

청구항 30

항응고제의 제조에 있어서, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 활성 성분으로서의 용도.

청구항 31

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 트롬빈의 억제가 필요한 증상으로 고생하거나 또는 이러한 상태로 되기 쉬운 사람에게 투여하는 것을 포함하는, 트롬빈의 억제가 필요한 상기 증상의 치료 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 증상이 헐전증인 방법.

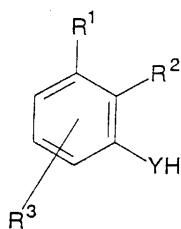
청구항 33

제31항에 있어서, 상기 증상이 헐액 및 조직에서의 응고향진증인 방법.

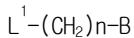
청구항 34

- (a) 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 단계;
- (b) 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물과 반응시키는 단계;
- (c) Y가 O 또는 S인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 (VI)의 화합물을 화학식 (VII)의 화합물과 반응시키는 단계;
- (d) B가 화학식 (Ib) 또는 (Id)의 구조적 잔기인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 (VIII)의 화합물을 암모니아 가스와 반응시키는 단계;
- (e) B가 화학식 (Ib) 또는 (Id)의 구조적 잔기인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 (IX)의 화합물을 환원시키는 단계;
- (f) B가 화학식 (Ib) 또는 (Id)의 구조적 잔기인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 (X)의 화합물을 염화암모늄과 반응시키는 단계;
- (g) Y가 S(0) 또는 S(0)₂인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, Y가 S인 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 산화시키는 단계;
- (h) Z가 N(R⁵)이고, R⁵가 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, Z가 NH인 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 화학식 (XI)의 화합물과 반응시키는 단계;
- (i) Z가 N(R⁵)이고, R⁵가 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐 (이들 기 모두는 C(0)N(R¹⁰)R¹¹로 치환되고(되거나) 말단화됨)인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, R⁵가 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐 (이들 기 모두는 C(0)OR⁹로 치환되고(되거나) 말단화되고, R⁹는 전술한 바와 같음)인 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 화학식 (XII)의 화합물과 반응시키는 단계;
- (j) Z가 N(R⁵)이고, R⁵가 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐 (이들 기 모두는 C(0)OH로 치환되고(되거나) 말단화됨)인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, R⁵가 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 C₁₋₃ 알킬페닐 (이들 기 모두는 C(0)OR⁹로 치환되고(되거나) 말단화되고, R⁹는 C₁₋₄ 알킬임)인 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 가수분해시키는 단계; 또는
- (k) Z가 N(R⁵)이고, R⁵가 (CH₂)₂C(0)OR⁹ (R⁹는 제1항에 정의한 바와 같음)인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해, R⁵가 H인 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 화학식 (XIII)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법.

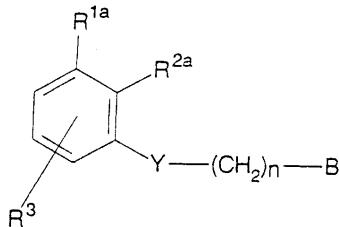
<화학식 II>



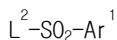
<화학식 III>



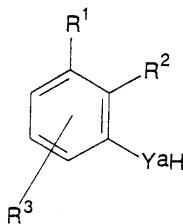
<화학식 IV>



<화학식 V>



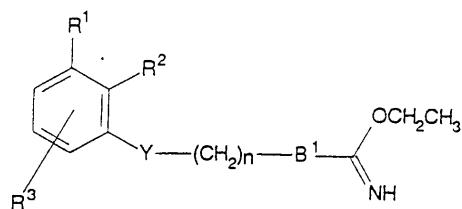
<화학식 VI>



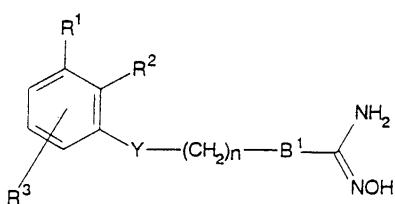
<화학식 VII>



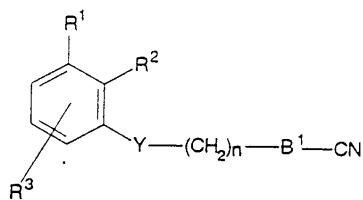
<화학식 VIII>



<화학식 IX>



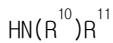
<화학식 X>



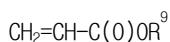
<화학식 XI>



<화학식 XII>



<화학식 XIII>



상기 식에서,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, Ar^1, Z, Y, n$ 및 B 는 제1항에 정의된 바와 같고;

L^1 및 L^2 는 적절한 이탈기이고;

R^{1a} 및 R^{2a} 중 하나는 ZH이고, 다른 하나는 R^4 이고;

R^{5a} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 페닐 또는 C_{1-3} 알킬페닐이고;

Y^a 는 0 또는 SO이고;

B¹는 1,4-페닐렌 또는 1,4-시클로헥실렌이다.