



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년11월03일

(11) 등록번호 10-1671868

(24) 등록일자 2016년10월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/36 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
C07D 207/42 (2006.01) *C07D 277/24* (2006.01)
C07D 333/22 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2011-7010429
- (22) 출원일자(국제) 2009년10월07일
 심사청구일자 2014년10월06일
- (85) 번역문제출일자 2011년05월06일
- (65) 공개번호 10-2011-0091664
- (43) 공개일자 2011년08월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2009/059852
- (87) 국제공개번호 WO 2010/042626
 국제공개일자 2010년04월15일
- (30) 우선권주장
 61/103,804 2008년10월08일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
 WO2006012642 A1

- (73) 특허권자
 엑셀리시스, 인코포레이티드
 미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 이스트 그랜드 애브뉴 210 (우: 94080)
 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤
 일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1
- (72) 발명자
 뉴스, 존
 미국 94506 캘리포니아 단빌 우드랜치 써클 16
 월리암스, 매튜
 미국 94402 캘리포니아 산 마테오 7 애브뉴 906
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인 남엔드남

전체 청구항 수 : 총 22 항

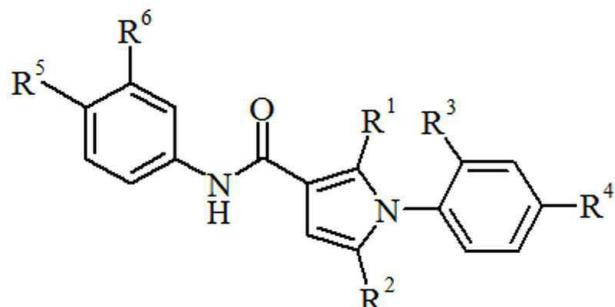
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 1-페닐파롤 화합물

(57) 요약

본 발명은 심혈관 질환의 예방 및/또는 치료용 화합물을 포함한다. 상기 화합물은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 N-산화물, 상기의 회전자장애이성질체, 또는 상기의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

[화학식 I]



상기 식에서, R¹는 C1-C3 알킬 그룹을 나타내고; R²는 히드록시-C1-C4 알킬 그룹 등을 나타내고; R³는 할로제노 그룹, 할로제노-C1-C3 알킬 그룹 등을 나타내고; R⁴는 수소 원자, 할로제노 그룹 등을 나타내고; R⁵는 설파모일 그룹 또는 C1-C3 알킬설파닐 그룹을 나타내고; R⁶는 수소 원자, 할로제노 그룹 등을 나타낸다.

(72) 발명자

모한, 라주

미국 92024 캘리포니아 엔시니타스 카미니토 리카
르도 3125

마틴, 리차드

미국 92130 캘리포니아 샌디에고 코르도베스 코베
4293

왕, 티에-린

미국 92129 캘리포니아 샌디에고 로안 로드 7746

츠루오카, 히로유키

일본 140-8710 도쿄 시나가와쿠 히로마치 1-2-58
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤

아오키, 카즈마사

일본 140-8710 도쿄 시나가와쿠 히로마치 1-2-58
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤

흔주미, 마사토시

일본 140-8710 도쿄 시나가와쿠 히로마치 1-2-58
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤

아소호, 유스케

일본 140-8710 도쿄 시나가와쿠 히로마치 1-2-58
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤

사이토, 게이지

일본 140-8710 도쿄 시나가와쿠 히로마치 1-2-58
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤

훔마, 츠요시

일본 140-8710 도쿄 시나가와쿠 히로마치 1-2-58
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤

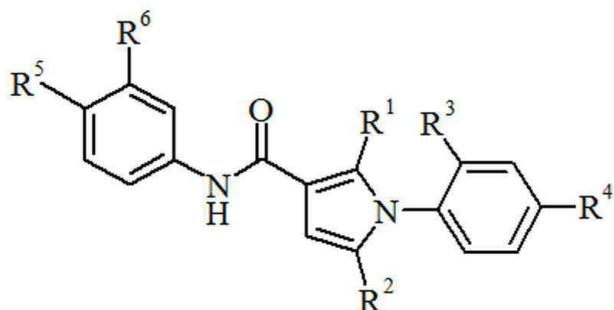
명세서

청구범위

청구항 1

미네랄코르티코이드 수용체 길항제인 화학식 I의 화합물; 이의 N-산화물; 이의 부분입체이성질체, 라세미 화합물(racemate), 또는 회전장애이성질체; 또는 이의 둘 이상의 부분입체이성질체 또는 둘 이상의 회전장애이성질체를 포함하는 혼합물로서 하나의 부분입체이성질체 또는 회전장애이성질체가 다른 부분입체이성질체 또는 회전장애이성질체보다 높은 농도로 존재하는 혼합물; 또는 상기 화합물들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

R¹는 C1-C3 알킬 그룹을 나타내고;

R²는 히드록시-C1-C4 알킬 그룹, 플루오로-C1-C4 알킬 그룹, 카바모일-C1-C2 알킬 그룹, N-모노(C1-C3 알킬)카바모일-C1-C2 알킬 그룹 또는 N,N-디(C1-C3 알킬)카바모일-C1-C2 알킬 그룹을 나타내고;

R³는 할로게노 그룹, C1-C3 알킬 그룹, C1-C3 알콕시 그룹, 할로게노-C1-C3 알킬 그룹, 할로게노-C1-C3 알콕시 그룹, 4-할로게노페닐 그룹 또는 4-할로게노페녹시 그룹을 나타내고;

R⁴는 수소 원자, 할로게노 그룹 또는 C1-C3 알킬 그룹을 나타내고;

R⁵는 설파모일 그룹 또는 C1-C3 알킬설파닐 그룹을 나타내고;

R⁶는 수소 원자, 할로게노 그룹, C1-C3 알킬 그룹 또는 C1-C3 알콕시 그룹을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹은 메틸 그룹 또는 에틸 그룹인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R¹은 메틸 그룹인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R²는 2-히드록시에틸 그룹, 2-히드록시프로필 그룹, 2-플루오로프로필 그룹 또는 2-플루오로에틸 그룹인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R²는 2-히드록시프로필 그룹인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R³은 메틸 그룹, 염소 원자, 할로게노메틸 그룹 또는 할로게노메톡시 그룹인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R³은 메틸 그룹, 염소 원자, 디플루오로메틸 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 디플루오로메톡시 그룹 또는 트리플루오로메톡시 그룹인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R³은 트리플루오로메틸 그룹, 디플루오로메톡시 그룹 또는 트리플루오로메톡시 그룹인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R⁴는 할로게노 그룹인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R⁴는 불소 원자인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R⁵는 세파모일 그룹 또는 메틸설포닐 그룹인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R⁵는 메틸설포닐 그룹인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R⁶은 수소 원자, 염소 원자 또는 메틸 그룹인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R⁶은 수소 원자인 화합물.

청구항 15

1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-(2-히드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

N-[4-(아미노설포닐)-3-메틸페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드;

1-[4-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-

3-카복사미드;

N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드;

1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-(4-클로로-4-플루오로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-(2,4-디클로로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-에틸-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-(2,4-디클로로페닐)-2-에틸-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-(2-플루오로에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

5-(2-플루오로에틸)-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-(2-플루오로에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2R)-2-플루오로프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-[4-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-[(2R)-2-플루오로프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드; 또는

1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드인 화합물;

또는 이의 N-산화물; 이의 부분입체이성질체, 라세미 화합물, 또는 회전장애이성질체; 또는 이의 둘 이상의 부분입체이성질체 또는 둘 이상의 회전장애이성질체를 포함하는 혼합물로서 하나의 부분입체이성질체 또는 회전장애이성질체가 다른 부분입체이성질체 또는 회전장애이성질체보다 높은 농도로 존재하는 혼합물; 또는 상기 화합물을 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드;

1-[4-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드;

1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드;

1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드;

1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드;

1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드; 또는

1-(2,4-디클로로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드인 화합물;

또는 이의 N-산화물; 이의 부분입체이성질체, 라세미 화합물, 또는 회전장애이성질체; 또는 이의 둘 이상의 부분입체이성질체 또는 둘 이상의 회전장애이성질체를 포함하는 혼합물로서 하나의 부분입체이성질체 또는 회전장애이성질체가 다른 부분입체이성질체 또는 회전장애이성질체보다 높은 농도로 존재하는 혼합물; 또는 상기 화합물들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제3항, 제15항 및 제16항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 회전장애이성질체로서, 상기 화합물의 회전장애이성질체들 중 다른 회전장애이성질체에 비해서 미네랄코르티코이드 수용체 길항제 활성에서 가장 낮은 IC₅₀의 농도를 갖는 회전장애이성질체.

청구항 18

제1항 내지 제3항, 제15항 및 제16항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물, 또는 이의 부분입체이성질체, 이의 회전장애이성질체, 또는 이의 둘 이상의 부분입체이성질체 또는 둘 이상의 회전장애이성질체를 포함하는 혼합물로서 하나의 부분입체이성질체 또는 회전장애이성질체가 다른 부분입체이성질체 또는 회전장애이성질체보다 높은 농도로 존재하는 혼합물, 또는 상기 화합물들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염; 및 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 고혈압, 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 울혈성 심부전, 신장병, 당뇨병성 신장병, 동맥경화증, 뇌경색, 섬유증, 원발성 알도스테론증 또는 부종을 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

제1항 내지 제3항, 제15항 및 제16항 중 어느 하나의 항의 화합물을 활성 성분으로서 포함하는, 고혈압, 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 울혈성 심부전, 신장병, 당뇨병성 신장병, 동맥경화증, 뇌경색, 섬유증, 원발성 알도스테론증 또는 부종의 예방 약물 또는 치료 약물.

청구항 21

제1항 내지 제3항, 제15항 및 제16항 중 어느 하나의 항의 화합물을 활성 성분으로서 포함하는, 신장병의 예방 약물 또는 치료 약물.

청구항 22

제1항 내지 제3항, 제15항 및 제16항 중 어느 하나의 항의 화합물을 활성 성분으로서 포함하는, 고혈압의 예방

약물 또는 치료 약물.

청구항 23

제1항 내지 제3항, 제15항 및 제16항 중 어느 하나의 항의 화합물을 활성 성분으로서 포함하는, 당뇨병성 신장 병의 예방 약물 또는 치료 약물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호참조

본원은 2008년 10월 8일에 제출된 미국 기출원 제61/103,804호의 출원일의 이익을 주장하며, 이는 본원에 전체가 참고로써 통합되어 있다.

본 발명은 1-페닐피롤 화합물, 이의 회전장애이성질체 (atropisomer), 및 예방 또는 치료 약물로서의 상기 화합물 및 탁월한 미네랄코티코이드 (mineralocorticoid) 수용체 길항 작용을 갖는 상기 화합물을 포함하는 고혈압, 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 울혈성 심부전, 당뇨병성 신장병을 포함하는 신장병, 동맥경화증, 뇌경색, 섬유증, 원발성 알도스테론증 부종을 위한 이들의 예방 또는 치료 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 미네랄코티코이드 수용체 (mineralocorticoid receptor, MR)(알도스테론 수용체)는 체내 전해질 균형 및 혈압을 조절하는 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 (예를 들어, Advances in Physiology Education, 26(1):8-20 (2002)), 스테로이드 구조를 갖는 스피로놀락톤 (spironolactone) 및 에플레레논 (eplerenone)과 같은 미네랄코티코이드 수용체 길항제가 고혈압 및 심부전을 치료하는데 유용한 것으로 알려져 있다(예를 들어, Clinical Science and molecular medicine. 3(Suppl), 329s-332s (1976); 및 Clinical Science and molecular medicine. 45(Suppl 1), 219s-224s (1973)).

[0005] 고혈압은 심혈관, 심장 및 신장 질환의 주 원인일 뿐만 아니라, 죽상동맥경화증, 심혈관 질환, 허혈성 심장 질환, 당뇨병, 당뇨병성 신장병, 만성 사구체신염 (chronic glomerulonephritis) 및 다낭신 질환 (polycystic kidney disease)과 같이 다른 기전에 의해 개시되는 질환의 진행에 대한 위험 인자이다 (J. Am. Soc. Nephrol., 14:2395-2401 (2003)).

[0006] 만성 심부전의 사례에서와 마찬가지로 신부전에서, ACE 억제제로 RAAS 캐스케이드 (cascade)를 방해하는 것이 신장 질환을 제한하는데 도움이 된다는 것이 많은 임상 실험을 통해 확립되었다 (Am. J. Kid. Dis., 37 (4): 677-688 (2001). 또한, 추가 연구들을 통해 알도스테론 길항제가 진행성 신장 질환에서 일반적으로 판찰되는 단백뇨 (proteinuria) 및 신장 손상을 줄여 ACE 억제제 단독에 비해 추가의 치료적 이점을 제공할 수 있음이 확립되었다 (고혈압., 31 :451-458 (1998)).

[0007] 그러나, 스피로놀락톤은 MR에 대한 낮은 선택도를 가지며, 부작용 여성에서의 생리불순 및 남성에서의 여성형 유방과 같은 부작용이 보고된다 (예, Circulation, 107, 2512-2518 (2003)). 반대로, 에플레레논(eplerenone)은 MR에 대항하여 비교적 약한 효과를 가지며 (예를 들어, Nature Reviews, 2, 177-178 (2003)), 따라서 고칼륨혈증을 유도하기 때문에, 신부전을 갖는 환자에서는 적합하지 않다.

[0008] 현재, 비-스테로이드성 골격을 갖는 미네랄코티코이드 수용체 길항제로서, 국제 공개 공보 WO 2006/012642에 기술된 피롤 유도체들이 알려져 있지만, 본 발명의 화학식 I로 표시되는 화합물의 회전장애이성질체는 알려져 있지 않다.

발명의 요약

[0010] 심혈관 질환을 위한 탁월한 예방 또는 치료 약물을 개발하고자 다양한 1-페닐피롤 화합물에 대해 폭넓게 연구한 결과, 본 발명자들은 화학식 I로 표시되는 화합물과 관련된 회전장애이성질체들이 존재한다는 것과, 특히 상기 회전장애이성질체들 중 하나가 다른 것에 비해 미네랄코티코이드 수용체 길항 작용 (시험관내 및 생체내) 및 약물 효능을 유지하는데 매우 효과적이라는 것을 발견하였다. 나아가, 하나의 회전장애이성질체가 탁월한 용해도, 경구 흡수율, 혈액 농도, 대사적 안정성 및 안전성 등을 가진다는 것과, 상기가 고혈압, 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 울혈성 심부전, 당뇨병성 신장병을 포함하는 신장병, 동맥경화증, 뇌경색, 섬유증, 원발성 알도스테론증, 심장 질환 또는 부종 (보다 바람직하게는 울혈성 심부전, 당뇨병성 신장병을 포함하는 신장병, 및 고혈압; 특히 바람직하게는 고혈압)의 예방 또는 치료를 위한 이들의 용도를 제공한다. 본 발명의 화합물은, 탁월한 미네랄코티코이드 수용체 길항제 활성을 갖는다. 바람직한 화합물/조성물은 동일한 구조의 다른 회전장애이성질체(들)에 비해 탁월한 미네랄코티코이드 수용체 길항제 활성을 갖는 본 발명의 화합물의 회전장애이성질체를 포함한다.

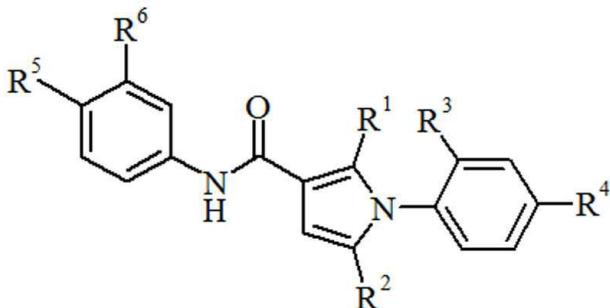
발명의 상세한 설명

[0012] 본 발명은 화학식 I로 표시되는 화합물 (이의 회전장애이성질체 포함), 이를 포함하는 약제학적 조성물 (예, 예방 또는 치료 약물 (특히 치료 약물)로서의 의약 포함) 및 고혈압, 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 울혈성 심부전, 당뇨병성 신장병을 포함하는 신장병, 동맥경화증, 뇌경색, 섬유증, 원발성 알도스테론증, 심장 질환 또는 부종 (보다 바람직하게는 울혈성 심부전, 당뇨병성 신장병을 포함하는 신장병, 및 고혈압; 특히 바람직하게는 고혈압)의 예방 또는 치료를 위한 이들의 용도를 제공한다. 본 발명의 화합물은, 탁월한 미네랄코티코이드 수용체 길항제 활성을 갖는다. 바람직한 화합물/조성물은 동일한 구조의 다른 회전장애이성질체(들)에 비해 탁월한 미네랄코티코이드 수용체 길항제 활성을 갖는 본 발명의 화합물의 회전장애이성질체를 포함한다.

[0013] 즉, 본 발명은 하기를 포함한다:

[0014] (1): 화학식 I의 화합물; 또는 이의 N-산화물; 이의 부분입체이성질체, 라세미 화합물, 또는 부분입체이성질체가 풍부한 화합물; 이의 회전장애이성질체, 회전장애이성질체들의 등량 혼합물(equal mixture), 또는 회전장애이성질체가 풍부한 화합물; 또는 상기 화합물들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염:

[0015] [화학식 I]



[0016]

[0017] 상기 식에서,

[0018] R¹는 C1-C3 알킬 그룹을 나타내고;

[0019] R²는 히드록시-C1-C4 알킬 그룹, 플루오로-C1-C4 알킬 그룹, 카바모일-C1-C2 알킬 그룹, N-모노(C1-C3 알킬)카바모일-C1-C2 알킬 그룹 또는 N,N-디(C1-C3 알킬)카바모일-C1-C2 알킬 그룹을 나타내고;

[0020] R³는 할로게노 그룹, C1-C3 알킬 그룹, C1-C3 알콕시 그룹, 할로게노-C1-C3 알킬 그룹, 할로게노-C1-C3 알콕시 그룹, 4-할로게노페닐 그룹 또는 4-할로게노페녹시 그룹을 나타내고;

[0021] R⁴는 수소 원자, 할로게노 그룹 또는 C1-C3 알킬 그룹을 나타내고;

[0022] R⁵는 설파모일 그룹 또는 C1-C3 알킬설파닐 그룹을 나타내고;

[0023] R⁶는 수소 원자, 할로게노 그룹, C1-C3 알킬 그룹 또는 C1-C3 알콕시 그룹을 나타낸다.

[0024] 또한, 본 발명은 하기를 포함한다:

[0025] (2): R¹은 메틸 그룹 또는 에틸 그룹이고; R²은 메틸 그룹 또는 에틸 그룹인, 상기 (1)에 따른 화합물;

[0026] (3): R³은 메틸 그룹인, 상기 (1)에 따른 화합물;

[0027] (4): R⁴는 2-히드록시에틸 그룹, 2-히드록시프로필 그룹, 2-플루오로프로필 그룹 또는 2-플루오로에틸 그룹인, 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 따른 화합물;

[0028] (5): R⁵는 2-히드록시프로필 그룹인, 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 따른 화합물;

[0029] (6): R⁶은 메틸 그룹, 염소 원자, 할로게노메틸 그룹 또는 할로게노메톡시 그룹인, 상기 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 따른 화합물;

[0030] (7): R¹은 메틸 그룹, 염소 원자, 디플루오로메틸 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 디플루오로메톡시 그룹 또는 트리플루오로메톡시 그룹인, 상기 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 따른 화합물;

[0031] (8): R³은 트리플루오로메틸 그룹, 디플루오로메톡시 그룹 또는 트리플루오로메톡시 그룹인, 상기 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 따른 화합물;

[0032] (9): R⁴는 할로게노 그룹인, 상기 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 따른 화합물;

[0033] (10): R⁵는 불소 원자인, 상기 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 따른 화합물;

- [0034] (11): R⁵는 철파모일 그룹 또는 메틸설포닐 그룹인, 상기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 따른 화합물;
- [0035] (12): R⁵은 메틸설포닐 그룹인, 상기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 따른 화합물;
- [0036] (13): R⁶은 수소 원자, 염소 원자 또는 메틸 그룹인, 상기 (1) 내지 (12) 중 어느 하나에 따른 화합물; 및
- [0037] (14): R⁶은 수소 원자인, 상기 (1) 내지 (12) 중 어느 하나에 따른 화합물.
- [0038] 또한, 본 발명은 하기를 포함한다:
- [0039] (15): 하기 화합물:
- [0040] 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-(2-히드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0041] 1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0042] 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0043] 1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0044] 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0045] N-[4-(아미노설포닐)-3-메틸페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0046] 1-[4-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0047] N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0048] 1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0049] 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0050] 1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0051] 1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0052] 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-2-에틸-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0053] 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0054] 1-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0055] 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0056] 1-(2,4-디클로로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0057] 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-에틸-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

- [0058] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-에틸-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0059] 1-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-(2-플루오로에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0060] 5-(2-플루오로에틸)-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0061] 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-(2-플루오로에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0062] 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2R)-2-플루오로프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0063] 1-[4-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-[(2R)-2-플루오로프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드; 또는
- [0064] 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0065] 또는 이의 N-산화물; 이의 부분입체이성질체, 라세미 화합물, 또는 부분입체이성질체가 풍부한 화합물; 이의 회전장애이성질체, 회전장애이성질체들의 등량 혼합물, 또는 회전장애이성질체가 풍부한 화합물; 또는 상기 화합물들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염.
- [0066] 또한, 본 발명은 하기를 포함한다:
- [0067] (16): 하기 화합물:
- [0068] 1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0069] 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0070] 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0071] 1-[4-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0072] 1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0073] 1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0074] 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0075] 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드; 또는
- [0076] 1-(2,4-디클로로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0077] 또는 이의 N-산화물; 이의 부분입체이성질체, 라세미 화합물, 또는 부분입체이성질체가 풍부한 화합물; 이의 회전장애이성질체, 회전장애이성질체들의 등량 혼합물, 또는 회전장애이성질체가 풍부한 화합물; 또는 상기 화합물들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염.
- [0078] 또한, 본 발명은 하기를 포함한다:
- [0079] (17): 상기 (1) 내지 (16) 중 어느 하나에 따른 화합물의 다른 회전장애이성질체(들)에 비해서 더 강력한 미네랄코르티코이드(mineralocorticoid) 수용체 길항제 활성을 보여주는, 상기 화합물의 회전장애이성질체.
- [0080] 또한, 본 발명은 하기를 포함한다:
- [0081] (18): 상기 (1) 내지 (17) 중 어느 하나에 따른 화합물을 활성 성분으로서 포함하는 의약.

- [0082] (19): 상기 (1) 내지 (17) 중 어느 하나에 따른 화합물을 활성 성분으로서 포함하는, 심혈관 질환의 예방 약물 또는 치료 약물.
- [0083] (20): 상기 (1) 내지 (17) 중 어느 하나에 따른 화합물을 활성 성분으로서 포함하는, 고혈압, 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 울혈성 심부전, 당뇨병성 신장병을 포함하는 신장병, 동맥경화증, 뇌경색, 섬유증, 원발성 알도스테론증 또는 부종의 예방 약물 또는 치료 약물.
- [0084] (21): 상기 (1) 내지 (17) 중 어느 하나에 따른 화합물을 활성 성분으로서 포함하는, 신장병의 예방 약물 또는 치료 약물.
- [0085] (22): 상기 (1) 내지 (17) 중 어느 하나에 따른 화합물을 활성 성분으로서 포함하는, 고혈압의 예방 약물 또는 치료 약물.
- [0086] (23): 상기 (1) 내지 (17) 중 어느 하나에 따른 화합물을 활성 성분으로서 포함하는, 당뇨병성 신장병의 예방 약물 또는 치료 약물.
- [0087] 또한, 본 발명은 하기를 포함한다:
- [0088] (24): 상기 (1) 내지 (17) 중 어느 하나에 따른 화합물 및 약리학적으로/약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.
- [0089] 본 발명의 1-페닐피롤 화합물의 회전장애이성질체들 중 하나는 다른 것에 비해 강력한 미네랄코르티코이드 수용체 길항제 활성을 갖기 때문에, 이는 고혈압, 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 울혈성 심부전, 당뇨병성 신장병을 포함하는 신장병, 동맥경화증, 뇌경색, 섬유증, 원발성 알도스테론증, 심장 질환 또는 부종, 보다 바람직하게는 울혈성 심부전, 당뇨병성 신장병을 포함하는 신장병, 고혈압 등, 특히 바람직하게는 고혈압, 및 특히 바람직하게는 당뇨병성 신장병의 예방 또는 치료 약물(특히 치료 약물)로서 유용하다.
- [0090] 본 발명의 화학식 I로 표시되는 화합물의 회전장애이성질체들은 탁월한 미네랄코르티코이드 수용체 길항제 활성을 가지며, 높은 경구 흡수율, 혈장 농도 수준, 및 긴 혈액 내 반감기를 나타내며, 탁월한 약리 활성을 나타내었다. 또한, 본 발명의 화학식 I로 표시되는 화합물의 상기 회전장애이성질체들은 체내 분포, 혈액 내 체류 등과 같은 우수한 내부 동역학/약동학을 가지며, 신장 및 간과 같은 기관에 대하여 낮은 독성을 갖는다. 나아가, 본 발명의 화학식 I로 표시되는 화합물의 회전장애이성질체들은 극히 안정한데, 예를 들어 실온에서 7일간 메탄올 중에 그리고 60°C에서 4시간 동안 아세토니트릴-프탈산 완충액 중에 둔 이후에도 라세미화가 전혀 관찰되지 않았다.
- [0091] 그러므로, 본 발명의 화학식 I로 표시되는 화합물의 회전장애이성질체는, 예를 들어 의약으로서 유용하며, 특히 다양한 심혈관 질환(바람직하게는, 고혈압, 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 울혈성 심부전, 당뇨병성 신장병을 포함하는 신장병, 동맥경화증, 뇌경색, 섬유증, 원발성 알도스테론증, 심장 질환 또는 부종)을 예방하거나 치료하기 위한 의약으로서 특히 유용하다.
- [0092] 정의
- [0093] (1) "할로게노 그룹"은 플루오로 그룹, 클로로 그룹 또는 브로모 그룹, 및 바람직하게는 플루오로 그룹 또는 클로로 그룹이다.
- [0094] (2) "C1-C4 알킬 그룹"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 곧은 또는 분지된 알킬 그룹, 예컨대 메틸 그룹, 에틸 그룹, n-프로필 그룹, 이소프로필 그룹, n-부틸 그룹, 이소부틸 그룹 및 tert-부틸 그룹, 바람직하게는 메틸 그룹 및 에틸 그룹, 및 특히 바람직하게는 메틸 그룹이다.
- [0095] (3) "C1-C3 알콕시 그룹"은 "C1-C3 알킬 그룹"로부터 구조화된 C1-C3 알킬옥시 그룹이고, 예를 들어, 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는 곧은 또는 분지된 알콕시 그룹, 예컨대 메톡시 그룹, 에톡시 그룹, n-프로포кси 그룹 및 이소프로포ksi 그룹을 나타내고, 바람직하게는 메톡시 그룹을 나타낸다.
- [0096] (4) "히드록시 C1-C4 알킬 그룹"은 상기 "C1-C4 알킬 그룹"가 하나의 히드록시 그룹으로 치환된 그룹이고, 이 그룹은 예를 들어, 2-히드록시에틸 그룹, 2-히드록시-1-메틸에틸 그룹, 2-히드록시프로필 그룹, 3-히드록시프로필 그룹 및 3-히드록시부틸 그룹, 바람직하게는 2-히드록시에틸 그룹 및 2-히드록시프로필 그룹, 및 더욱 바람직하게는 2-히드록시프로필 그룹.
- [0097] (5) "할로게노-C1-C3 알킬 그룹"은 상기 "C1-C3 알킬 그룹"가 1 내지 5개의 동일 또는 상이한 할로게노 그룹을

치환된 그룹이고, 이 그룹은 예를 들어, 플루오로메틸 그룹, 디플루오로메틸 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 클로로디플루오로메틸 그룹, 2-플루오로에틸 그룹, 2-플루오로-1-메틸에틸 그룹, 2,2,2-트리플루오로에틸 그룹, 웬타플루오로에틸 그룹 및 3-플루오로프로필 그룹, 바람직하게는 디플루오로메틸 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 2-플루오로에틸 그룹, 2-플루오로프로필 그룹 및 2-플루오로-1-메틸에틸 그룹 등을 포함한다.

[0098] (6) "할로개노-C1-C3 알콕시 그룹"은 1 내지 5개의 동일 또는 상이한 할로개노 그룹으로 치환된 그룹이고, 이 그룹은 예를 들어, 플루오로메톡시 그룹, 디플루오로메톡시 그룹, 트리플루오로메톡시 그룹, 2-플루오로에톡시 그룹, 1,1-디플루오로에톡시 그룹, 웬타플루오로에톡시 그룹 및 3-플루오로프로포록시 그룹, 바람직하게는 디플루오로메톡시 그룹, 트리플루오로메톡시 그룹 등을 포함한다.

[0099] (7) "카바모일-C1-C2 알킬 그룹"은 메틸 그룹 또는 에틸 그룹이 하나의 카바모일 그룹으로 치환된 그룹이고, 이 그룹은 예를 들어, 카바모일메틸 그룹, 2-카바모일에틸 그룹 및 1-카바모일에틸 그룹, 바람직하게는 카바모일메틸 그룹을 포함한다.

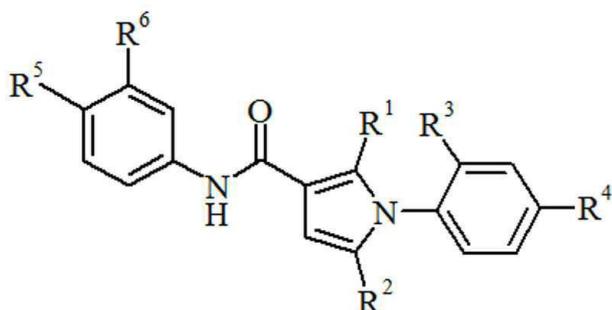
[0100] (8) "N-모노(C1-C3 알킬)카바모일-C1-C2 알킬 그룹"은 상기 "카바모일-C1-C2 알킬 그룹"의 카바모일 그룹의 질소 원자가 하나의 C1-C3 알킬 그룹으로 치환된 그룹이고, 이 그룹은 예를 들어, (N-메틸카바모일)메틸 그룹 및 (N-에틸카바모일)메틸 그룹을 포함한다.

[0101] (9) "N,N-디(C1-C3 알킬)카바모일-C1-C2 알킬 그룹"은 상기 "카바모일-C1-C2 알킬 그룹"의 카바모일 그룹의 질소 원자가 2개의 동일 또는 상이한 C1-C3 알킬 그룹으로 치환된 그룹이고, 이 그룹은 예를 들어, (N,N-디메틸카바모일)메틸 그룹 및 (N-에틸-N-메틸카바모일)메틸 그룹을 포함한다.

[0102] 이하, 본 발명은 더 상세히 설명된다.

[0103] 화학식 I에서의 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 설명될 것이다.

[0104] [화학식 I]



[0105]

[0106] 화학식 I에서의 R¹은 하기를 나타낸다:

[0107] (a) C1-C3 알킬;

[0108] (b) 메틸 또는 에틸; 또는

[0109] (c) 메틸.

[0110] 화학식 I에서의 R²은 하기를 나타낸다:

[0111] (a) 히드록시-C1-C4 알킬, 플루오로-C1-C4 알킬, 카바모일-C1-C2 알킬, N-모노(C1-C3 알킬)카바모일-C1-C2 알킬 또는 N,N-디(C1-C3 알킬)카바모일-C1-C2 알킬;

[0112] (b) 히드록시-C1-C4 알킬 또는 플루오로-C1-C4 알킬 그룹;

[0113] (c) 2-히드록시에틸 또는 2-히드록시프로필;

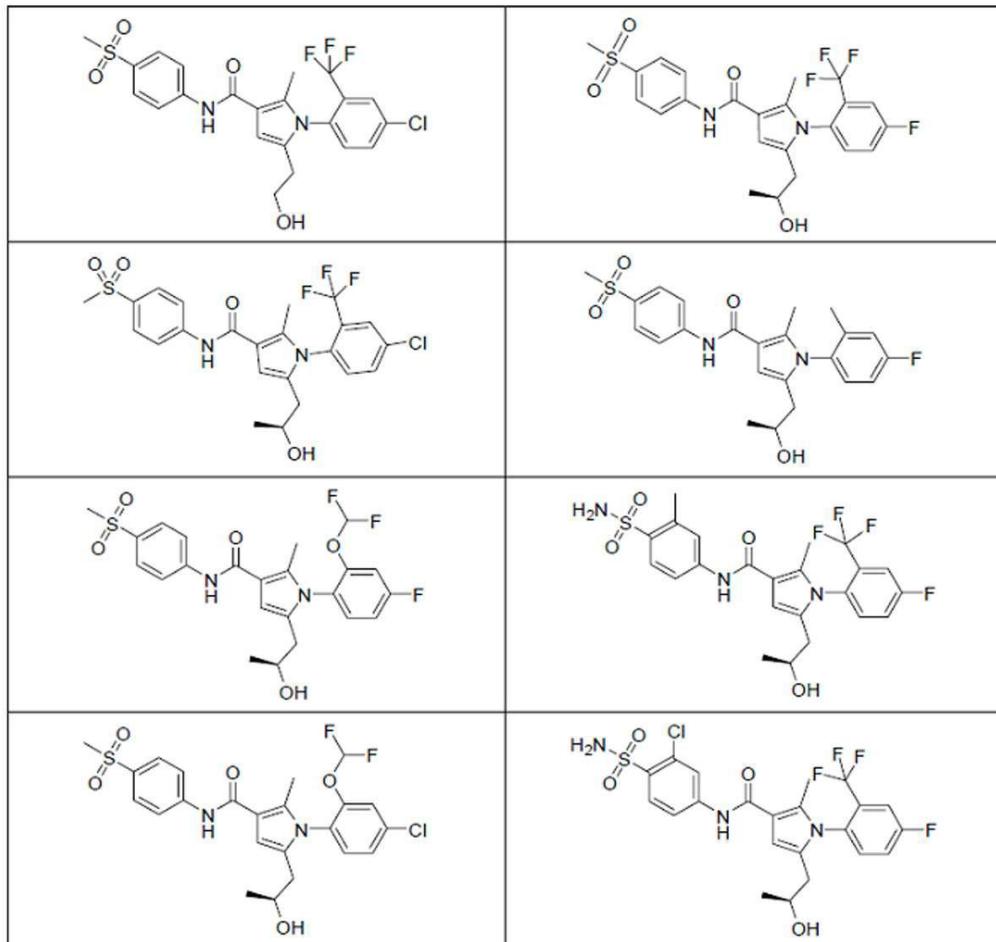
[0114] (d) 2-히드록시프로필; 또는

[0115] (e) 2-플루오로에틸 또는 2-플루오로프로필.

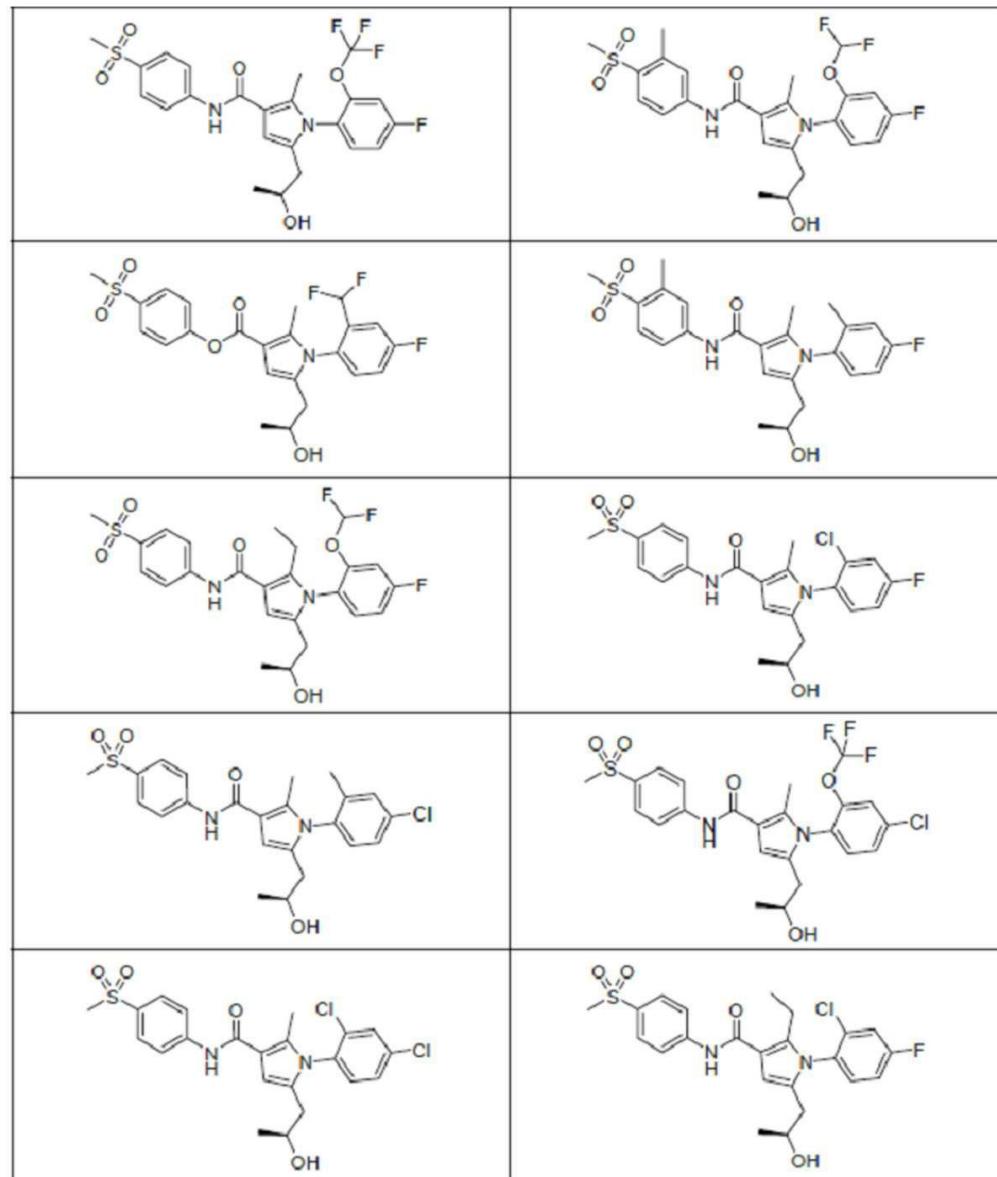
[0116] 화학식 I에서의 R³은 하기를 나타낸다:

- [0117] (a) 할로게노, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, 할로게노-C1-C3 알킬, 할로게노-C1-C3 알콕시, 할로게노-C1-C3 알킬, 할로게노-C1-C3 알콕시, 4-할로게노페닐, 또는 4-할로게노페녹시;
- [0118] (b) 할로게노 그룹으로서, 클로로 그룹이 바람직하고; C1-C3 알킬 그룹로서, 메틸 그룹이 바람직하고; C1-C3 알콕시 그룹으로서, 메톡시 그룹이 바람직하고; 할로게노-C1-C3 알킬 그룹으로서, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸 그룹이 바람직하고; 할로게노-C1-C3 알콕시 그룹으로서, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시 그룹이 바람직하고; 4-할로게노페닐 그룹으로서, 4-플루오로페닐, 및 4-클로로페닐 그룹이 바람직하고; 또는 4-할로게노페녹시 그룹으로서, 4-플루오로페녹시 그룹이 바람직하고;
- [0119] (b) 클로로, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 또는 트리플루오로메톡시; 또는
- [0120] (c) 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 또는 트리플루오로메톡시.
- [0121] 화학식 I에서의 R⁴은 하기를 나타낸다:
- [0122] (a) 수소, 할로게노, 또는 C1-C3 알킬;
- [0123] (b) 할로게노; 또는
- [0124] (c) 플루오로.
- [0125] 화학식 I에서의 R⁵은 하기를 나타낸다:
- [0126] (a) 설파모일 또는 C1-C3 알킬 설포닐;
- [0127] (b) 설파모일 또는 메틸설포닐; 또는
- [0128] (c) 메틸설포닐.
- [0129] 화학식 I에서의 R⁶은 하기를 나타낸다:
- [0130] (a) 수소, 할로게노, C1-C3 알킬, 또는 C1-C3 알콕시;
- [0131] (b) 수소, 클로로, 또는 메틸; 또는
- [0132] (c) 수소 원자.
- [0133] 상기 치환기들 각각의 모든 정의의 결합이 고려된다.
- [0134] 화학식 I로 표시되는 바람직한 화합물은 하기를 포함한다: 하기 중의 하나의, (a) 라세미 혼합물, 부분입체이성질체, 및 부분입체이성질체가 풍부한 화합물, (b) 회전장애이성질체, 회전장애이성질체들의 등량 혼합물, 및 회전장애이성질체가 풍부한 화합물 (바람직하게는 회전장애이성질체는 다른 회전장애이성질체보다 더 강력한 미네랄코르티코이드 수용체 길항제 활성을 갖는다), 및 (c) 임의의 상기의 약제학적으로 허용가능한 염:
- [0135] 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-(2-히드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드;
- [0136] 1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드;
- [0137] 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드;
- [0138] 1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드;
- [0139] 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드;
- [0140] N-[4-(아미노설포닐)-3-메틸페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드;
- [0141] 1-[4-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드;

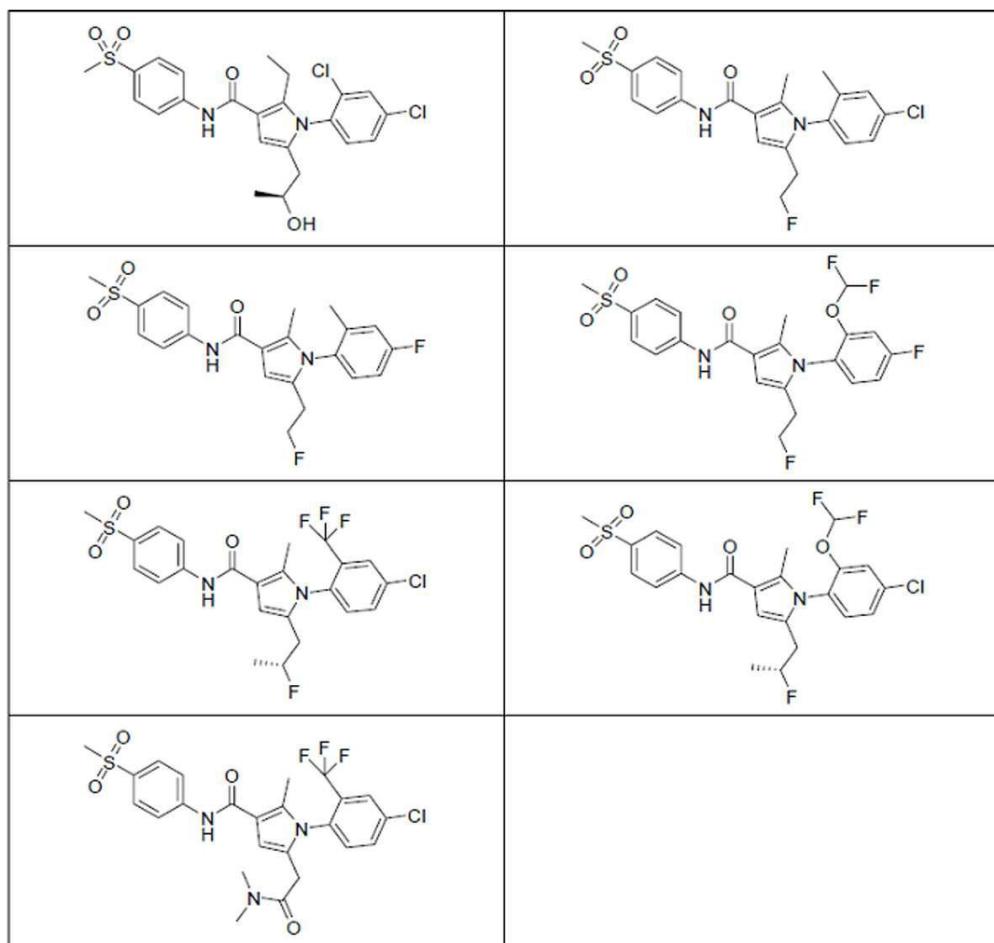
- [0142] N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0143] 1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0144] 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0145] 1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0146] 1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0147] 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-2-에틸-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0148] 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0149] 1-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0150] 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0151] 1-(2,4-디클로로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0152] 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-에틸-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0153] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-에틸-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0154] 1-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-(2-플루오로에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0155] 5-(2-플루오로에틸)-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0156] 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-(2-플루오로에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0157] 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2R)-2-플루오로프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0158] 1-[4-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-[(2R)-2-플루오로프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0159] 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0160] 이의 N-산화물, 또는 임의의 상기의 약제학적으로 허용가능한 염.
- [0161] 화학식 I로 표시되는 바람직한 화합물은 하기를 포함한다: 하기(표 1) 중의 하나의, (a) 라세미 혼합물, 부분입체이성질체, 및 부분입체이성질체가 풍부한 화합물, (b) 회전장애이성질체, 회전장애이성질체들의 등량 혼합물, 및 회전장애이성질체가 풍부한 화합물 (바람직하게는 회전장애이성질체는 다른 회전장애이성질체보다 더 강력한 미네랄코르티코이드 수용체 길항제 활성을 갖는다), 및 (c) 임의의 상기의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 N-산화물, 또는 임의의 상기의 약제학적으로 허용가능한 염:
- [0162] [표 1]



[0163]



[0164]



[0165]

화학식 I로 표시되는 바람직한 화합물은 하기를 포함한다: 하기 화합물 중의 하나의, (a) 라세미 혼합물, 부분 입체이성질체, 및 부분입체이성질체가 풍부한 화합물, (b) 회전장애이성질체, 회전장애이성질체들의 등량 혼합물, 및 회전장애이성질체가 풍부한 화합물 (바람직하게는 회전장애이성질체는 다른 회전장애이성질체보다 더 강력한 미네랄코르티코이드 수용체 길항제 활성을 갖는다), 및 (c) 임의의 상기의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 N-산화물, 또는 임의의 상기의 약제학적으로 허용가능한 염:

[0166]

1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

[0168]

1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

[0169]

1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

[0170]

1-[4-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

[0171]

1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

[0172]

1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

[0173]

1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

[0174]

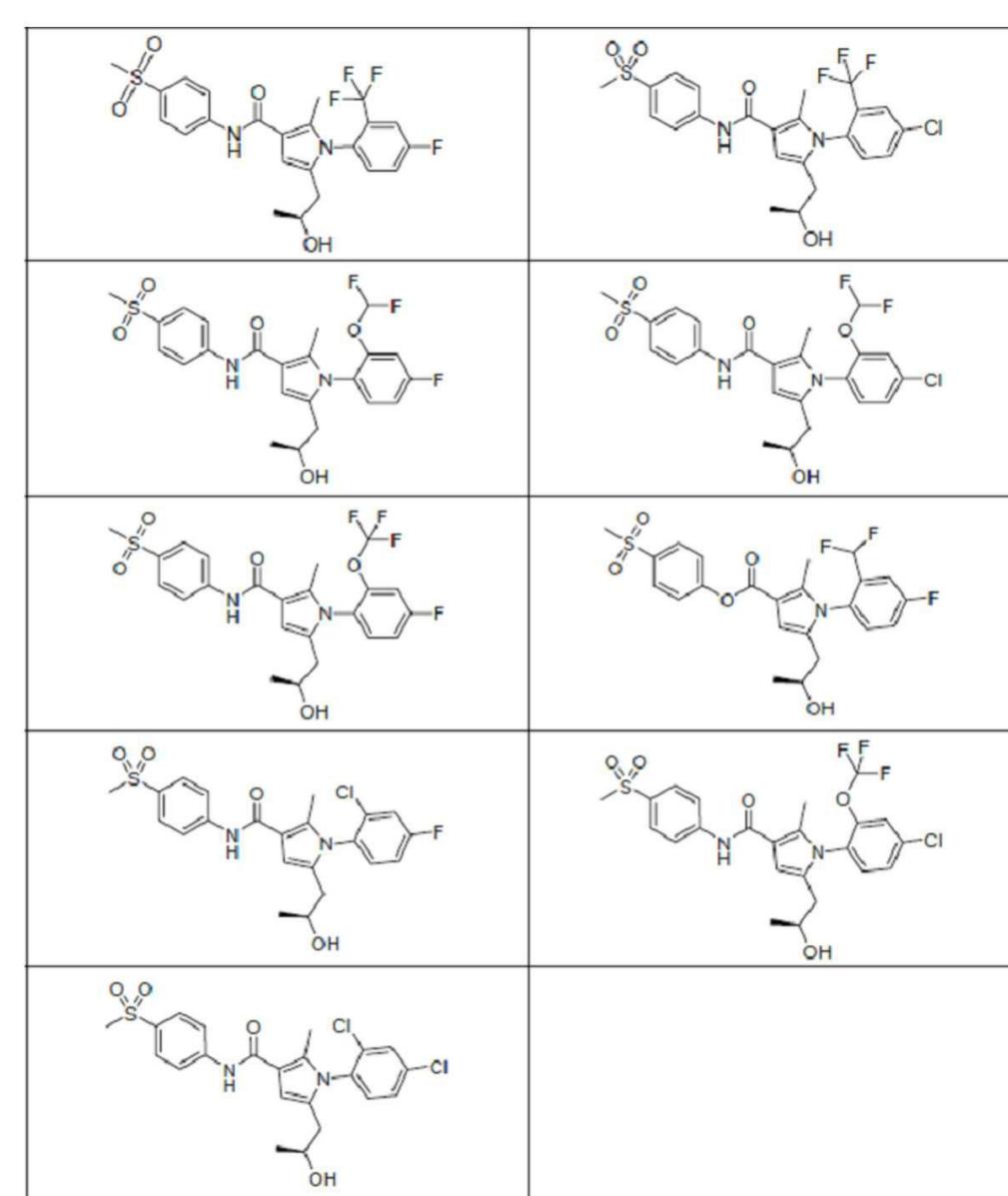
1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드;

[0175] 1-(2,4-디클로로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드;

[0176] 이의 N-산화물, 또는 임의의 상기의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0177] 화학식 I로 표시되는 바람직한 화합물은 하기를 포함한다: 하기(표 2) 중의 하나의, (a) 라세미 혼합물, 부분입체이성질체, 및 부분입체이성질체가 풍부한 화합물, (b) 회전장애이성질체, 회전장애이성질체들의 등량 혼합물, 및 회전장애이성질체가 풍부한 화합물 (바람직하게는 회전장애이성질체는 다른 회전장애이성질체보다 더 강력한 미네랄코르티코이드 수용체 길항제 활성을 갖는다), 및 (c) 임의의 상기의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 N-산화물, 또는 임의의 상기의 약제학적으로 허용가능한 염:

[0178]



[0179]

[0180] 여기서, 본 명세서의 "울혈성 심부전"은 "만성 심부전" 및 "CHF (만성 심장부전)"을 포함한다.

[0181] 본 명세서의 "섬유증"의 구체적인 예는 심장내막 섬유증, 맥관 섬유증, 신장 섬유증 및 간 섬유증을 포함한다.

[0182] 본 명세서의 "심장 질환"이란 혀혈성 심장 질환, 심장부전, 심장 수축기 기능이상, 심장 확장 기능장애, 심근 괴사, 폐정맥 울혈, 심방세동, 심근경색, 심근 섬유증 또는 만성 심장부전을 의미한다.

[0183] 본 명세서의 "신질환" 또는 "신장 질환" 또는 "신장병"은 당뇨병성 신장병, 만성 사구체신염, 다낭성 신장, 비(non)당뇨병성 신장병 및 만성 신장 질환을 포함한다.

[0184]

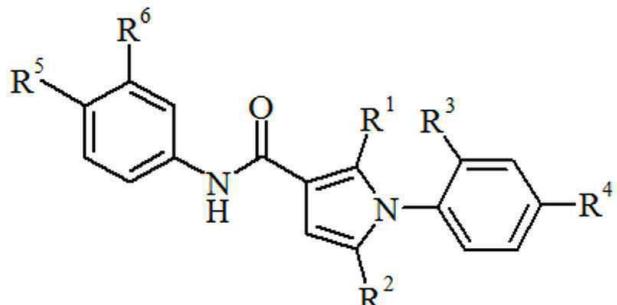
이하, 본 발명의 화학식 I로 표시되는 화합물의 제조 공정이 설명될 것이다.

[0185]

본 발명의 화학식 I의 화합물을 하기 [반응식 1]에 보여진 방법으로 제조될 수 있다.

[0186]

[화학식 I]



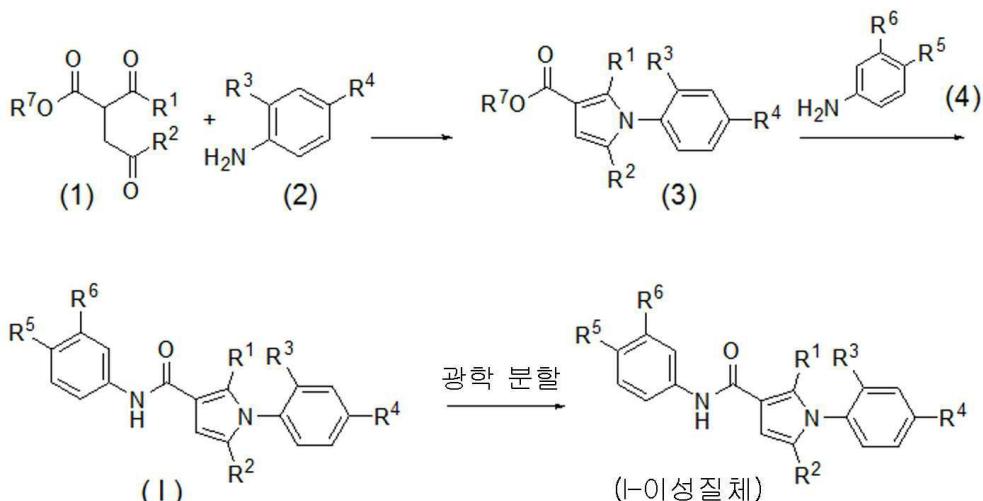
[0187]

[0188]

화학식 I의 화합물은 디케톤 유도체 (1) 및 아닐린 유도체 또는 이의 염의 고리화 반응에 의해 피롤 카복실산 에스테르 유도체 (3)를 제조하고, 그 다음, 피롤 카복실산 에스테르 유도체 (3)를 아닐린 유도체 (4)와 축합시켜서 제조될 수 있다. 그와 같은 제조 동안에, 화합물이 비대칭 원자로부터 유래하는 이성질체를 갖는 경우에, 축 비대칭 등, 단일 이성질체인 (I-이성질체)는 필요에 따라 광학 분할을 수행하여 얻을 수 있다.

[0189]

[반응식 1]



[0190]

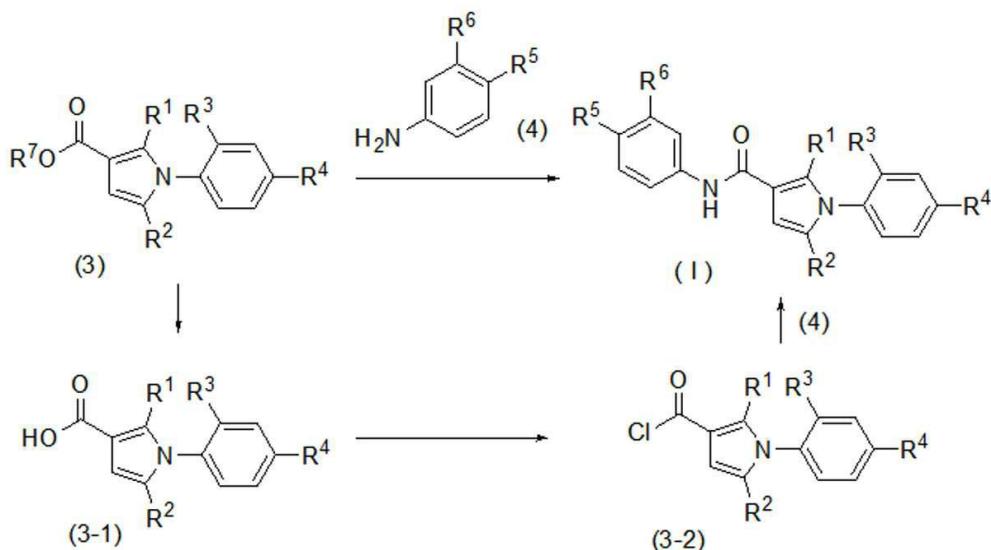
(여기에서, R⁷는 C1-C4 알킬 그룹 또는 아릴 그룹을 나타내고; R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 상기에 정의된 것과 동일한 것을 나타낸다).

[0192]

디케톤 유도체 (1) 및 아닐린 유도체 (2) 또는 이의 염의 고리화 반응에서, 산성 조건 하에서 수행된 고리화 방법, 예컨대 특허 문헌 (WO 2006/012642)에 기재된 것이 사용될 수 있다. 산 측면로서, 무기 산, 예컨대 염산, 황산, 나트륨 바이설레이트 등, 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 토실산 및 캄포르설론산이 사용될 수 있다. 또한, 하기 방법에 기재된 루이스(Lewis) 산, 예컨대 스칸듐 (III) 트리플레이트 및 주석 (II) 클로라이드가 또한 사용될 수 있다. Chen, J. et al [Tetrahedron Lett., 47, 5358-5387 (2006)]. 바람직하게는, 아세트산, 토실산 또는 스칸듐 (III) 트리플레이트이다. 반응 용매에 대해, 반응은 또한 용매의 부재에서 수행될 수 있고, 한편, 할로게노탄화수소 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드, 탄화수소 용매, 예컨대 틀루엔, 에테르 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 또는 극성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 등이 사용될 수 있다. 바람직하게는, 용매의 부재 또는 틀루엔 등에서 수행된다. 반응 온도로서, 범위 0°C 내지 용매의 비점, 바람직하게는 실온 내지 용매의 비점이다. 반응 시간으로서, 통상 약 0.5 내지 약 24시간이다.

[0193]

[반응식 1A]



[0194]

[0195]

(여기에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 상기에 정의된 것과 동일한 것을 나타낸다).

[0196]

화학식 I의 화합물의 제조에서, 특히 문현 (WO 2006/012642)에 기재된 방법이 피롤카복실산 에스테르 유도체 (3)과 아닐린 유도체 (4)와의 아미드 형성 반응으로서 사용될 수 있다.

[0197]

즉, [반응식 1A]에 있는 바와 같이 피롤카복실산 에스테르 유도체 (3) 및 아닐린 유도체 (4)로부터 에스테르-아미드 교환 반응에 의해 화학식 I의 화합물을 직접 제조할 때, 트리알킬 암루미늄, n-부틸 리튬, 칼륨 t-부톡시드 등이 시약으로서 사용될 수 있고, 트리메틸 암루미늄이 바람직하게 언급될 수 있다. 반응의 용매로서, 탄화수소 용매, 예컨대 톨루엔, 벤젠 및 헥산, 에테르 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란, 또는 극성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 등이 사용될 수 있다. 바람직하게는, 톨루엔 및 테트라하이드로푸란이 언급될 수 있다. 반응 온도로서, 범위 0°C 내지 용매의 비점, 바람직하게는 범위 실온 내지 용매의 비점이다. 반응 시간으로서, 통상 약 0.5 내지 약 24시간이다.

[0198]

또한, 화학식 I의 화합물은 피롤카복실산 에스테르 유도체 (3)의 알칼리 가수분해 처리로부터 얻은 피롤카복실산 (3-1)을 산 클로라이드 (3-2)로 전환하고, 그 다음, 산 클로라이드 (3-2)와 아닐린 (4)와의 축합 반응을 수행하여 제조될 수 있다. 피롤카복실산 (3-1)을 산 클로라이드 (3-2)로 전환시키는 방법으로서, 공지된 제조 공정이 사용될 수 있다. 축합제로서, 특히 문현 (WO 2006/012642)에 기재된 것이 사용될 수 있다. 축합 반응의 용매로서, 할로게노탄화수소 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드, 탄화수소 용매, 예컨대 톨루엔, 및 에테르 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란이 바람직하다. 반응 온도로서, 범위 -20°C 내지 용매의 비점이고, 바람직하게는 범위 실온 내지 용매의 비점이다. 축합 반응에서, 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민이 사용될 수 있다. 반응 시간은 통상 약 2 내지 약 24시간이다.

[0199]

화학식 I의 화합물은 입체장애에 기인하는, 치환기 및 치환된 피롤 고리로서 R^3 그룹을 갖는 페닐 그룹을 연결하는 결합의 회전의 제한으로부터 일어나는 축 비대칭으로부터 유래하는 2개의 회전장애이성질체를 갖는다. 회전장애이성질체의 광학 분할 방법에 관해서, 직접 분할은 키랄 칼럼을 사용하는 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다. 키랄 칼럼으로서, 예를 들어 하기를 언급할 수 있다: CHIRALPAK AD-H, AS-H, CHIRALCEL OJ-RH (DAICEL) 등.

[0200]

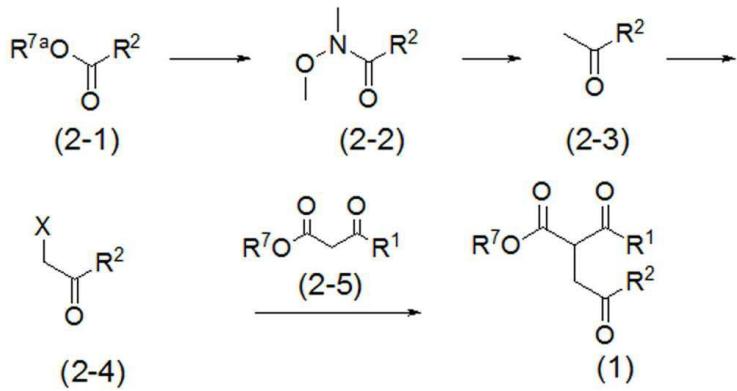
이하, [반응식 1]에 사용된 화합물인 디케톤 유도체 (1), 아닐린 유도체 (2), 및 피롤 카복실산 에스테르 유도체 (3) 및 이들의 중간체의 제조 방법이 기재될 것이다.

[0201]

[반응식 1]에 사용된 디케톤 (1)은 하기 방법으로 제조되리 수 있다

[0202]

[반응식 2]



[0203]

[0204] (여기에서, R^7 및 R^{7a} 는 서로 동일 또는 상이하고, C1-C4 알킬 그룹 또는 아릴 그룹을 나타내고; X는 할로게노 그룹을 나타내고; R^1 및 R^2 은 상기에 정의된 것과 동일한 것을 나타낸다).

[0205]

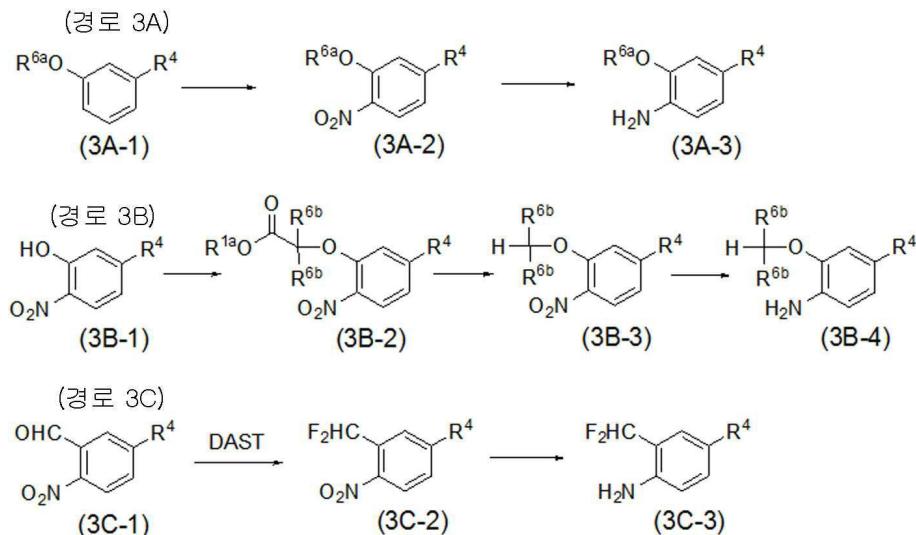
디케톤 (1)은 에스테르 (2-1)로부터, Weinreb et. al [Tetrahedron Lett., 22, 3815 (1981), J., Am. Chem. Soc., 112, 2998 (1990), J. Org. Chem., 56, 2911 (1991)]의 방법으로 N-메톡시아미드 (2-2)을 제조하고, 그 다음, 그리냐드(Grignard) 시약, 알킬 리튬 등과 반응시켜 메틸케톤 (2-3)을 얻고, 할로겐화제로 할로게노메틸케톤 (2-4)를 계속해서 제조하고, 및 그 다음, 할로게노메틸케톤 (2-4) 및 β -케토에스테르 (2-5)의 알킬화 반응을 수행하여 제조될 수 있다. 할로겐화제로서, N-브로모모숙신이미드, N-클로로모숙신이미드, 브롬, 염소 등이 사용될 수 있고, 브롬이 바람직하다 상기 알킬화 반응의 반응 용매로서, 알콜 용매, 예컨대 에탄올 및 메탄올, 에테르 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란, 또는 극성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드가 사용될 수 있고, 에탄올 및 메탄올이 바람직하다. 또한, 본 알킬화 반응에 대해, 염기의 존재에서 수행되는 것이 바람직하고, 그 염기는 바람직하게는 나트륨 에톡시드, 나트륨 메톡시드, 및 나트륨 히드라이드이다.

[0206]

[반응식 1]에 사용된 아닐린 유도체 (2)는 시판되는 제품이고, 또는 하기 [반응식 3]에 보여진 각 경로로 제조될 수 있다.

[0207]

[반응식 3]



[0208]

[0209] (여기에서, R^{6a} 는 C1-C3 알킬 그룹 또는 할로개노-C1-C3 알킬 그룹을 나타내고; R^{6b} 는 할로개노 그룹을 나타내고; R^7 는 C1-C4 알킬 그룹 또는 아릴 그룹을 나타내고; R^4 는 상기 기재된 동일한 것을 나타낸다).

[0210]

[반응식 3]의 (경로 3A)에 보여진 바와 같이, 아닐린 유도체인 화합물 (3A-3)은 화합물 (3A-1)을 공지된 방법으로 질소화시키고, 그 다음 촉매 환원시켜서 제조될 수 있다. 촉매 환원에 사용된 촉매로서, 팔라듐-탄소, 백금옥사이드, 또는 팔라듐 히드록시드가 언급될 수 있고, 팔라듐-탄소 또는 팔라듐 히드록시드가 바람직하다. 촉매 환원용 반응 용매로서, 알콜 용매, 예컨대 에탄올 및 메탄올, 에테르 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란이 언급될 수 있고, 에탄올 또는 메탄올이 바람직하다. 수소 압력으로서, 범위 정상 압력 내지 10 Mpa, 및 정상 압력 내지

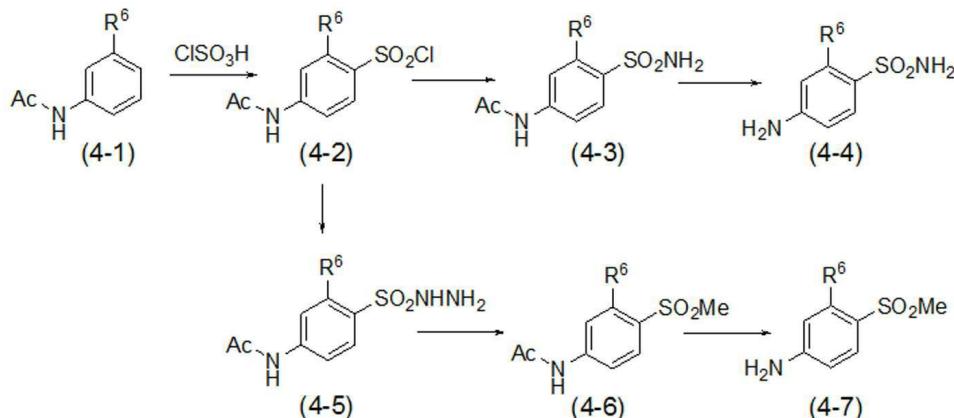
1.5 MPa이 바람직하다. 촉매 환원용 반응 온도로서, 범위 0 내지 100°C에서, 및 바람직하게는 범위 20 내지 60 °C이다. 반응 시간으로서, 통상 약 3 내지 약 24시간이다.

[0211] [반응식 3]의 (경로 3B)에 보여진 바와 같이, 아닐린 유도체인 화합물 (3B-4)는 특허 문현 (WO 1996/23754)에 기재된 방법으로 화합물 (3B-1)의 알킬화 및 탈카복실화를 수행하여 화합물 (3B-3)을 얻고, 그 다음, 화합물 (3B-3)의 촉매 환원을 수행하여 제조될 수 있다. 알킬화제로서, α -할로아세트산 에스테르가 사용될 수 있고, 바람직하게는, 브로모아세트산 에틸 에스테르, 브로모아세트산 메틸 에스테르, 클로로디플루오로아세트산 메틸 에스테르가 언급될 수 있다. 촉매 환원에서, (경로 3A)의 아닐린 (3A-3)에 기재된 촉매, 반응 용매 및 반응 조건은 일치되게 적용될 수 있다.

[0212] [반응식 3]의 (경로 3C)에 보여진 바와 같이, 아닐린 유도체인 화합물 (3C-3)은 벤즈알데히드 (3C-1) 및 플루오르화제로 디플루오로메틸 유도체 (3C-2)을 제조하고, 그 다음 디플루오로메틸 유도체 (3C-2)의 니트로 그룹의 촉매 환원을 수행하여 제조될 수 있다. 플루오르화제로서, 디메틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (DAST), 비스(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트리플루오라이드 (BAST) 등이 사용될 수 있고, DAST가 바람직하다. 촉매 환원에서, (경로 3A)의 아닐린 (3A-3)에 기재된 촉매, 반응 용매 및 반응 조건은 일치되게 적용될 수 있다.

[0213] [반응식 1]에 사용된 아닐린 유도체 (4)는 시판되는 제품이고, 또는 하기 [반응식 4]에 보여진 방법으로 제조될 수 있다.

[0214] [반응식 4]



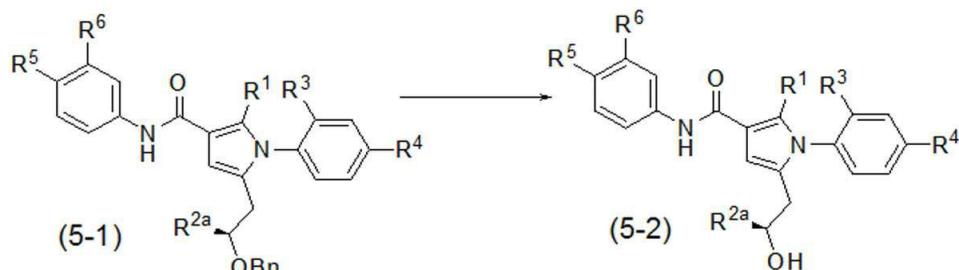
[0215]

[0216] (여기에서, Ac는 아세틸 그룹을 나타내고; R⁶는 상기 기재된 동일한 것을 나타낸다).

[0217] 설폰아미드 유도체 (4-4)는 특허 문현 (WO 2006/012642)의 반응식 23에 기재된 방법에 따라 화합물 (4-1)로부터 제조될 수 있다. 또한, 알킬설포닐아닐린 유도체인 화합물 (4-7)은 Ballini, R. et al [Tetrahedron, 45, 6791 (1989)]에 기재된 방법에 따라, 화합물 (4-5) 및 화합물 (4-6)을 통해 클로로설포닐 유도체인 화합물 (4-2)로부터 제조될 수 있다.

[0218] 화학식 I의 유도체인 [반응식 1]의 화합물 (5-1)은, 필요에 따라 탈보호 반응을 수행하여 알콜 유도체 (5-2)로 전환될 수 있다.

[0219] [반응식 5]



[0220]

[0221] (여기에서, Bn은 벤질 그룹을 나타내고; R^{2a}는 수소 원자 또는 C1-C2 알킬 그룹을 나타내고; R¹, R³, R⁴, R⁵ 및

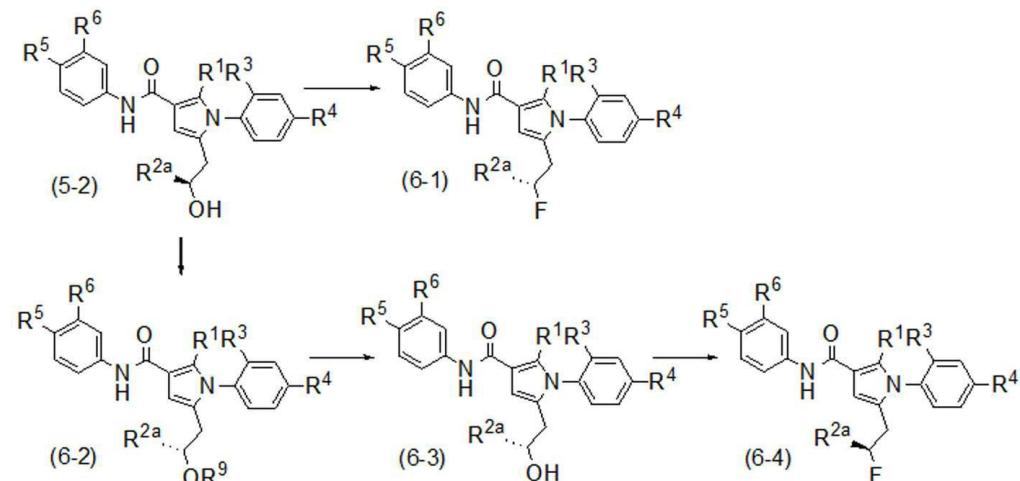
R^6 은 상기에 정의된 것과 동일한 것을 나타낸다).

보호 알콜 유도체인 화합물 (5-1)을 위해 사용된 보호 그룹으로서, 보호 알콜이 사용될 때 보호 그룹이 통상 사용되고, 벤질 그룹이 바람직하게는 언급될 수 있다. 또한, 보호 그룹의 선택, 및 보호 그룹의 도입 및 분해의 조건에 관해서, Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999)와 같은 리뷰 북에 기재된 문헌이 참조될 수 있다.

벤질 그룹의 탈보호에 대해, 벤질 그룹을 위한 일반적인 탈보호 조건이 사용될 수 있고, 바람직하게는 촉매 환원, 산 처리, 및 보론 트리브로마이드이다. 촉매로서, 촉매 환원에 사용된 반응 용매 및 반응 조건, [반응식 3]의 상기 (경로 3A)에 기재된 촉매, 반응 용매 및 반응 조건이 일치되게 적용될 수 있다. 산 처리에 사용된 산으로서, 산, 예컨대 염산, 황산, 트리플루오로메탄설폰산이 사용될 수 있고, 바람직하게는 트리플루오로메탄설폰산이다. 반응 용매로서, 반응은 또한 용매의 부재에서 수행될 수 있고, 한편, 할로제노탄화수소 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드, 탄화수소 용매, 예컨대 톨루엔, 에테르 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 등이 사용될 수 있고, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드이다. 반응 온도로서, 범위 0°C 내지 용매의 비점이고, 바람직하게는 범위 실온 내지 용매의 비점이다. 반응 시간으로서, 통상 약 0.5 내지 약 24시간이다. 보론 트리브로마이드와의 반응의 경우에, 할로제노탄화수소 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드가 반응 용매로서 바람직하다. 반응 온도로서, 범위 -70°C 내지 실온이고, 바람직하게는 -40°C 내지 실온이다. 반응 시간으로서, 통상 약 0.5 내지 약 24시간이다.

[반응식 6]은 R^2 로서 플루오로-C1-C4 알킬 그룹을 갖는 화학식 I의 화합물의 제조 공정을 보여준다.

[반응식 6]



(여기에서 $R^1, R^{2a}, R^3, R^4, R^5$ 및 R^6 은 상기에 정의된 것과 동일한 것을 나타낸다.)

비대칭 탄소를 갖는 플루오로알킬페롤 유도체인 화합물 (6-1)은 알콜 유도체인 화합물 (5-2)의 플루오르화에 의해 제조될 수 있다. 또한, 화합물 (6-1)의 입체이성질체인 화합물 (6-4)는 화합물 (5-2)의 미츠노부(Mitsunobu) 반응을 통해 제조될 수 있다.

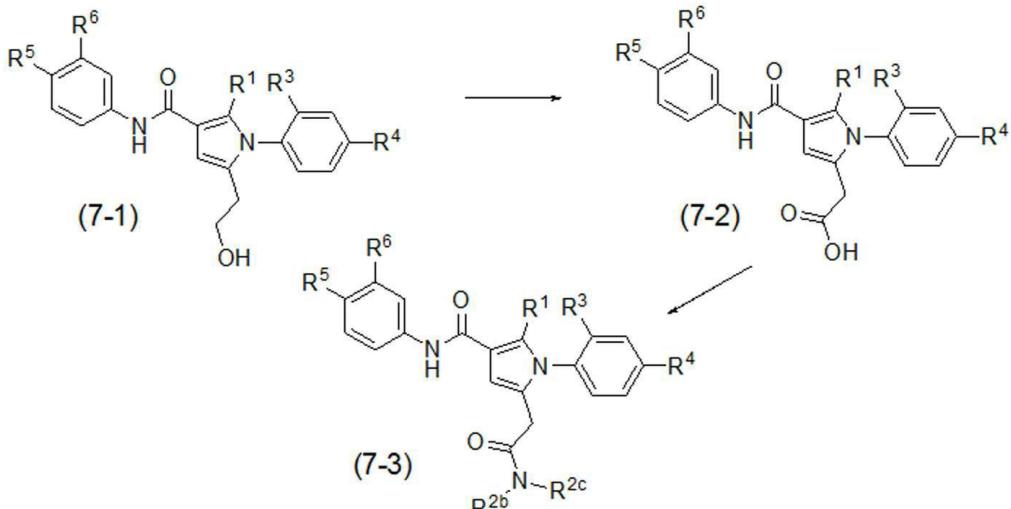
플루오르화제로서, 디메틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (DAST) 및 비스(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트리플루오라이드 (BAST)이 바람직하다.

미츠노부(Mitsunobu) 반응에서, 트리알킬포스핀, 트리아릴포스핀 및 아조디카복실산 에스테르의 조합, 또는 츠노다(Tsunoda) 시약 등이 사용될 수 있고, 바람직하게는 트리페닐포스핀 및 디이소프로필 아조디카복실레이트의 조합이다. 그와 같은 경우에, 사용된 카복실산은 바람직하게는 4-니트로벤조산 등이다. 반응 용매로서, 에테르 용매, 예컨대 테트라하이드로푸탄이 바람직하다.

[반응식 7]은 R^2 로서 카바모일-C1-C2 알킬 그룹을 갖는 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 보여준다.

[0232]

[반응식 7]



[0233]

[0234] (여기에서, R^{2b} 및 R^{2c} 는 서로 동일 또는 상이하고, 수소 원자 또는 C1-C3 알킬 그룹을 나타내고; R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^6 은 상기에 정의된 것과 동일한 것을 나타낸다).

[0235]

카바모일-C1-C2 알킬 유도체인 화합물 (7-3)은 화합물 (7-1)의 산화로 카복실산 유도체인 화합물 (7-2)를 얹고, 및 그 다음, 아민 또는 이의 염과의 축합을 수행하여 제조될 수 있다. 산화 반응으로서, 알콜 유도체로부터 카복실산을 제조하기 위한 공지된 1단계 또는 2단계 산화 반응이 사용될 수 있다. 바람직하게는, 카복실산이 낫트륨 디수소포스페이트, 2-메틸-2-부텐 및 아염소산나트륨에 의해 제조되고, 그 후 데스마틴(Dess-Martin) 산화에 의해 알데히드 유도체를 제조하는 방법 [J. Am. Chem. Soc. 100, 300 (1978), J. Am. Chem. Soc. 101, 5294 (1979)]이 언급될 수 있다.

[0236]

축합 반응에서, 일반적인 아미드 형성 반응에 사용된 축합 제제가 사용될 수 있고, 1-(3-디메틸-아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 히드로클로라이드 염 (수용성 카보디이미드) 및 1-히드록시벤조트리아졸 모노히드레이트의 결합이 바람직하다.

[0237]

본 발명에서 회전장애이성질체들은 구속된 문자내 회전으로 인한, 축 또는 면 키랄성 (chirality)에 기초한 구조 이성질체들이다. 본 발명의 화학식 I을 갖는 화합물은 입체 장애로 인해 R³ 그룹을 치환체로 갖는 폐닐 그룹과 치환된 피를 고리를 연결하는 결합의 회전 제한으로 인한 축 비대칭으로부터 기인하는 두 가지 회전장애이성질체들을 갖는다. 본 발명의 회전장애이성질체들과 관련하여, 화학식 I을 갖는 화합물 또는 화학식 I의 화합물이 비대칭 탄소 등으로 인한 이성질체들을 갖는 경우, 상기는 그러한 이성질체 화합물 각각에 대해 존재하는 한쌍의 회전장애이성질체들 중 어느 하나를 의미한다. 탁월한 약리/약동학적 활성, 안정성, 내부 통역학, 안전성 등을 갖는 회전장애이성질체는 의약이 선호하는 바와 같은 바람직한 특성을 갖는다.

[0238]

여기에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 대해 존재하는 회전장애이성질체들 중에서, 우수하거나 바람직한 약리 및/또는 약동학적 활성, 안정성, 내부 동역학, 안전성 등을 갖는 회전장애이성질체를 포함하며, 상기는 의약으로서 바람직한 특성을 갖는다. 하지만, 본 발명은 또한 주요 성분으로서 바람직한 특성을 갖는 회전장애이성질체가 풍부한 화합물/조성물을 포함하거나, 또한 그러한 바람직한 특성이 입증되는 한, 임의의 비율로 다른 회전장애이성질체를 갖는 혼합물을 포함한다. 우수하고/하거나 바람직한 특성을 갖는 회전장애이성질체가 풍부한 화합물/조성물에서, 상기 특성을 갖는 회전장애이성질체는 다른 회전장애이성질체보다 더 높은 농도로 존재한다. 바람직하게는, 상기의 바람직한 회전장애이성질체는 동일한 구조의 회전장애이성질체들을 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 초과 포함한다. 바람직한 구체예에서, 상기 바람직한 회전장애이성질체 이외의 다른 구조의 회전장애이성질체들은 감지할 수 없다.

[0239]

상기 언급된 방법에 의해 생성되는 회전장애이성질체의 분리 및 정제 방법은, 예를 들어 크로마토그래피를 포함하나, 상기 방법에 제한되지는 않는다. 이하, 크로마토그래피를 이용한 일반적인 광학 분할을 보다 상세하게 설명한다.

[0240]

크로마토그래피를 이용한 광학 분할에서, 당과 같이 유도체와 결합된 비대칭 원소를 포함하는 고정상이 담체로

사용되는 경우, 크로마토그래피의 유지 시간 (retention time)이 차별화되어 분할이 이뤄진다. 이 특성을 이용함으로써, 키랄 컬럼을 이용한 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 직접 분할이 수행될 수 있다. 키랄 컬럼은, 예를 들어 CHIRALPAK AD-H, CHIRALCEL OJ-RH (DAICEL) 등을 포함한다.

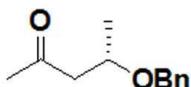
- [0241] 본 발명의 회전장애이성질체가 의약으로 사용되는 경우, 앞서 언급한 화학식 I을 갖는 화합물의 회전장애이성질체는 그 자체 (회전장애이성질체가 풍부한 조성물)로 투여되거나, 상기 (회전장애이성질체가 풍부한 화합물/조성물)는 약리학적으로 허용가능한 적절한 부형제, 희석제 등과 혼합되어, 정제, 캡슐, 과립, 분말, 시럽 등으로 경구 투여되거나, 주사제, 좌제, 접착성 조제물 또는 외용 조제물로 비경구 투여될 수 있다.
- [0242] 이러한 약제학적 약물은 부형제, 윤활제, 결합제, 봉해제, 유화제, 안정화제, 조정제 (corrective) 및 희석제와 같은 첨가제를 사용하여 공지된 방법을 통해 생성된다.
- [0243] 본 발명은 또한 시험관내 및 생체내 모두에서 미네랄코르티코이드 수용체 활성을 억제하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 미네랄코르티코이드 수용체를 유효 억제량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 상기 수용체는 세포 내에 존재한다. 바람직하게는, 상기 세포는 동물 체내, 바람직하게는 인체 내에 존재한다. 상기 방법은, 임의의 치료 효과에도 불구하고, 시험관내 및 생체내 생물학적 과정에서의 미네랄코르티코이드 수용체의 역할을 연구하는데 유용하다.
- [0244] 본 발명은 또한 미네랄코르티코이드 수용체 매개 상태 또는 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 포함한다. 상기 상태 또는 질환은, 예를 들어 고혈압, 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 울혈성 심부전, 당뇨병성 신장병을 포함하는 신장병, 동맥경화증, 뇌경색, 섬유증, 원발성 알도스테론증 및 부종을 포함한다. 상기 예방 및/또는 치료 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 (단독 또는 약제학적 조성물로)을 동물 (바람직하게는 인간)에게 투여하는 것을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "치료"는 예방 뿐만 아니라 일시적인 처방 모두를 포함한다.
- [0245] 투여량은 증상, 연령 등에 따라 달라지고, 성인 인간을 위한 경구 투여의 경우 용량은 하한선으로서 투여량 당 0.02 mg/kg (바람직하게는 0.1 mg/kg)부터 상한선으로서 투여량 당 100 mg/kg (바람직하게는 10 mg/kg)까지이며, 비경구 투여의 경우 용량은 하한선으로서 투여량 당 0.002 mg/kg (바람직하게는 0.01 mg/kg)부터 상한선으로서 투여량 당 10 mg/kg (바람직하게는 1 mg/kg)까지이며, 상기 투여량은 증상에 따라 하루에 1회부터 6회까지 투여될 수 있다.
- [0246] 바람직한 약리 및/또는 약동학적 활성을 갖는 본 발명의 화합물의 회전장애이성질체는 본원에 기술되고/되거나 당해 기술분야의 숙련자에게 알려진 방법을 이용하여 일상적으로 결정되고 확인될 수 있다.
- [0247] 본원에 언급된 모든 문헌 (특허 및 비특허)은 본원에 참고로 통합되어 있다.

실시예

- [0249] 이하, 본 발명을 비교예, 실시예 및 시험예를 참고로 상세하게 설명하지만, 본 발명이 이들에 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "참조" 및 "비교"는 상호교환적으로 사용된다.
- [0250] 실시예에서 기호 "NMR" 및 "MS"는 각각 "핵자기공명" 및 "질량 분석기"를 의미한다. 크로마토그래피를 이용한 분리 및 정제 부분에 기술된 용출 용매의 비율은 달리 언급하지 않는 한 부피비를 지칭한다. "NMR"은 달리 언급하지 않는 한 ¹H-NMR을 의미하며, 괄호의 내용은 측정용 용매를 나타내며, TMS (테트라메틸실란)가 모든 경우 내부 표준물질로 사용되었다. 또한, "시성식에 대해 계산된 분석" 및 "이론치"는 각각 원소 분석을 위해 계산된 수치 및 고해상도 질량 분석기 (HRMS)를 의미하며, 상기 측정된 수치는 다음의 "실측치"로 제공된다. 또한, 고성능 액체 크로마토그래피에서, 분석 및 정제는 LC1 내지 LC10 중 하나를 이용하여 수행되었다.
- [0251]
- [0252] LC1: (분석)
- [0253] 기기: SHIMADZU CLASS-VP 시스템 (LC-10ADV/P/SCL-10AVP/SPD-M10AVP/CTO10ACVP/DGU12A);
- [0254] 키랄 컬럼: CHIRALPAKAS-H(0.46 cm x 25 cm), 오븐: 40°C, 유속: 1.0 mL/min, 검출: UV (254 nm).
- [0255] LC2: (분석)
- [0256] 기기: SHIMADZU CLASS-VP 시스템 (LC-10ADV/P/SCL-10AVP/SPD-M10AVP/CTO10ACVP/DGU12A);

- [0257] 키랄 칼럼: CHIRALPAK AD-H (0.46 cm x 25 cm), 오븐: 40°C, 유속: 1.0 mL/min, 검출: UV (254 nm).
- [0258] LC3: (분취)
- [0259] 기기: SHIMADZU CLASS-VP 시스템 (LC-8A / SCL-10AVP/SIL-10AP/SPD-10AVP/FRC-10A);
- [0260] 키랄 칼럼: CHIRALPAKAS-H (2 cm x 25 cm), 오븐: 주위 온도, 유속: 20.0 mL/min, 검출: UV (254 nm).
- [0261] LC4: (분취)
- [0262] 기기: SHIMADZU CLASS-VP 시스템 (LC-8A / SCL-10AVP/SIL-10AP/SPD-10AVP/FRC-10A);
- [0263] 키랄 칼럼: CHIRALPAK AD-H (2 cm x 25 cm), 오븐: 주위 온도, 유속: 20.0 mL/min, 검출: UV (254 nm).
- [0264] LC5: (분석)
- [0265] 기기: SHIMADZU CLASS-VP 시스템 (LC-20AD / SCL-10AVP/SPD-M20A/FCV-14AH/DGU-20A5);
- [0266] 키랄 칼럼: CHIRALPAK AD-H (0.46 cm x 25 cm), 오븐: 주위 온도, 유속: 0.5-0.8 mL/min, 검출: UV (254 nm).
- [0267] LC6: (분취)
- [0268] 기기: SHIMADZU CLASS-VP 시스템 (LC-8A / SCL-10AVP/SIL-10AVP/SPD-10AVP/FRC-10A);
- [0269] 키랄 칼럼: CHIRALPAK AD-H (2 cm x 25 cm), 오븐: 주위 온도, 유속: 7.0 mL/min, 검출: UV (254 nm).
- [0270] LC7: (분석)
- [0271] 기기: SHIMADZU CLASS-VP 시스템 (LC-20AD / SCL-10AVP/SPD-M20A/FCV-14AH/DGU-20A5);
- [0272] 키랄 칼럼: CHIRALPAK OJ-H (0.46 cm x 25 cm), 오븐: 주위 온도, 유속: 0.5 mL/min, 검출: UV (254 nm).
- [0273] LC8: (분취)
- [0274] 기기: SHIMADZU CLASS-VP 시스템 (LC-8A / SCL-10AVP/SIL-10AVP/SPD-10AVP/FRC-10A);
- [0275] 키랄 칼럼: CHIRALPAK OJ-H (2 cm x 25 cm), 오븐: 주위 온도, 유속: 7.0 mL/min, 검출: UV (254 nm).
- [0276] LC9: (분석)
- [0277] 기기: SHIMADZU CLASS-VP 시스템 (LC-20AD / SCL-10AVP/SPD-M20A/FCV-14AH/DGU-20A5);
- [0278] 키랄 칼럼: CHIRALPAKAS-H (0.46 cm x 25 cm), 오븐: 주위 온도, 유속: 0.5 mL/min, 검출: UV (254 nm).
- [0279] LC10: (분취)
- [0280] 기기: SHIMADZU CLASS-VP 시스템 (LC-8A / SCL-10AVP/SIL-10AVP/SPD-10AVP/FRC-10A);
- [0281] 키랄 칼럼: CHIRALPAKAS-H (2 cm x 25 cm), 오븐: 주위 온도, 유속: 7.0 mL/min, 검출: UV (254 nm).

[0282] (비교 실시예 1) (4S)-4-(벤질옥시)펜坦-2-온



[0283]

[0284] 질소 분위기 하에서, 메틸렌 클로라이드 (1.0 L) 중 (S)-(+)-3-히드록시부티르산 에틸 에스테르 (100 g, 0.76 mol)의 용액에, 벤질 2,2,2-트리클로로아세토이미데이트 (381 g, 1.5 mol) 및 트리플루오로메탄설폰산 (6.7 mL, 76 mmol)을 점차로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 침전된 고형물을 여과하고, 그 후, 모액을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액, 물 및 포화 염수로 연속해서 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 중류 제거했다. 헥산을 잔류물에 첨가하고, 그 후 고형물을 다시 여과하고, 모액의 용매를 감압 하에서 중류 제거하고 (3S)-3-(벤질옥시)부탄산 에틸 에스테르 (339 g)을 혼합물로서 얻었다. 본 화합물을 추가 정제 없이 추후 반응에 사용했다.

[0285] 1,4-디옥산 (1.5 L) 중 상기 에틸 (3S)-3-(벤질옥시)부탄산 에틸 에스테르 (339 g)의 용액에, 2N 수성 수산화나

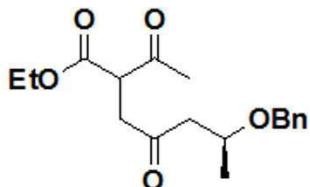
트륨 용액 (0.75 L, 1.5 mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 후, 용매를 감압 하에서 증류 제거하고, 그 후, 수성 상을 디에틸 에테르로 세정하고, 농축 염산 (0.14 L)을 첨가하여 산성화했다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 물 및 포화 염수로 연속해서 세정하고, 그 다음, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거하고 (3S)-3-(벤질옥시)부탄산 (254 g)을 혼합물로서 얻었다. 본 화합물을 추가 정제 없이 추후 반응에 사용했다.

[0286] 질소 분위기 하에서, DMF (1.5 L) 중 상기 (3S)-3-(벤질옥시)부탄산 (225 g)의 용액에, N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (111 g, 1.1 mol) 및 트리에틸아민 (0.32 mL, 2.3 mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반했다. 그 후에, 1-히드록시벤조트리아졸 (112 g, 0.83 mol) 및 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카보디이미드 히드로클로라이드 (160 g, 0.83 mol)을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 반응 후, 반응 혼합물을 빙수에 끊고, 디에틸 에테르로 추출했다. 1N 염산, 물, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염수로 연속해서 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거하고 (3S)-3-(벤질옥시)-N-메톡시-N-메틸부탄아미드 (196 g)을 혼합물로서 얻었다. 본 화합물을 추가 정제 없이 추후 반응에 사용했다.

[0287] 질소 분위기 하에서, THF (1.5 L) 중 상기 (3S)-3-(벤질옥시)-N-메톡시-N-메틸부탄아미드 (196 g)의 용액에, 3M 메틸 마그네슘 브로마이드/디에틸 에테르 용액 (0.38 mL, 1.1 mol)을 점차로 빙냉 하에서 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반했다. 반응 후, 반응 혼합물을 2N 염산에 끊고, 그 후, THF를 감압 하에서 증류 제거하고, 디에틸 에테르로 추출했다. 물, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염수로 연속해서 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거하여 조 생성물을 얻었다. 이를 감압 증류로 정제하여 표제 화합물 (44 g)을 오일로서 얻었다.

[0288] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.25 (5H, m), 4.57 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.08-4.00 (1H, m), 2.80 (1H, dd, $J = 15.8$, 7.2 Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 15.9$, 5.4 Hz), 2.16 (3H, s), 1.24 (3H, d, $J = 6.2$ Hz).

[0289] (비교 실시예 2) (6S)-2-아세틸-6-(벤질옥시)-4-옥소헵탄산 에틸 에스테르



[0290]

[0291] 질소 분위기 하에서, 메탄올 (0.28 L) 중 비교 실시예 1의 화합물 (54 g, 0.28 mol)의 용액에, 메탄올 (45 mL) 중 브롬 (14 mL, 0.28 mmol)의 용액을 점차로 빙냉 하에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 1M 수성 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 반응을 멈추고, 그 후, 메탄올을 감압 하에서 증류 제거하고, 디에틸 에테르로 추출했다. 물 및 포화 염수로 연속해서 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 그 후에, 1M 황산 (0.42 L, 0.42 mol)을 THF (0.84 L) 중 잔류물의 용액에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 환류하 가열했다. 반응 후, THF를 감압 하에서 증류 제거하고, 디에틸 에테르로 추출했다. 물, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염수로 연속해서 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거하고 (4S)-4-(벤질옥시)-1-브로모펜탄-2-온 (75 g, 99%)을 혼합물로서 얻었다.

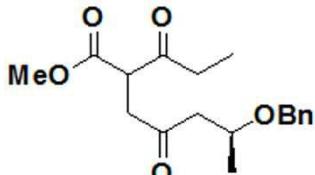
[0292] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.28 (5H, m), 4.58 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.08-4.03 (1H, m), 3.93 (2H, s), 2.94 (1H, dd, $J = 15.7$, 7.9 Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 15.5$, 4.9 Hz), 1.27 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0293] 질소 분위기 하에서, 에탄올 (30 mL) 중 에틸 아세토아세테이트 (1.0 g, 7.7 mmol)의 용액에, 20% 나트륨 에톡시드/에탄올 용액 (3.1 mL, 7.7 mmol)을 점차로 빙냉 하에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 그 후, 빙냉 하에서, 에탄올 (6.0 mL) 중 상기 (4S)-4-(벤질옥시)-1-브로모펜탄-2-온 (2.1 g, 7.7 mmol)의 용액을 점차로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 후, 에탄올을 감압 하에서 증류 제거하고, 1N 염산 (0.20 L)을 첨가하여 산성화했다. 에틸 아세테이트로 세정하고 물, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 및

포화 염수로 연속해서 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 중류 제거했다. 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1:3, v/v)로 정제하여 표제 화합물 (1.6 g, 65%)을 오일로서 얻었다.

[0294] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38–7.25 (5H, m), 4.55 (1H, dd, $J = 9.4, 1.6$ Hz), 4.44 (1H, dd, $J = 11.8, 3.5$ Hz), 4.21–4.16 (2H, m), 4.05–3.98 (2H, m), 3.18–3.10 (1H, m), 2.98–2.91 (1H, m), 2.84–2.78 (1H, m), 2.55–2.49 (1H, m), 2.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.29–1.23 (6H, m).

[0295] (비교 실시예 3) (6S)-6-(벤질옥시)-4-옥소-2-프로파오닐헵탄산 메틸 에스테르



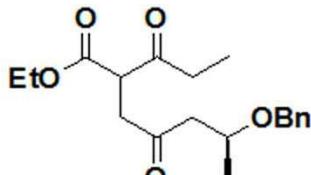
[0296]

[0297] (4S)-4-(벤질옥시)-1-브로모펜탄-2-온 (15 g, 52 mmol)을 비교 실시예 1의 화합물로부터 비교 실시예 2와 유사한 공정으로 제조한 후, 3-옥소펜탄산 메틸 에스테르 (6.5 mL, 52 mmol)과 반응시켜 표제 화합물 (7.8 g, 47%)를 얻었다.

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38–7.25 (5H, m), 4.55 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.44 (1H, dd, $J = 11.3, 3.4$ Hz), 4.04–3.99 (2H, m), 3.72 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.22–3.11 (1H, m), 3.00–2.93 (1H, m), 2.84–2.60 (3H, m), 2.55–2.47 (1H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.09–1.05 (3H, m).

[0299] MS (FAB) m/z : 321[M+H]⁺.

[0300] (비교 실시예 4) (6S)-6-(벤질옥시)-4-옥소-2-프로파오닐헵탄산 에틸 에스테르

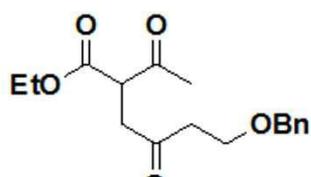


[0301]

[0302] 표제 화합물을 비교 실시예 1의 화합물로부터 비교 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다.

[0303] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35–7.25 (5H, m), 4.55 (1H, dd, $J = 0.8, 11.2$), 4.44 (1H, dd, $J = 4.0, 11.2$), 4.21–4.14 (2H, m), 4.04–3.98 (2H, m), 3.20–3.10 (1H, m), 2.99–2.92 (1H, m), 2.84–2.60 (3H, m), 2.55–2.48 (1H, m), 1.28–1.22 (6H, m), 1.09–1.05 (3H, m).

[0304] (비교 실시예 5) 2-아세틸-6-(벤질옥시)-4-옥소헥산산 에틸 에스테르



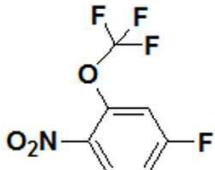
[0305]

[0306] 4-(벤질옥시)-1-브로모부탄-2-온 [$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38–7.29 (5H, m), 4.51 (2H, s), 3.95 (2H,

s), 3.77 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.92 (2H, t, J = 6.1 Hz).]을 비교 실시예 2와 유사한 공정으로 개시 물질로서 4-(벤질옥시)부탄-2-온 (61 g, 0.34 mol)을 사용하여 제조한 후, 표제 화합물 (61 g, 67%)을 오일로서 얻었다.

[0307] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38–7.28 (5H, m), 4.50 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 8.2, 5.9 Hz), 3.76–3.70 (2H, m), 3.16 (1H, dd, J = 18.4, 8.2 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 18.4, 5.9 Hz), 2.75 (2H, td, J = 6.3, 2.0 Hz), 2.35 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz).

[0308] (비교 실시예 6) 4-플루오로-1-니트로-2-(트리플루오로메톡시)벤젠

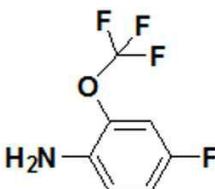


[0309]

[0310] 발연 질산 (20 mL)을 농축 황산 (40 mL)에 냉각(-10°C에서)하에서 적가하고, 그 후에, 1-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)벤젠 (15 g, 83 mmol)을 혼합물에 -10°C에서 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 빙수에 첨가하여 반응을 멈춘 후, 디클로로메탄으로 추출했다. 수득한 유기 층을 1N 수성 수산화나트륨 용액 및 물로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후, 용액을 농축하고, 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (100:0-97:3, 헥산: 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 (3.1 g, 16%)을 오일로서 얻었다.

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (1H, dd, J = 5.5, 9.4 Hz), 7.23–7.15 (2H, m).

[0312] (비교 실시예 7) 4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)아닐린

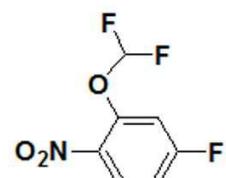


[0313]

[0314] 에탄올 (80 mL) 중 비교 실시예 6 (3.1 g, 14 mmol)의 화합물의 용액에, 10% 팔라듐-탄소 (1.0 g)을 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에서 실온에서 6시간 동안 교반했다. 반응 후, 셀라이트로 여과하고, 용액을 농축했다. 그후, 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (5:1-2:3, 헥산: 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 (1.9 g, 71%)을 오일로서 얻었다.

[0315] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.85 (1H, dt, J = 2.9, 8.8 Hz), 6.75 (1H, dd, J=5.4, 8.8 Hz), 3.87–3.57 (2H, brs).

[0316] (비교 실시예 8) 2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1-니트로벤젠



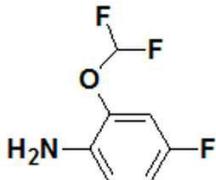
[0317]

[0318] DMF (40 mL) 중 5-플루오로-2-니트로페놀 (3.1 g, 20 mmol)의 용액에, 칼륨 카보네이트 (4.2 g, 30 mmol) 및 클로로디플루오로아세트산 메틸 에스테르 (3.2 mL, 30 mmol)을 연속해서 실온에서 첨가했다. 그 후에, 반응물의

온도를 100°C로 상승시키고, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 그 다음 디에틸 에테르 (200 mL)로 한번 추출했다. 유기 층을 물 (100 mL) 및 포화 수성 나트륨 클로라이드 용액 (100 mL)로 연속해서 세정하고, 그후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 수득한 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (3.1 g, 수율: 75%)를 얻었다.

[0319] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (1H, dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz), 7.17–7.06 (2H, m), 6.65 (1H, t, $J = 72.3$ Hz).

[0320] (비교 실시예 9) 2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로아닐린

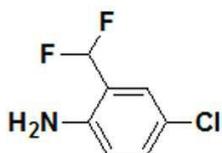


[0321]

에탄올 (25 mL) 중 비교 실시예 8의 화합물 (1.0 g, 4.8 mmol)의 용액에, 팔라듐-탄소 (0.51 g)을 첨가했다. 시스템의 내부를 수소 분위기로 만들고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 여과물을 농축했다. 수득한 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.79 g, 수율: 92%)를 얻었다.

[0323] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.86–6.69 (3H, m), 6.47 (1H, t, $J = 73.5$ Hz), 3.71 (2H, s).

[0324] (비교 실시예 10) 4-클로로-2-(디플루오로메틸)아닐린

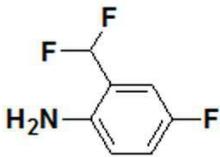


[0325]

질소 분위기 하에서, 메틸렌 클로라이드 (40 mL) 중 5-클로로-2-니트로벤즈알데히드 (6.0 g, 32 mmol)의 용액에, 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (5.0 mL, 38 mmol)을 점차로 빙냉 하에서 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 포화 염수를 첨가하여 반응을 멈추고, 그후, 침전된 고형물을 여과하고, 모액을 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압 하에서 증류 제거하고 4-클로로-2-(디플루오로메틸)-1-니트로벤젠 (6.0 g)을 조 생성물로서 얻었다. 본 화합물을 추가 정제 없이 추후 반응에 사용했다. 질소 분위기 하에서, 에탄올 (0.10 L) 중 상기 4-클로로-2-(디플루오로메틸)-1-니트로벤젠 (6.0 g)의 용액에, 주석함유 클로라이드 디히드레이트 (28 g, 0.13 mol) 및 농축 염산 (20 mL)을 연속해서 빙냉 하에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반했다. 반응 후, 에탄올을 감압 하에서 증류 제거하고, 5M 수성 수산화나트륨 용액을 빙냉 하에서 첨가하여 염기성을 만들었다. 그후, 에틸 아세테이트로 세정하고, 물 및 포화 염수로 연속해서 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1:3, v/v)로 정제하여 표제 화합물 (4.2 g, 76%)을 고형물로서 얻었다.

[0327] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.24–7.18 (2H, m), 6.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.57 (1H, t, $J = 55.1$ Hz), 4.06 (2H, brs).

[0328] (비)교 실시예 11) 2-(디플루오로메틸)-4-플루오로아닐린



[0329]

[0330] 질소 분위기 하에서, 메틸렌 클로라이드 (40 mL) 중 5-플루오로-2-니트로벤즈알데하이드 (6.0 g, 36 mmol)의 용액에, 디에틸아미노설퍼 트리플루오라사이드 (5.6 mL, 43 mmol)을 점차로 냉장 하에서 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 포화 염수를 첨가하여 반응을 멈추고, 그후, 침전된 고형물을 여과하고, 모액을 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압 하에서 중류 제거했다. 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1:6, v/v)로 정제하여 2-(디플루오로메틸)-4-플루오로-1-니트로벤젠 (5.9 g, 87%)을 오일로서 얻었다.

[0331] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (1H, dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.41 (1H, t, $J = 54.7$ Hz), 7.37-7.33 (1H, m).

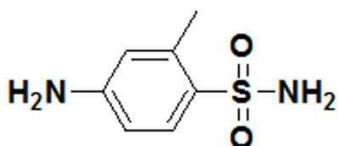
[0332] LRMS (EI) m/z : 191 [M^+].

[0333] 질소 분위기 하에서, 에탄올 (0.10 L) 중 상기 2-(디플루오로메틸)-4-플루오로-1-니트로벤젠 (5.9 g, 31 mmol)의 용액에, 주석함유 클로라이드 디히드레이트 (28 g, 0.12 mol) 및 농축 염산 (20 mL)을 연속해서 냉장 하에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 후, 에탄올을 감압 하에서 중류 제거하고, 5M 수성 수산화나트륨 용액을 냉장 하에서 첨가하여 염기성을 만들었다. 그후, 디에틸 에테르로 추출하고, 물 및 포화 염수로 연속해서 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 중류 제거했다. 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1:4, v/v)로 정제하여 표제 화합물 (3.0 g, 60%)을 오일로서 얻었다.

[0334] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.04-6.95 (2H, m), 6.70 (1H, dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz), 6.60 (1H, t, $J = 55.3$ Hz), 3.89 (2H, br s).

[0335] MS (EI) m/z : 161 [M^+].

[0336] (비)교 실시예 12) 4-아미노-2-메틸벤젠설�onium아미드

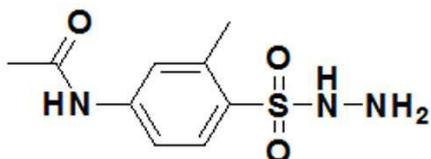


[0337]

[0338] 클로로황산 (20 mL, 302 mmol)에, m-아세토톨루이딘 (10 g, 67 mmol)을 실온에서 20분에 걸쳐 첨가하고, 그 후에, 혼합물을 70°C로 가열하고, 8시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음 (50 g)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 고형물을 테칸트에 의한 수성층의 제거로 수집했다. 그 후에, 수득한 고형물을 물 (50 mL)로 세정하여 조 생성물을 얻었다. THF (50 mL) 중 수득한 조 생성물의 용액을 0°C로 냉각하고, 농축 암모니아수 (20 mL)을 첨가했다. 그 후에, 혼합물의 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (100 mL)을 수득한 고형물에 첨가하고, 여과를 여과를 수행하여 조 생성물을 얻었다. 에탄올 (200 mL) 중 수득한 조 생성물의 용액에, 6N 염산 (200 mL)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 가열하고, 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고, 메틸렌 클로라이드 (200 mL)을 수득한 고형물에 첨가하고, 여과를 수행하여 표제 화합물 (7.1 g, 수율: 48%)를 얻었다.

[0339] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.07 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.34-7.27 (2H, m), 2.70 (3H, s).

[0340] (비교 실시예 13) N-[4-(히드라지노설포닐)-3-메틸페닐]아세트아미드



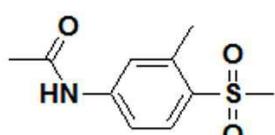
[0341]

[0342] 질소 분위기 하에서, 3-아세토톨루이딘 (5.0 g, 34 mmol)에, 클로로황산 (10 mL, 0.15 mol)을 점차로 실온에서 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 10시간 동안 교반했다. 반응 후, 열음을 혼합물에 첨가하여 빙냉 하에서 반응을 멈추고, 수성 상을 제거했다. THF (0.10 L) 중 잔류물의 서스펜션에, 히드라진 모노히드레이트 (5.1 mL, 0.10 mol)을 점차로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응 후, THF를 감압 하에서 증류 제거했다. 그후, 생성된 고형물을 물 및 디이소프로필 에테르로 세정하고, 건조하여 표제 화합물 (3.5 g, 43%)을 오일로서 얻었다.

[0343] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.22 (1H, s), 8.25–8.24 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.57–7.55 (2H, m), 4.07 (2H, d, J = 2.7 Hz), 2.52 (3H, s), 2.07 (3H, s).

[0344] LRMS (FAB) m/z : 244[M+H]⁺.

[0345] (비교 실시예 14) N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]아세트아미드



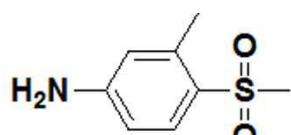
[0346]

[0347] 질소 분위기 하에서, 에탄올 (40 mL) 중 비교 실시예 13의 화합물 (3.5 g, 14 mmol)의 용액에, 메틸 아이오다이드 (4.5 mL, 72 mmol) 및 나트륨 아세테이트 (12 g, 0.14 mol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 밤새 가열했다. 반응 후, 에탄올을 감압 하에서 증류 제거하고, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 연속해서 물 및 포화 염수로 세정했다. 그후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 4:1, v/v)로 정제하여 표제 화합물 (2.6 g, 79%)을 고형물로서 얻었다. (참조 문헌: Tetrahedron, 45, 679 (1989)).

[0348] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 3.06 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.22 (3H, s).

[0349] LRMS (EI) m/z: 227 [M]⁺.

[0350] (비교 실시예 15) 3-메틸-4-(메틸설포닐)아닐린



[0351]

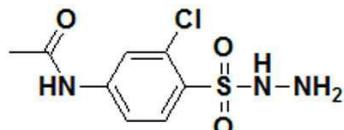
[0352] 질소 분위기 하에서, 에탄올 (30 mL) 중 비교 실시예 14의 화합물 (2.6 g, 11 mmol)의 용액에 농축 염산 (1.1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 5시간 동안 가열했다. 반응 후, 에탄올을 감압 하에서 증류 제거하고, 1N 수성 수산화나트륨 용액을 첨가하여 염기성을 만들었다. 그후, 그 후 생성된 고형물을 물 및 디이소프로필 에테르로 세정하고, 건조하여 표제 화합물 (1.8 g, 84%)을 고형물로서 얻었다.

[0353] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.56–6.53 (2H, m), 4.09 (2H, br s), 3.03 (3H, s),

2.59 (3H, s).

[0354] LRMS (FAB) m/z : 186[M+H]⁺.

[0355] (비교 실시예 16) N-[3-클로로-4-(히드라지노설포닐)페닐]아세트아미드

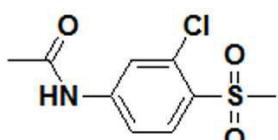


[0356] 표제 화합물 (3.5 g, 43%)을 비교 실시예 13과 유사한 공정으로 3'-클로로아세토아닐리드 (5.2 g, 31 mmol)로부터 오일로서 제조했다.

[0358] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.46 (1H, s), 8.48 (1H, br s), 7.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 4.22 (2H, s), 2.10 (3H, s).

[0359] LRMS (FAB) m/z : 264[M+H]⁺.

[0360] (비교 실시예 17) N-[3-클로로-4-(메틸설포닐)페닐]아세트아미드

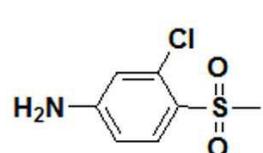


[0361] 표제 화합물 (2.7 g, 81%)을 비교 실시예 14와 유사한 공정으로 비교 실시예 16의 화합물 (3.5 g, 13 mmol)로부터 오일로서 제조했다.

[0363] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.87 (1H, br s), 7.47 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 3.27 (3H, s), 2.23 (3H, s).

[0364] LRMS (EI) m/z: 247 [M]⁺.

[0365] (비교 실시예 18) 3-클로로-4-(메틸설포닐)아닐린



[0366] 표제 화합물 (2.0 g, 90%)을 비교 실시예 15와 유사한 공정으로 비교 실시예 17의 화합물 (2.7 g, 11 mmol)로부터 고형물로서 제조했다.

[0368] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 4.27 (2H, br s), 3.21 (3H, s).

[0369] LRMS (EI) m/z: 205 [M]⁺.

[0370] (비교 실시예 19) N-[3-플루오로-4-(히드라지노설포닐)페닐]아세트아미드

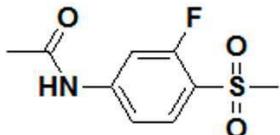


[0371]

[0372] 표제 화합물 (2.5 g, 32%)을 비교 실시예 13과 유사한 공정으로 3'-클로로아세토아닐리드 (5.0 g, 31 mmol)로부터 제조했다.

[0373] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.51 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 13.3, 2.0 Hz), 7.70 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 4.23 (2H, s), 2.10 (3H, s).

[0374] (비교 실시예 20) N-[3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]아세트아미드

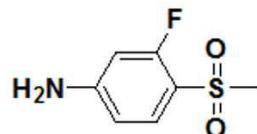


[0375]

[0376] 표제 화합물 (1.8 g, 77%)을 비교 실시예 14와 유사한 공정으로 비교 실시예 19의 화합물 (2.5 g, 10 mmol)로부터 제조해했다.

[0377] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86-7.79 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 3.22 (3H, s), 2.23 (3H, s).

[0378] (비교 실시예 21) 3-플루오로-4-(메틸설포닐)아닐린

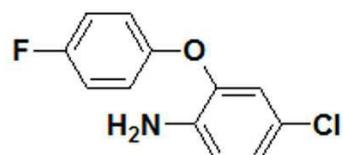


[0379]

[0380] 표제 화합물 (1.4 g, 80%)을 비교 실시예 15와 유사한 공정으로 비교 실시예 20의 화합물 (1.8 g, 7.7 mmol)로부터 제조했다.

[0381] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (1H, t, J = 8.6 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 4.34 (2H, s), 3.16 (3H, s).

[0382] (비교 실시예 22) 4-클로로-2-(4-플루오로페녹시)아닐린



[0383]

[0384] DMF (8.7 mL) 중 4-클로로-2-플루오로니트로벤젠 (3.0 g, 17.0 mmol)의 용액에, 4-플루오로페놀 (2.0 g, 17.9 mmol) 및 칼륨 카보네이트 (2.46 g, 17.9 mmol)을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반했다. 반응 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트를 혼합물에 첨가했다. 유기 상을 물 (30 mL), 1N 수산화나트륨 (aq., 30 mL) 및 포화 염수 (20 mL)로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증류 제거하여 4-클로로-2-(4-플루오로페녹시)-1-니트로벤젠을 조 생성물로서 얻었다. 수득한 화합물을 추가 정제

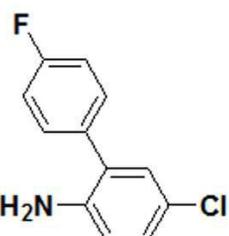
없이 추후 반응에 사용했다.

[0385] 에탄올 (20 mL) 중 4-클로로-2-(4-플루오로페녹시)-1-니트로벤젠 (4.56 g, 17.0 mmol) 및 철 분말 (3.07 g, 55.0 mmol)의 용액에, 포화 수성 염화암모늄 용액 (aq., 8.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 30분 동안 교반했다. 반응 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (30 mL)을 첨가했다. 유기 상을 물 (30 mL), 1N 수산화나트륨 (aq., 30 mL) 및 포화 염수 (20 mL)로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증류 제거하고 표제 화합물 (3.62 g, 90%)를 얻었다. 수득한 화합물을 추가 정제 없이 추후 반응에 사용했다.

[0386] ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.15–6.89 (m, 5H), 6.75–6.73 (m, 2H), 3.85 (br. s, 2H).

[0387] $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFNO}_2$ 에 대한 MS (EI), 질측치 238.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0388] (비교 실시예 23) 5-클로로-4'-플루오로비페닐-2-아민



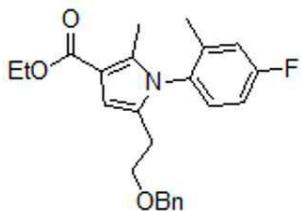
[0389]

[0390] 물 (2 mL) 및 디메톡시에탄 (20 mL)에, 5-클로로-2-니트로페닐보론산 (3.27 g, 16.4 mmol), 1-플루오로-4-아이오도벤젠 (3.65 g, 16.4 mmol), 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.95 g, 0.82 mmol) 및 칼륨 카보네이트 (6.81 g, 49.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에서 60°C에서 2시간 동안 교반했다. 반응 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)을 첨가했다. 유기 상을 물 (30 mL) 및 포화 염수 (20 mL)로 추출한 후, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증류 제거하고 5-클로로-4'-플루오로-2-니트로비페닐을 조 생성물로서 얻었다. 수득한 화합물을 추가 정제 없이 추후 반응에 사용했다.

[0391] 에탄올 (20 mL) 중 상기 5-클로로-4'-플루오로-2-니트로비페닐 (4.20 g, 15.7 mmol) 및 철 분말 (2.75 g, 49.3 mmol)의 용액에, 포화 수성 염화암모늄 용액 (aq., 8.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 30분 동안 교반했다. 반응 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)을 첨가했다. 유기 상을 물 (30 mL)로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1:20-1:3, v/v)로 정제하여 표제 화합물 (2.43 g, 11.0 mmol, 67%)를 얻었다.

[0392] ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.45 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.98 (br. s, 2H). $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFN}$ 에 대한 MS (EI), 질측치 222.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0393] (비교 실시예 28) 5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스테르



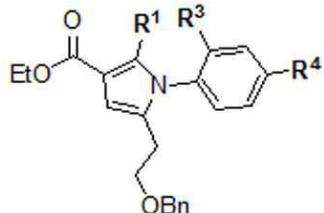
[0394]

[0395] 아세트산 (5 mL) 중 비교 실시예 5의 화합물 (1.0 g, 3.3 mmol)의 용액에, 4-플루오로-2-메틸아닐린 (0.38 mL, 3.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 10시간 동안 교반했다. 10 mL의 물을 반응 혼합물에 붓고, 그후, 유기 층을 디에틸 에테르로 추출하고, 1N 수성 수산화나트륨 용액, 물, 포화 수성 염화암모늄 용액 및 포화 염수

로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증류 제거하고, 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-헥산: 에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 표제 화합물 (0.87 g, 67%)을 오일로서 얻었다.

[0396] MS (ES+) m/z: 396 [M+H]⁺.

[0397] 하기 (표 3)의 화합물을 (비교 실시예 28)과 유사하게 제조했다.



[0398]

[0399] [표 3]

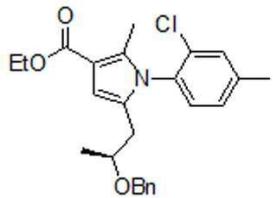
비교 실시예 번호	R ¹	R ²	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
29	Me	Me	C1	5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스테르	MS (ES+) m/z: 412 [M+H] ⁺
30	Me	C1	F	5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스테르	MS (ESI) m/z: 416 [M+H] ⁺
31	Me	C1	C1	5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-(2,4-디클로로페닐)-2-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스테르	MS (ESI) m/z: 432 [M+H] ⁺
32	Me	CF ₃	H	5-[2-(벤질옥시)에틸]-2-메틸-1-[2-트리플로오로메틸]페닐]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스테르	MS (FAB) m/z: 432 [M+H] ⁺

[0400]

비교 실시예 번호	R ¹	R ²	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
33	Me	CF ₃	F	5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스테르	MS (ES+) m/z: 450 [M+H] ⁺
34	Me	CF ₃	C1	5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스테르	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.80 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.40-7.24 (5H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.44 (1H, s), 4.45 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.62-2.55 (1H, m), 2.41-2.33 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz).
35	Me	OCF ₃ H	F	5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스테르	MS (ES+) m/z: 448 [M+H] ⁺

[0401]

[0402] (비교 실시예 36) 5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-(2-클로로-4-메틸페닐)-2-메틸-1H-페롤-3-카복실산 에틸 에스테르



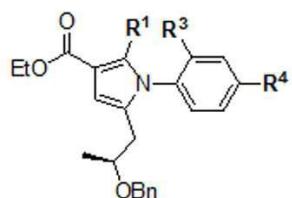
[0403]

[0404] 표제 화합물 (1.2 g, 61%)을 비교 실시예 28과 유사한 공정으로 비교 실시예 2의 화합물 (1.5 g, 4.7 mmol) 및 2-클로로-4-메틸아닐린 (0.64 g, 4.6 mmol)로부터 얻었다.

[0405] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37-7.09 (7H, m), 7.05 (0.5H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.97 (0.5H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.47 (0.5H, s), 6.46 (0.5H, s), 4.41-4.24 (4H, m), 3.64-3.55 (0.5H, m), 3.50-3.41 (0.5H, m), 2.72 (0.5H, dd, $J = 15.3, 5.5$ Hz), 2.55 (0.5H, dd, $J = 15.3, 5.9$ Hz), 2.42 (1.5H, s), 2.41 (1.5H, s), 2.37 (0.5H, dd, $J = 15.3, 7.4$ Hz), 2.30 (0.5H, dd, $J = 14.9, 8.2$ Hz), 2.22 (1.5H, s), 2.21 (1.5H, s), 1.36 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.16 (1.5H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.13 (1.5H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0406] MS (ESI) m/z : 426[M+H]⁺.

[0407] 하기 (표 4)의 화합물을, (비교 실시예 36)과 유사한 공정으로 비교 실시예 2의 화합물 대신에 비교 실시예 4의 화합물을 사용하여, 필요에 따라, 제조했다.



[0408]

[0409]

[표 4]

비교 실시예 번호	R ¹	R ²	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
37	Me	C1	F	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	MS (FAB) m/z: 430 [M+H] ⁺
38	Me	C1	C1	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-(2,4-디클로로페닐)-2-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	MS (ESI) m/z: 446 [M+H] ⁺
39	Me	Me	F	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.33-7.22 (3H, m), 7.21-7.15 (2H, m), 7.05-6.87 (3H, m), 6.48 (0.6H, s), 6.46 (0.4H, s), 4.42 (0.6H, d, J = 11.7 Hz), 4.37 (0.4H, d, J = 11.7 Hz), 4.34-4.25 (3H, m), 3.58-3.42 (1H, m), 2.61 (0.6H, dd, J = 14.9, 5.9 Hz), 2.46 (0.4H, dd, J = 14.9, 5.5 Hz), 2.35 (0.4H, dd, J = 14.9, 7.4 Hz), 2.24 (0.6H, dd, J = 14.9, 7.4 Hz), 2.17 (1.2H, s), 2.16 (1.8H, s), 1.88 (1.2H, s), 1.85 (1.8H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.17 (1.2H, d, J = 5.9 Hz), 1.12 (1.8H, d, J = 5.9 Hz). MS (ESI) m/z: 410 [M+H] ⁺ .

[0410]

비교 실시예 번호	R ¹	R ²	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
40	Me	Me	C1	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	MS (ESI) m/z: 426 [M+H] ⁺
41	Me	CF ₂ H	F	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	MS (FAB) m/z: 446 [M+H] ⁺
42	Me	CF ₂ H	C1	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-[4-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	MS (FAB) m/z: 462 [M+H] ⁺
43	Me	CF ₃	H	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-2-메틸-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	MS (FAB) m/z: 446 [M+H] ⁺

[0411]

비교 실시예 번호	R ¹	R ²	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
44	Me	CF ₃	F	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸에스테르	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.52-7.47 (1H, m), 7.33-7.16 (6H, m), 7.09 (0.3H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 6.98 (0.7H, dd, J = 8.6, 5.1 Hz), 6.47 (0.7H, s), 6.45 (0.3H, s), 4.50 (0.7H, d, J = 11.9 Hz), 4.46 (0.3H, d, J = 11.8 Hz), 4.35 (0.7H, d, J = 11.9 Hz), 4.31 (0.3H, d, J = 11.8 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.68-3.52 (1H, m), 2.68 (0.7H, dd, J = 15.2, 5.5 Hz), 2.43 (0.3H, dd, J = 15.4, 6.5 Hz), 2.32 (0.3H, dd, J = 15.3, 6.6 Hz), 2.19-2.13 (3.7H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.18 (1H, d, J = 6.3 Hz), 1.13 (2H, d, J = 5.9 Hz).
45	Me	CF ₃	Cl	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸에스테르	MS (FAB) m/z: 480 [M+H] ⁺

[0412]

비교 실시예 번호	R ¹	R ²	R ⁴	화합물 명칭	MS 및 / 또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
46	Me	OCF ₂ H	Me	5-[(2S)-2-벤질옥시 프로필]-1-[2-(디플 루오로메톡시)-4-메 틸페닐]-2-메틸-1H- 피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.33-7.64 (7.5H, m), 6.94 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 6.45 (0.5H, s), 6.44 (0.5H, s), 6.26 (0.5H, d, J = 73.5 Hz), 6.16 (0.5H, d, J = 73.5 Hz), 4.38 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.36 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.34-4.25 (3H, m), 3.62-3.53 (0.5H, m), 3.50-3.40 (0.5H, m), 2.69 (0.5H, dd, J = 15.3, 3.5 Hz), 2.58 (0.5H, dd, J = 15.3, 3.5 Hz), 2.44 (3H, s), 2.49 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 2.32 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.8 Hz), 2.23 (1.5H, s), 2.21 (1.5H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.11 (1.5H, d, J = 5.9 Hz). MS (ESI) m/z: 458 [M+H] ⁺ .
47	Me	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-벤질옥시 프로필]-1-[2-(디플 루오로페닐)-4-플 루오로페닐]-2-메틸- 1H-피롤-3-카르복실 산 에틸 에스테르	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.38-7.23 (3H, m), 7.21-7.06 (3H, m), 7.05-6.91 (2H, m), 6.46 (0.5H, s), 6.45 (0.5H, s), 6.27 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.17 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 4.42 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.41 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.35-4.25 (3H, m), 3.62-3.52 (0.5H, m), 3.48-3.36 (0.5H, m), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.3, 5.9 Hz), 2.51 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.41 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.32 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 2.21 (1.5H, s), 2.20 (1.5H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.11 (1.5H, d, J = 5.9 Hz). MS (ESI) m/z: 462 [M+H] ⁺ .

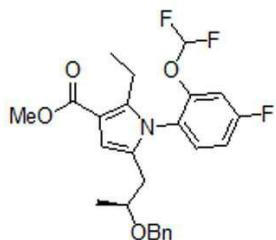
비교 실시 예 번호	R^1	R^3	R^4	화합물 명칭	MS 및 / 또는 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼
48	Me	OCH ₃	Cl	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-[4-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-2-메틸-1H-피론-3-카르복실산 에틸 에스테르	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.37-7.14 (7H, m), 7.08 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.97 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.47 (0.5H, s), 6.46 (0.5H, s), 6.25 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.13 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 4.42 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.40 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.35-4.25 (3H, m), 3.62-3.52 (0.5H, m), 3.46-3.36 (0.5H, m), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.3, 5.9 Hz), 2.51 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.42 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.32 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 2.22 (1.5H, s), 2.20 (1.5H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 6.3 Hz), 1.11 (1.5H, d, J = 6.3 Hz). MS (ESI) m/z: 478 [M+H] ⁺ .

[0414]

비교 실시예 번호	R ¹	R ²	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
49	Me	OCF ₃	F	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ : 7.34-6.98 (8H, m), 6.47 (0.5H, s), 6.45 (0.5H, s), 4.48-4.40 (1H, m), 4.35-4.24 (3H, m), 3.64-3.56 (0.5H, m), 3.48-3.41 (0.5H, m), 2.68 (0.5H, dd, J = 5.4, 13.1 Hz), 2.50-2.36 (1H, m), 2.29 (0.5H, dd, J = 7.3, 13.1 Hz), 2.21 (1.5H, s), 2.20 (1.5H, s), 1.36 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.11 (1.5H, d, J = 5.9 Hz).
50	Me	OCF ₃	Cl	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	MS (ESI) m/z: 496 [M+H] ⁺
51	Me	4-F-PhO	Cl	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-[4-클로로-2-(4-플루오로페녹시)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	MS (ESI) m/z: 522 [M+H] ⁺
52	Et	Cl	F	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-[2-클로로-4-플루오로페닐]-2-에틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	MS (ESI) m/z: 444 [M+H] ⁺

[0415]

[0416] (비교 실시예 53) 5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-2-에틸-1H-피롤-3-카복실산 메틸 에스테르



[0417]

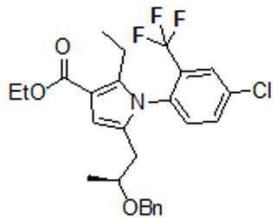
[0418] 표제 화합물 (0.58 g, 10%)을 비교 실시예 28과 유사한 공정으로 비교 실시예 3의 화합물 (3.8 g, 12 mmol) 및 비교 실시예 9의 화합물 (1.9 g, 12 mmol)로부터 제조했다.

[0419]

MS (FAB) m/z : 462[M+H]⁺.

[0420]

(비교 실시예 54) 5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-에틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스테르



[0421]

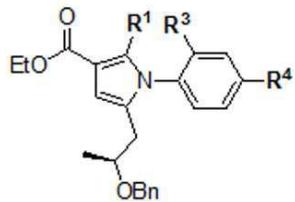
[0422] 디케톤 (2.02 g, 6 mmol) 및 2-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린 (0.85 mL, 6 mmol)의 맑은 혼합물에 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (148 mg, 0.3mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 그 다음, $\text{CH}_3\text{CN}(2 \times 10\text{mL})$ 로부터 증발시켜 물을 제거했다. 조 잔류물을 실리카겔상 크로마토그래피 (1/1 - 헥산/ CH_2Cl_2 중 2% 디에틸에테르)로 정제하여 피롤 생성물 (1.48 g, 49%)을 담황색 오일로서 얻었다.

[0423]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (1H, m), 7.51 (0.5H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.45 (0.5H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.33-7.21 (4H, m), 7.17 (1H, m), 7.09 (0.5H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.98 (0.5H, d, $J = 8.4$), 6.47 (0.5H, s), 6.45 (0.5H, s), 4.50 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.46 (0.5H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.37-4.25 (3H, m), 3.68-3.54 (1H, m), 3.04-2.93 (1H, m), 2.66 (0.5H, dd, $J = 15.6, 5.6$ Hz), 2.42 (0.5H, dd, $J = 15.2, 6.0$ Hz), 2.26 (0.5H, dd, $J = 15.2, 6.8$ Hz), 2.19-2.06 (1.5H, m), 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.18 (1.5H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.13 (1.5H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.00-0.96 (3H, m).

[0424]

[0424] 하기 (표 5)의 화합물을, (비교 실시예 54)와 유사한 공정으로 비교 실시예 4의 화합물 대신에 비교 실시예 2의 화합물을 사용하여, 필요에 따라 제조했다.



[0425]

[0426]

[표 5]

비교 실시예 번호	R ¹	R ²	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
55	Et	Cl	Cl	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-(2,4-디클로로페닐)-2-에틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.55 (0.5H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (0.5H, d, J = 2.0 Hz), 7.33-7.24 (4H, m), 7.18 (2H, m), 7.12 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.50 (0.5H, s), 6.48 (0.5H, s), 4.42 (1H, dd, J = 5.2, 12.0 Hz), 4.33-4.26 (3H, m), 3.60-3.55 (0.5H, m), 3.46-3.43 (0.5H, m), 2.79-2.64 (1.5H, m), 2.53-2.40 (2H, m), 2.25 (0.5H, dd, J = 7.6, 14.8 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.17 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 1.13 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 0.99-0.94 (3H, m).
56	Et	CF ₃	F	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-2-에틸-1-[4-(플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-에틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.51-7.48 (1H, m), 7.33-7.14 (6.4H, m), 7.05 (0.6H, dd, J = 8.8, 8.4 Hz), 6.47 (0.6H, s), 6.45 (0.4H, s), 4.50 (0.6H, d, J = 11.6.0 Hz), 4.46 (0.4H, d, J = 11.6 Hz), 4.35 (0.6H, d, J = 11.6 Hz), 4.33-4.25 (2.4H, m), 3.68-3.54 (1H, m), 3.02-2.93 (1H, m), 2.67 (0.6H, dd, J = 14.8, 5.2 Hz), 2.42 (0.4H, dd, J = 15.2, 6.0 Hz), 2.27 (0.4H, dd, J = 15.2, 6.8 Hz), 2.20-2.08 (1.6H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.18 (1.2H, d, J = 6.4 Hz), 1.13 (1.8H, d, J = 6.0 Hz), 1.00-0.96 (3H, m).
57	Me	4-F-Ph	Cl	5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-1-(5-클로로-4'-플루오로비페닐)-2-일)-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르	MS (ESI) m/z: 506[M+H] ⁺

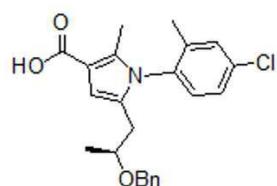
[0427]

[0428]

(비교 실시예 58)

[0429]

1-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-2-메틸-1H-피롤-3-카복실산



[0430]

[0431]

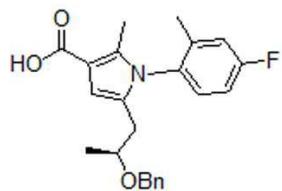
아세트산 (8 mL) 중 (6S)-2-아세틸-6-(벤질옥시)-4-옥소헵탄산 에틸 에스테르 (2.5 g, 7.8 mmol)의 용액에, 4-클로로-2-메틸아닐린 (1.1 g, 7.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 15시간 동안 교반했다. 15 mL의 물을 반응 혼합물에 붓고, 그후, 유기 층을 디에틸 에테르로 추출하고, 1N 수성 수산화나트륨 용액, 물, 포화 수성 염화암모늄 용액 및 포화 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증류 제거하고, 잔

류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피로 있는 그대로 정제했다. 그 후에, 생성물을 5M 수성 수산화나트륨 용액 (30 mL) 및 메탄올 (40 mL)에 용해시키고, 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반했다. 반응 후, 2M 염산 (80 mL)을 빙냉하에서 첨가하여 중성을 만들고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 수득한 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증류 제거하고, 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.3 g, 73%)를 얻었다.

[0432] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35–7.13 (7H, m), 6.98 (0.4H, d, J = 8.2 Hz), 6.86 (0.6H, d, J = 8.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.45–4.25 (2H, m), 3.60–3.40 (1H, m), 2.60 (0.6H, dd, J = 6.3, 15.3 Hz), 2.46 (0.4H, dd, J = 5.5, 14.9 Hz), 2.37 (0.4H, dd, J = 7.4, 15.3 Hz), 2.25 (0.6H, d, J = 6.7 Hz), 2.20–2.18 (3H, m), 1.88 (1.2H, s), 1.84 (1.8H, s), 1.17 (1.2H, d, J = 5.9 Hz), 1.12 (1.8H, d, J = 6.3 Hz).

[0433] (비)교 실시예 59)

[0434] 1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-벤질옥시프로필]-2-메틸-1H-파롤-3-카복실산



[0435]

[0436] 비교 실시예 39의 화합물 (2.8 g, 6.8 mmol)을 5M 수성 수산화나트륨 용액 (30 mL) 및 메탄올 (45 mL)에 용해시키고, 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반했다. 반응 후, 2M 염산 (75 mL)을 빙냉하에서 첨가하여 중성을 만들고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 수득한 유기 층을 물 및 포화 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증류 제거하고, 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.6 g, 99%)를 얻었다.

[0437] MS (ESI) m/z : 382[M+H]⁺

[0438] 하기 비교 실시예 및 실시예에 사용된 아닐린 시약의 약어는 하기와 같다.

[0439] 아닐린 A: 4-메틸설포닐아닐린

[0440] 아닐린 B: 4-아미노설포닐아닐린

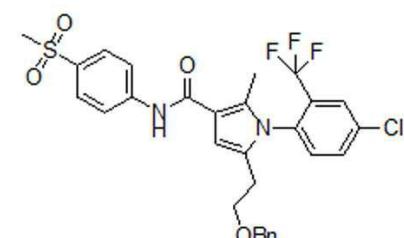
[0441] 아닐린 C: 4-아미노설포닐-3-클로로아닐린 [특허 문헌 (WO2006/012642)에 기재된 방법으로 합성됨].

[0442] (비)교

실시예

60)

5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



[0443]

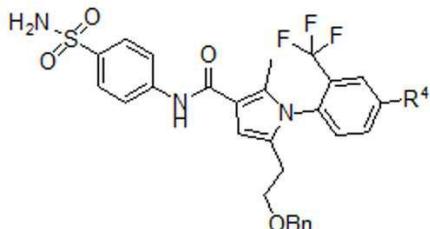
[0444] 메탄올 (0.95 L) 중 비교 실시예 34의 화합물 (75 g, 0.16 mol)의 용액에, 5N 수성 수산화나트륨 용액 (0.64 L, 3.2 mol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 4시간 동안 가열했다. 반응 후, 메탄올을 감압 하에서 증류 제거하고, 그 후 5N 염산을 첨가하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 물 및 포화 염수로 연속해서 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그

래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1:2, v/v)로 정제하여 피롤카복실산 (63 g, 89%)를 얻었다. 질소 분위기 하에서, 메틸렌 클로라이드 중 피롤카복실산 (63 g, 0.14 mol)의 용액에, 옥살릴 클로라이드 (15 mL, 0.17 mol)을 첨가하고, 그 후 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드를 감압 하에서 증류 제거했다. 테트라하이드로푸란 (0.43 L)을 잔류물에 첨가하고, 아닐린 A (31 g, 0.15 mol) 및 디이소프로필에틸아민 (75 mL, 0.43 mol)을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 밤새 교반했다. 반응 후, 테트라하이드로푸란을 감압 하에서 증류 제거했다. 5N 염산을 첨가하여 산성화시킨 후,, 디에틸 에테르로 추출했다. 물, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염수로 연속해서 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1:1, v/v)로 정제하여 목적 화합물 (77 g, 81 %)을 고형물로서 얻었다.

[0445] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.37-7.25 (6H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.28 (1H, s), 4.48 (2H, s), 3.62-3.57 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.66-2.59 (1H, m), 2.46-2.38 (1H, m), 2.24 (3H, s).

[0446]

[0447] 하기 (표 6)의 화합물을, (비교 실시예 60)과 유사한 공정으로 아닐린 B과 반응시켜 제조했다.



[0448]

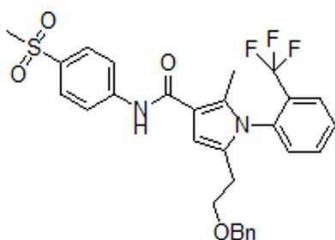
[0449] [표 6]

비교 실시예 번호	R^4	화합물 명칭	MS 및/또는 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼
61	F	N-[4-(아미노설포닐)-페닐]-5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	MS (ES+) m/z : 576 [M+H^+]
62	C1	N-[4-(아미노설포닐)-페닐]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[2-(벤질옥시)에틸]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	MS (ES+) m/z : 592 [M+H^+]

[0450]

[0451]

[0452] (비교 실시예 63) 5-[2-(벤질옥시)에틸]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드

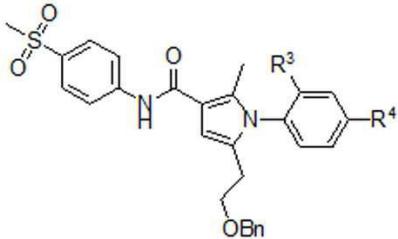


[0453]

[0454] 질소 분위기 하에서, 톨루엔 (3 mL) 중 비교 실시예 32의 화합물 (0.17 g, 0.39 mmol) 및 아닐린 A (71 mg, 0.41 mmol)의 서스펜션에, 트리메틸 암루미늄 (1.8M 톨루엔 용액, 0.43 mL, 0.77 mmol)을 첨가했다. 그 후에, 그 후 혼합물의 온도를 110°C로 상승시키고, 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 반응 후, 2M 염산 (0.5 mL)을 냉장 하에서 첨가하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 한번 추출했다. 유기 층을 연속해서 물 (10 mL) 및 포화 수성 나트륨 클로라이드 용액 (10 mL)로 세정했다. 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 수득한 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 목적 화합물 (0.16 g, 수율: 75%)를 얻었다.

[0455] MS (FAB) m/z : 557[M+H]⁺.

[0456] 하기 (표 7)의 화합물을, (비교 실시예 63)와 유사한 공정으로 아닐린 A와 반응시켜서 제조했다.



[0457]

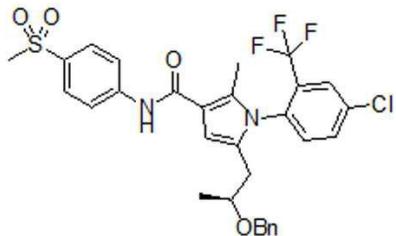
[0458]

[표 7]

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
64	Cl	F	5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (ESI) m/z: 541 [M+H] ⁺
65	Cl	Cl	5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-(2,4-디클로로페닐)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (ESI) m/z: 557 [M+H] ⁺
66	Me	F	5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB+) m/z: 521 [M+H] ⁺
67	Me	Cl	5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB+) m/z: 535 [M-H] ⁺
68	OCF ₃ H	F	5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB+) m/z: 572 [M] ⁺

[0459]

[0460] (비교 실시예 69) 5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드

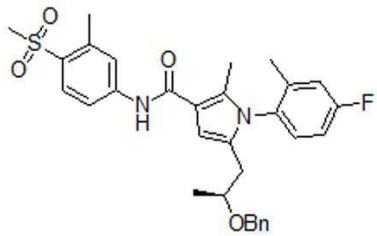


[0461]

[0462] 표제 화합물 (37 g, 75%)을 비교 실시예 60의 공정으로 비교 실시예 45의 화합물 (39 g, 81 mmol) 및 아닐린 A (14 g, 69 mmol)로부터 제조했다.

[0463] MS (FAB) m/z : 605[M+H]⁺.

[0464] (비교 실시예 70) 5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드



[0465]

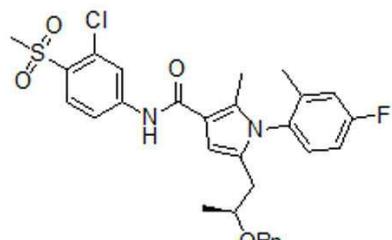
[0466] 질소 분위기 하에서, 메틸렌 클로라이드 (4.0 mL) 중 비교 실시예 59의 화합물 (0.55 g, 1.5 mmol)의 용액에, 옥살릴 클로라이드 (0.15 mL, 1.7 mmol)을 첨가하고, 그 후 혼합물을 실온에서 교반하고, 메틸렌 클로라이드를 감압 하에서 증류 제거했다. 테트라하이드로푸란 (4.0 mL)을 잔류물에 첨가하고, 비교 실시예 15의 화합물 (0.28 g, 1.5 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.63 mL, 3.6 mmol)을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 밤새 교반했다. 반응 후, 테트라하이드로푸란을 감압 하에서 증류 제거했다. 5N 염산을 첨가하여 산성화한 후, 디에틸 에테르로 추출했다. 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 염수로 연속해서 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적 화합물 (0.50 g, 63%)을 고형물로서 얻었다.

[0467]

MS (FAB) m/z : 549[M+H]⁺.

[0468]

(비교 실시예 71) 5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-N-[3-클로로-4-(메틸설포닐)페닐]-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드



[0469]

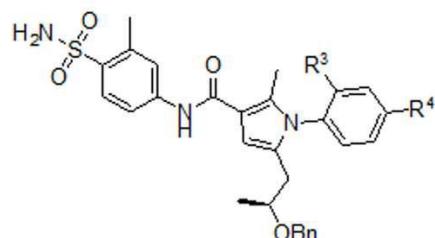
[0470] 목적 화합물 (0.58 g, 78%)을, 비교 실시예 70과 유사한 공정으로 비교 실시예 59의 화합물 (0.55 g, 1.5 mol) 및 비교 실시예 17의 화합물 (0.28 g, 1.4 mmol)로부터 고형물로서 얻었다.

[0471]

MS (FAB) m/z : 569[M+H]⁺.

[0472]

[0473] 하기 (표 8)의 화합물을, (비교 실시예 60)과 유사한 공정으로 비교 실시예 12의 화합물과 반응시켜 제조했다.



[0474]

[0475]

[표 8]

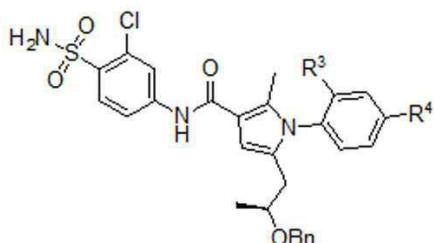
비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
72	CF ₃	F	N-[4-(아미노설포닐)-3-메틸페닐]-5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-(클로로로-2-(트리클로로메틸)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 6.3, 2.4 Hz), 7.69-7.67 (1H, m), 7.60 (0.6H, s), 7.36-7.44 (2.4H, m), 7.36-7.18 (5H, m), 7.09 (0.4H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (0.6H, d, J = 8.6 Hz), 6.31 (0.6H, s), 6.24 (0.4H, s), 4.78 (2H, s), 4.57 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.52 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 3.71-3.62 (0.4H, m), 3.57-3.47 (0.6H, m), 2.68 (3H, s), 2.66 (0.6H, dd, J = 15.6, 6.7 Hz), 2.49 (0.4H, dd, J = 15.6, 5.5 Hz), 2.32 (0.4H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.23 (3H, s), 2.22 (0.6H, dd, J = 15.6, 5.5 Hz), 1.20 (1.2H, d, J = 6.3 Hz), 1.15 (1.8H, d, J = 6.3 Hz), MS (ESI) m/z: 620 [M+H] ⁺
73	CF ₃	Cl	N-[4-(아미노설포닐)-3-메틸페닐]-5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 6.3, 2.4 Hz), 7.69-7.67 (1H, m), 7.60 (0.6H, s), 7.36-7.44 (2.4H, m), 7.36-7.18 (5H, m), 7.09 (0.4H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (0.6H, d, J = 8.6 Hz), 6.31 (0.6H, s), 6.24 (0.4H, s), 4.78 (2H, s), 4.57 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.52 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 3.71-3.62 (0.4H, m), 3.57-3.47 (0.6H, m), 2.68 (3H, s), 2.66 (0.6H, dd, J = 15.6, 6.7 Hz), 2.49 (0.4H, dd, J = 15.6, 5.5 Hz), 2.32 (0.4H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.23 (3H, s), 2.22 (0.6H, dd, J = 15.6, 5.5 Hz), 1.20 (1.2H, d, J = 6.3 Hz), 1.15 (1.8H, d, J = 6.3 Hz), MS (ESI) m/z: 620 [M+H] ⁺

[0476]

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
74	OCF ₃	Cl	N-[4-(아미노설포닐)-3-메틸페닐]-5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.70-7.66 (1H, m), 7.60 (0.5H, s), 7.54 (0.5H, s), 7.51-7.44 (1.5H, m), 7.43-7.40 (0.5H, m), 7.35-7.26 (4H, m), 7.23-7.15 (2.5H, m), 6.90 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 6.31 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, s), 4.79 (2H, s), 4.52 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.51 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.32 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.67-3.53 (0.5H, m), 3.50-3.41 (0.5H, m), 2.68 (3H, s), 2.66 (0.5H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.46 (1H, d, J = 6.3 Hz), 2.38-2.30 (0.5H, m), 2.28 (1.5H, s), 2.27 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.13 (1.5H, d, J = 5.9 Hz) MS (ESI) m/z: 636 [M+H] ⁺
75	Me	Cl	N-[4-(아미노설포닐)-3-메틸페닐]-5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71-7.67 (1H, m), 7.57 (0.6H, s), 7.54 (0.4H, s), 7.50-7.45 (1H, m), 7.36-7.17 (7H, m), 7.01 (0.4H, d, J = 8.2 Hz), 6.80 (0.6H, d, J = 8.2 Hz), 6.28 (0.6H, s), 6.25 (0.4H, s), 4.76 (2H, s), 4.50 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.32 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 3.61-3.52 (0.4H, m), 3.51-3.43 (0.6H, m), 2.69 (3H, s), 2.59 (0.6H, dd, J = 15.2, 7.0 Hz), 2.51-2.38 (0.6H, m), 2.28 (0.6H, dd, J = 15.2, 5.9 Hz), 2.24 (1.2H, s), 2.23 (1.8H, s), 1.89 (1.2H, s), 1.87 (1.3H, s), 1.18 (1.2H, d, J = 6.3 Hz), 1.14 (1.3H, d, J = 6.3 Hz) MS (ESI) m/z: 566 [M+H] ⁺

[0477]

하기 (표 9)의 화합물을, (비교 실시예 60)과 유사한 공정으로 아닐린 C와 반응시켜 제조했다.



[0479]

[0480]

[표 9]

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
76	OCF ₃	Cl	N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.16-7.73 (3H, m), 7.50-7.39 (3H, m), 7.37-7.15 (5.5H, m), 6.90 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 6.39 (0.5H, s), 6.32 (0.5H, s), 5.35-5.15 (2H, brs), 4.55-4.45 (1H, m), 4.36-4.28 (1H, m), 3.68-3.58 (0.5H, m), 3.50-3.40 (0.5H, m), 2.65 (0.5H, dd, J = 6.7, 15.3 Hz), 2.46 (1H, d, J = 6.3 Hz), 2.33 (0.5H, dd, J = 5.5, 15.3 Hz), 2.27 (1.5H, s), 2.26 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.13 (1.5H, d, J = 5.9 Hz).
77	OCF ₃	F	N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.19 (0.6H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (0.4H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (0.6H, s), 7.56 (0.4H, s), 7.48-7.42 (1H, m), 7.36-7.25 (4H, m), 7.25-6.92 (4H, m), 6.29 (0.6H, s), 6.22 (0.4H, s), 5.09 (2H, s), 4.56-4.49 (1H, m), 4.36-4.29 (1H, m), 3.67-3.58 (0.4H, m), 3.51-3.40 (0.6H, m), 2.65 (0.6H, dd, J = 6.3, 15.6 Hz), 2.46 (0.2H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (0.6H, dd, J = 5.6, 15.6 Hz), 2.28 (1.2H, s), 2.27 (1.3H, s), 1.18 (1.2H, d, J = 6.3 Hz), 1.14 (1.3H, d, J = 5.9 Hz).
78	Cl	F	N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드	MS (ESI) m/z: 590 [M+H] ⁺

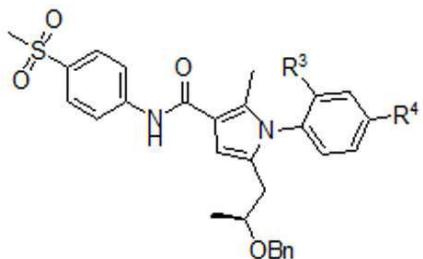
[0481]

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
79	CF ₃	F	N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.08 (0.6H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (0.4H, d, J = 2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.64 (0.6H, s), 7.58 (0.4H, s), 7.56-7.50 (1H, m), 7.48-7.43 (1H, m), 7.36-7.19 (6H, m), 7.18-7.13 (0.4H, m), 6.94-6.88 (0.6H, m), 6.30 (0.6H, s), 6.23 (0.4H, s), 5.10 (2H, s), 4.60-4.50 (1H, m), 4.38-4.28 (1H, m), 3.71-3.62 (0.4H, m), 3.59-3.47 (0.6H, m), 2.65 (0.6H, dd, J = 7.4, 15.3 Hz), 2.48 (0.4H, dd, J = 5.1, 15.3 Hz), 2.32 (0.4H, dd, J = 7.4, 15.3 Hz), 2.26-2.18 (3.6H, m), 1.19 (1.2H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (1.8H, d, J = 5.9 Hz).
80	CF ₃	Cl	N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.08 (0.6H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (0.4H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (0.6H, s), 8.02 (0.4H, s), 7.83-7.77 (1H, m), 7.62 (0.6H, s), 7.57 (0.4H, s), 7.55-7.42 (2H, m), 7.32-7.22 (5H, m), 7.10 (0.4H, d, J = 8.3 Hz), 6.84 (0.6H, d, J = 8.3 Hz), 6.30 (0.6H, s), 6.23 (0.4H, s), 5.09 (2H, s), 4.60-4.50 (1H, m), 4.37-4.30 (1H, m), 3.71-3.63 (0.4H, m), 3.58-3.48 (0.6H, m), 2.65 (0.6H, dd, J = 6.8, 15.6 Hz), 2.48 (0.4H, dd, J = 5.4, 15.6 Hz), 2.32 (0.4H, dd, J = 7.3, 15.6 Hz), 2.27-2.18 (3.6H, m), 1.20 (1.2H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (1.8H, d, J = 6.4 Hz).

[0482]

[0483]

(표 10)의 화합물을, (비교 실시예 63)과 유사한 공정으로 아닐린 A와 반응시켜 제조했다.



[0484]

[0485]

[표 10]

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
81	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-(플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83-7.79 (2H, m), 7.68 (0.7H, s), 7.62 (0.3H, s), 7.55-7.51 (1H, m), 7.35-7.20 (6H, m), 7.16 (0.3H, dd, J = 8.8, 4.9 Hz), 6.90 (0.7H, dd, J = 8.6, 5.0 Hz), 6.31 (0.7H, s), 6.24 (0.3H, s), 4.57 (0.7H, d, J = 12.1 Hz), 4.53 (0.3H, d, J = 12.1 Hz), 4.35 (0.7H, d, J = 11.7 Hz), 4.33 (0.3H, d, J = 11.8 Hz), 3.70-3.62 (0.3H, m), 3.57-3.49 (0.7H, m), 3.06 (3H, s), 2.67 (0.7H, dd, J = 15.5, 6.9 Hz), 2.49 (0.3H, dd, J = 16.4, 5.3 Hz), 2.33 (0.3H, d, J = 15.4, 7.2 Hz), 2.25-2.20 (3.7H, m), 1.20 (0.9H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (2.1H, d, J = 6.3 Hz).
82	CF ₃	H	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 571 [M+H] ⁺

[0486]

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
83	Me	F	5-[(2S)-2-(벤질옥 시)프로필]-1-(4-플 루오로-2-메틸페닐)- 2-메틸-N-[4-(메틸설 포닐)페닐]-1H-파롤- 3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.66 (0.5H, s), 7.64 (0.5H, s), 7.35-7.25 (3H, m), 7.24-7.18 (2H, m), 7.08-6.99 (1.5H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 6.87-6.82 (0.5H, m), 6.29 (0.5H, s), 6.26 (0.5H, s), 4.59 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.31 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.61-3.53 (0.5H, m), 3.52-3.44 (0.5H, m), 3.06 (3H, s), 2.60 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.0 Hz), 2.48 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.42 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.29 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.25 (1.5H, s), 2.24 (1.5H, s), 1.91 (1.5H, s), 1.89 (1.5H, s), 1.19 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 5.9 Hz) MS (ESI) m/z: 535 [M+H] ⁺ .
84	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(벤질옥 시)프로필]-1-[2-(디 플루오로메톡시)-4- 플루오로페닐]-2-메 틸-N-[4-(메틸설포 닐)페닐]-1H-파롤-3- 카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.66 (0.5H, s), 7.63 (0.5H, s), 7.35-7.26 (3H, m), 7.23-7.16 (2.5H, m), 7.11 (0.5H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (0.5H, d, J = 9.0 Hz), 7.02-6.96 (1.5H, m), 6.32 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.28 (0.5H, s), 6.25 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.24 (0.5H, s), 4.49 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.48 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.31 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.65-3.55 (0.5H, m), 3.48-3.38 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.53 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.46 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.37 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.29 (1.5H, s), 2.27 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 6.3 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 6.3 Hz) MS (ESI) m/z: 587 [M+H] ⁺ .

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
85	OCF ₂ H	Cl	5-[(2S)-2-(벤질옥시) 프로필]-1-[4-클로로- 2-(디플루오로메톡시) 페닐]-2-메틸-N-[4- (메틸설포닐)페닐]- 1H-피롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (0.5H, s), 7.63 (0.5H, s), 7.38 (0.5H, d, J = 2.0 Hz), 7.34-7.23 (4.5H, m), 7.22-7.15 (2H, m), 7.13 (0.5H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (0.5H, d, J = 8.8 Hz), 6.31 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.29 (0.5H, s), 6.25 (0.5H, s), 6.22 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 4.50 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 4.49 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 4.31 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 3.64-3.56 (0.5H, m), 3.47-3.39 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.1, 6.8 Hz), 2.51 (0.5H, dd, J = 15.6, 6.4 Hz), 2.47 (0.5H, dd, J = 15.6, 5.9 Hz), 2.38 (0.5H, dd, J = 15.1, 6.4 Hz), 2.29 (1.5H, s), 2.27 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 6.4 Hz) MS (ESI) m/z: 603 [M+H] ⁺ .

[0488]

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및 /또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
86	OCF ₃ H	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-(플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페놀-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.64-7.77 (2H, m), 7.65 (0.5H, s), 7.69 (0.5H, s), 7.35-7.25 (3H, m), 7.24-7.12 (3.5H, m), 7.10-7.01 (1H, m), 6.96 (0.5H, dd, J = 5.5, 8.6 Hz), 6.30 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, s), 4.55-4.48 (1H, m), 4.35-4.30 (1H, m), 3.66-3.57 (0.5H, m), 3.50-3.41 (0.5H, m), 3.06 (3H, s), 2.66 (0.5H, dd, J = 6.7, 15.6 Hz), 2.46 (1H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (0.5H, dd, J = 5.9, 15.6 Hz), 2.28 (1.5H, s), 2.27 (1.5H, s), 1.18 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 5.9 Hz).
87	Cl	Me	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(2-클로로-4-메틸페닐페닐)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, s), 7.69 (0.5H, s), 7.64 (0.5H, s), 7.40-7.08 (7.5H, m), 6.90 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 6.31 (0.5H, s), 6.25 (0.5H, s), 4.47 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.36 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.32 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.67-3.57 (0.5H, m), 3.53-3.43 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.70 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.54 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.7 Hz), 2.45 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.43 (1.5H, s), 2.42 (1.5H, s), 2.35 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.29 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 5.9 Hz); MS (ESI) m/z: 551 [M+H] ⁺ .

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
88	OCF ₂ H	Me	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[2-(디플루오로메톡시)-4-메틸페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.66 (0.5H, s), 7.62 (0.5H, s), 7.34-7.14 (5.5H, m), 7.12-7.06 (2H, m), 6.88 (0.5H, d, J = 7.8 Hz), 6.31 (0.5H, t, J = 72.7 Hz), 6.27 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, t, J = 72.7 Hz), 4.47 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.65-3.56 (0.5H, m), 3.51-3.42 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.68 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.57 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.47 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.46 (1.5H, s), 2.45 (1.5H, s), 2.38 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.30 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 6.3 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 6.3 Hz); MS (ESI) m/z: 583 [M+H] ⁺ .
89	CF ₂ H	H	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 587 [M+H] ⁺

[0490]

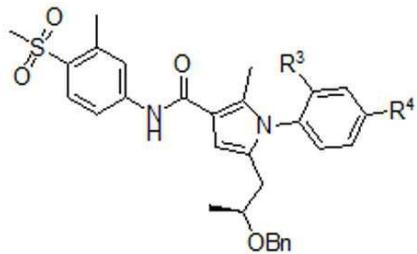
비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
90	CF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 571 [M+H] ⁺
91	Cl	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[2-클로로-4-플루오로페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (ESI) m/z: 555 [M+H] ⁺
92	Me	Cl	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (ESI) m/z: 551 [M+H] ⁺

[0491]

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
93	OCF ₃	C1	5-[{(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (ESI) m/z: 621 [M+H] ⁺
94	C1	C1	5-[{(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(2,4-디클로로페닐)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (ESI) m/z: 571 [M+H] ⁺
95	4-F-PhO	C1	5-[{(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(4-클로로-2-(4-플루오로페녹시)페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (ESI) m/z: 647 [M+H] ⁺
96	4-F-Ph	C1	5-[{(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(5-클로로-4'-플루오로비페닐-2-일)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (ESI) m/z: 631 [M+H] ⁺

[0492]

[0493] 하기 (표 11)의 화합물을, (비교 실시예 63)과 유사한 공정으로 비교 실시예 15의 화합물과 반응시켜 제조했다.



[0494]

[0495]

[표 11]

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
97	CF ₃	C1	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.60 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36-7.18 (5H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.30 (1H, s), 4.56 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.57-3.48 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.23 (3H, s), 2.22 (1H, dd, J = 15.6, 5.9 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.3 Hz) MS (ESI) m/z: 619 [M+H] ⁺ .
98	OCH ₃	C1	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.44-7.40 (1H, m), 7.35-7.26 (4H, m), 7.23-7.16 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.30 (1H, s), 4.52 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.32 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.50-3.39 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.34 (1H, dd, J = 15.6, 5.9 Hz), 2.27 (3H, s), 1.13 (3H, d, J = 5.9 Hz) MS (ESI) m/z: 635 [M+H] ⁺ .

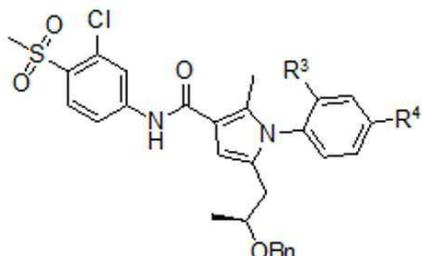
[0496]

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
99	Cl	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 569 [M+H] ⁺
100	CF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 585 [M+H] ⁺
101	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 601 [M+H] ⁺
102	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 603 [M+H] ⁺

[0497]

[0498]

하기 (표 12)의 화합물들, (비교 실시예 63)과 유사한 공정으로 비교 실시예 18의 화합물과 반응시켜 제조했다.



[0499]

[0500]

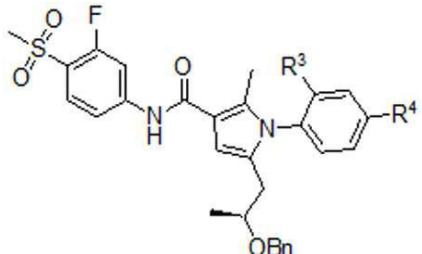
[표 12]

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
103	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-N-[3-클로로-4-(메틸설포닐)페닐]-1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 621 [M+H] ⁺
104	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-N-[3-클로로-4-(메틸설포닐)페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 623 [M+H] ⁺
105	Cl	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-N-[3-클로로-4-(메틸설포닐)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 589 [M+H] ⁺

[0501]

[0502]

하기 (표 13)의 화합물을, (비교 실시예 63)과 유사한 공정으로 비교 실시예 21의 화합물과 반응시켜 제조했다.



[0503]

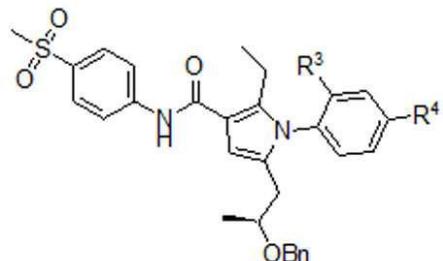
[0504]

[표 13]

비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
106	CF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-N-[3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 589 [M+H] ⁺
107	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-N-[3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 605 [M+H] ⁺
108	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-N-[3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]-1-[4-플루오로페닐-2(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	MS (ESI) m/z: 607 [M+H] ⁺
109	Cl	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-N-[3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 573 [M+H] ⁺

[0505]

[0506] 하기 (표 14)의 화합물을, (비교 실시예 63)과 유사한 공정으로 아닐린 A와 반응시켜 제조했다.



[0507]

[0508]

[표 14]

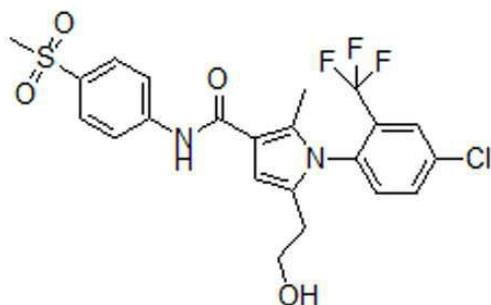
비교 실시예 번호	R ³	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
110	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-2-에틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (FAB) m/z: 601 [M+H] ⁺
111	C1	F	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-에틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	MS (ESI) m/z: 569 [M+H] ⁺
112	C1	C1	5-[(2S)-2-(벤질옥시)프로필]-1-(2,4-디클로로페닐)-2-에틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.91 (2H, m), 7.82-7.79 (2H, m), 7.68 (0.4H, s), 7.63 (0.6H, s), 7.58 (0.6H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (0.4H, d, J = 2.4 Hz), 7.32-7.28 (4H, m), 7.22-7.16 (2.6H, m), 6.91 (0.4H, d, J = 8.8 Hz), 6.32 (0.4H, s), 6.25 (0.6H, s), 4.51 (0.4H, d, J = 12.0 Hz), 4.49 (0.6H, d, J = 12.0 Hz), 4.35 (0.6H, d, J = 12.0 Hz), 3.64-3.59 (0.6H, m), 3.48-3.43 (0.4H, m), 3.06 (3H, s), 2.86-2.75 (1H, m), 2.68-2.53 (1.6H, m), 2.49-2.39 (1H, m), 2.30 (0.4H, dd, J = 5.6, 15.2 Hz), 1.19 (0.6H, d, J = 6.0 Hz), 1.15 (0.6H, d, J = 6.4 Hz), 1.04-0.99 (3H, m).

[0509]

비교 실시 예 번호	R ²	R ⁴	화합물 명칭	MS 및/또는 ¹ H-NMR 스펙트럼
113	CF ₃	Cl	5-[2S]-2-(벤질옥시)프로필]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-에틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페淳-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81-7.79 (3H, m), 7.67 (0.5H, s), 7.62 (0.5H, s), 7.53-7.56 (1H, m), 7.34-7.15 (5.5H, m), 6.91 (0.5H, d, J = 8.4), 6.30 (0.5H, s), 6.22 (0.5H, s), 4.55 (0.5H, d, J = 12.4 Hz), 4.53 (0.5H, d, J = 11.6 Hz), 4.34 (0.5H, d, J = 12.4 Hz), 4.31 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 3.69-3.64 (0.5H, m), 3.55-3.51 (0.5H, m), 3.10-2.97 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.64 (0.5H, dd, J = 15.6, 7.2 Hz), 2.47 (0.5H, dd, J = 15.6, 5.2 Hz), 2.30-2.04 (2H, m), 1.19 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.06-1.00 (3H, m).
114	CF ₃	F	5-[2S]-2-(벤질옥시)프로필]-2-에틸-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페淳-3-카복사미드	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.83-7.79 (2H, m), 7.68 (0.5H, t), 7.63 (0.5H, s), 7.54-7.51 (1H, m), 7.36-7.18 (6.5H, m), 6.91 (0.5H, d, J = 8.4), 6.30 (0.5H, s), 6.22 (0.5H, s), 4.59 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 4.36 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 4.32 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 3.70-3.65 (0.5H, m), 3.57-3.52 (0.5H, m), 3.11-2.99 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.6, 6.8 Hz), 2.48 (0.5H, dd, J = 15.6, 5.2 Hz), 2.31-2.15 (2H, m), 1.20 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 1.16 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.07-1.02 (3H, m).

[0510]

[0511] (실시 예 1) 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[0512]

[0513] 질소 분위기 하에서, 클로로포름 (0.68 L) 중 비교 실시예 60의 화합물 (77 g, 0.13 mmol)의 용액에, 메탄설폰산 (0.33 L, 5.0 mol)을 점차로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 후, 혼합물을 열음 배

쓰(bath)에 봇고, 클로로포름으로 추출했다. 수득한 유기 상을 물 및 포화 염수로 연속해서 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 잔류물을 실리가젤 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 3:1, v/v)로 정제하여 목적 화합물 (44 g, 67%)을 고형물로서 얻었다.

[0514] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.83 (2H, dt, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.73-7.70 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 6.37 (1H, s), 3.81-3.74 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.59 (1H, dt, J = 15.7, 6.4 Hz), 2.42 (1H, dt, J = 15.7, 6.5 Hz), 2.27 (3H, s), 1.50 (1H, br s).

[0515] MS (FAB) m/z : 501[M+H]⁺.

[0516] 체류 시간: 9.0 (실시예 1 - 이성질체 A), 12.5분 (실시예 1 - 이성질체 B)

[0517] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[0518] 분해를 하기 조건으로 수행했다.

[0519] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[0520] 실시예 1 - 이성질체 A

[0521] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.83 (2H, dt, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.78 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.38 (1H, s), 3.81-3.72 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.59 (1H, dt, J = 15.6, 6.6 Hz), 2.41 (1H, dt, J = 15.6, 6.4 Hz), 2.26 (3H, s), 1.61 (1H, t, J = 5.6 Hz).

[0522] $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 501.0863, 실측치 501.0857.

[0523] 체류 시간: 9.0분

[0524] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매].

[0525] $[\alpha]_D^{22}:+3.8(c=1.0,\text{EtOH})$.

[0526] 실시예 1 - 이성질체 B

[0527] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.83 (2H, dt, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.74 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.37 (1H, s), 3.81-3.71 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.59 (1H, dt, J = 15.6, 6.4 Hz), 2.41 (1H, dt, J = 15.6, 6.4 Hz), 2.27 (3H, s), 1.54 (1H, t, J = 5.7 Hz).

[0528] $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 501.0863, 실측치 501.0863.

[0529] 체류 시간: 12.5분

[0530] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매].

[0531] (실시예 2) 5-(2-하드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[0532]

[0533] 메탄올 (20 mL) 중 비교 실시예 63의 화합물 (1.0 g, 1.8 mmol)의 용액에, 20% 팔라듐 히드록시드-탄소 (50% 습윤, 0.5 g)을 첨가하고, 시스템의 내부를 수소 분위기로 만들고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 반응 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 여과물을 농축했다. 수득한 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 목적 화합물 (0.83 g, 99%)를 얻었다.

[0534] MS (FAB) m/z : 467[M+H]⁺

[0535] 체류 시간: 5.6분 (실시예 2 - 이성질체 A), 6.6분 (실시예 2 - 이성질체 B)

[0536] 키랄 HPLC 조건: LC1 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)] 둘용매]

[0537] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0538] 키랄 HPLC 조건: LC3. 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[0539] 실시예 2 - 이성질체 A

[0540] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92–7.82 (5H, m), 7.77–7.73 (2H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.37 (1H, s), 3.80–3.72 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.60 (1H, dt, J = 15.6, 6.6 Hz), 2.43 (1H, dt, J = 15.6, 6.4 Hz), 2.26 (3H, s), 1.57–1.55 (1H, m).

[0541] $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 467, 1252, 실험치 467, 1217.

[0542] 체류 시간: 5~6분

[0543] 키랄 HPLC 조건: LC1- 용리액: 헥사-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)] 등용매]

[0544] $\left[\text{q}_1 \right]_{\text{p}}^{20} : +4 - 3 (\text{c} = 1, 1, \text{EtOH})$

[0545] 실시예 2 - 이성질체 B

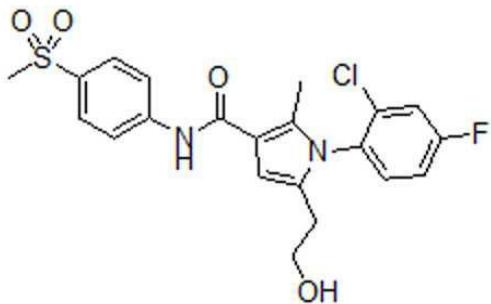
[0546] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92–7.82 (5H, m), 7.76–7.66 (3H, m), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.39 (1H, s), 3.81–3.71 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.69 (1H, dt, J = 15.6, 6.6 Hz), 2.42 (1H, dt, J = 15.6, 6.3 Hz), 2.26 (3H, s), 1.65 (1H, br s).

[0547] $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 467.1252, 실측치 467.1256.

[0548] 체류 시간: 6.6분

[0549] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[0550] (실시예 3) 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[0551]

[0552] 질소 분위기 하에서, 메틸렌 클로라이드 (4 mL) 중 비교 실시예 64의 화합물 (0.60 g, 1.1 mmol)의 용액에, 보론 트리브로마이드 (1.0M 메틸렌 클로라이드 용액, 3.3 mL, 3.3 mmol)을 -40°C에서 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 반응 후, 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액, 물 및 포화 수성 나트륨 클로라이드 용액으로 연속해서 세정하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 수득한 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 목적 화합물 (0.38 g, 76%)을 고형물로서 얻었다.

[0553]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.8, 5.6 Hz), 7.20–7.15 (1H, m), 6.39 (1H, s), 3.72 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.06 (3H, s), 2.61–2.52 (2H, m), 2.30 (3H, s)

[0554]

MS (ESI) m/z : 451[M+H]⁺.

[0555] 체류 시간: 13.7분 (실시예 3 – 이성질체 A), 16.3분 (실시예 3 – 이성질체 B)

[0556] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매]

[0557] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0558] 키랄 HPLC 조건: LC6, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매]

[0559]

실시예 3 – 이성질체 A

MS (ESI) m/z : 451[M+H]⁺.

[0561] 체류 시간: 13.7분

[0562] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매].

[0563]

실시예 3 – 이성질체 B

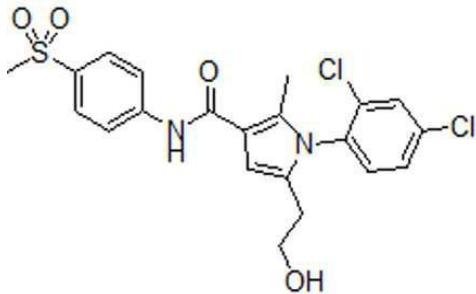
MS (ESI) m/z : 451[M+H]⁺.

[0565] 체류 시간: 16.3분

[0566] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매].

[0567]

(실시예 4) 1-(2,4-디클로로페닐)-5-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



[0569] 표제 화합물 (0.38 g, 90%)을 실시예 3과 유사한 공정으로 비교 실시예 65의 화합물 (0.50 g, 0.90 mmol)로부터 제조했다.

[0570] MS (ESI) m/z : 467[M+H]⁺.

[0571] 체류 시간: 8.0분 (실시예 4 - 이성질체 A), 11.1분 (실시예 4 - 이성질체 B)

[0572] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매]

[0573] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0574] 키랄 HPLC 조건: LC6, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매]

[0575] 실시예 4 - 이성질체 A

[0576] MS (ESI) m/z : 467[M+H]⁺.

[0577] 체류 시간: 8.0분

[0578] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매].

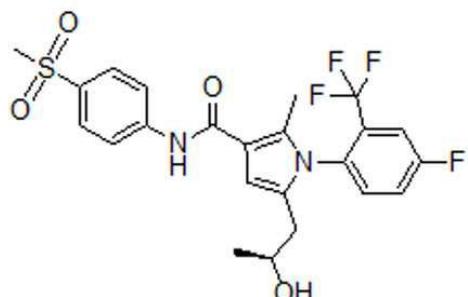
[0579] 실시예 4 - 이성질체 B

[0580] MS (ESI) m/z : 467[M+H]⁺.

[0581] 체류 시간: 11.4분

[0582] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매].

[0583] (실시예 5) 1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드



[0585] 표제 화합물 (0.55 g, 88%)을 실시예 2와 유사한 공정으로 비교 실시예 81의 화합물 (0.74 g, 1.3 mmol)로부터 얻었다.

- [0586] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (0.7H, s), 7.74 (0.3H, s), 7.61-7.57 (1H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 6.39 (0.7H, s), 6.38 (0.3H, s), 4.07-3.98 (0.3H, m), 3.88-3.79 (0.7H, m), 3.08 (3H, s), 2.52-2.43 (1H, m), 2.33-2.19 (4H, m), 1.71 (0.7H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.62 (0.3H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.20 (0.9H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.16 (2.1H, d, $J = 6.3$ Hz).
- [0587] $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 499.1315, 실큐치 499.1319.
- [0588] 체류 시간: 6.3분 (실시예 5 - 이성질체 A), 9.7분 (실시예 5 - 이성질체 B)
- [0589] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]
- [0590] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.
- [0591] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]
- [0592] 실시예 5 - 이성질체 A
- [0593] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (2H, dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz), 7.47-7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz), 6.40 (1H, s), 3.89-3.79 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 15.3, 3.9$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.75 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).
- [0594] $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 499.1315, 실큐치 499.1300.
- [0595] 체류 시간: 6.3분
- [0596] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]
- [0597] $[\alpha]_D^{22}:-3.9^\circ$ ($c=1.1$, EtOH).
- [0598] 실시예 5 - 이성질체 B
- [0599] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (2H, dt, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.47-7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.6, 4.7$ Hz), 6.40 (1H, s), 4.06-3.98 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.8, 4.1$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.22 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 1.69 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).
- [0600] $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 499.1315, 실큐치 499.1286.
- [0601] 체류 시간: 9.7분
- [0602] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매].
- [0603] (실시예 6) 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[0604]

[0605] 표제 화합물 (0.13 g, 68%)을 실시예 1과 유사한 공정으로 비교 실시예 69의 화합물 (0.22 g, 0.37 mmol)로부터 제조했다.

[0606] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.87-7.81 (3H, m), 7.73-7.70 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 6.39 (0.6H, s), 6.38 (0.4H, s), 4.06-3.99 (0.4H, m), 3.87-3.81 (0.6H, m), 3.05 (3H, s), 2.51-2.44 (1H, m), 2.32-2.20 (4H, m), 1.69-1.63 (1H, m), 1.20 (1.2H, d, J = 6.3 Hz), 1.17 (1.8H, d, J = 3.6 Hz).

[0607] MS (FAB) m/z : 515[M+H]⁺

[0608] 체류 시간: 6.4분 (실시예 6 - 이성질체 A), 10.0분 (실시예 6 - 이성질체 B)

[0609] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[0610] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0611] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[0612] 실시예 6 - 이성질체 A

[0613] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91-7.81 (6H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.28-7.25 (1H, m), 6.43 (1H, s), 3.88-3.79 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.46 (1H, dd, J = 15.5, 8.8 Hz), 2.29 (1H, dd, J = 15.6, 3.9 Hz), 2.25 (3H, s), 1.84 (1H, d, J = 3.5 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.3 Hz).

[0614] $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 515.1019, 실측치 515.1001.

[0615] 체류 시간: 6.4분

[0616] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[0617] $[\alpha]_D^{22}:-2.0(c=1.0,\text{EtOH})$.

[0618] 실시예 6 - 이성질체 B

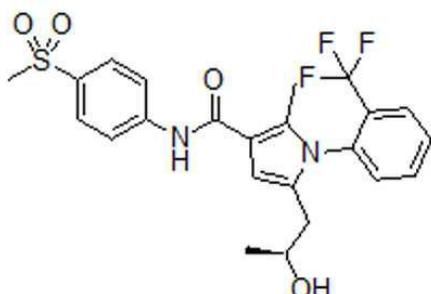
[0619] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, dt, J = 9.0, 2.1 Hz), 7.86-7.81 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.28-7.25 (1H, m), 6.40 (1H, s), 4.06-3.98 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.48 (1H, dd, J = 15.4, 4.1 Hz), 2.26 (3H, s), 2.21 (1H, dd, J = 15.6, 8.6 Hz), 1.68 (1H, d, J = 3.9 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.3 Hz).

[0620] $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 515.1019, 실측치 515.1002.

[0621] 체류 시간: 10.0분

[0622] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매].

[0623] (실시예 7) 5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



[0624]

[0625] 표제 화합물 (1.1 g, 89%)을 실시예 2와 유사한 공정으로 비교 실시예 82의 화합물 (1.4 g, 2.5 mmol)로부터 얻었다.

[0626] MS (FAB) m/z : 481[M+H]⁺.

[0627] 체류 시간: 4.7분 (실시예 7 - 이성질체 A), 6.0분 (실시예 7 - 이성질체 B)

[0628] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0629] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0630] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[0631] 실시예 7 - 이성질체 A

[0632] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.93-7.88 (3H, m), 7.84 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.78-7.67 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.40 (1H, s), 3.86-3.79 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.46 (1H, dd, J = 15.4, 8.8 Hz), 2.33-2.26 (4H, m), 1.75 (1H, d, J = 3.5 Hz), 1.14 (3H, d, J = 6.3 Hz).

[0633] C₂₃H₂₄F₃N₂O₄S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 481.1409, 실측치 481.1393.

[0634] 체류 시간: 4.7분.

[0635] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0636] [α]_D²⁰:-3.2(c=1.1,EtOH).

[0637] 실시예 7 - 이성질체 B

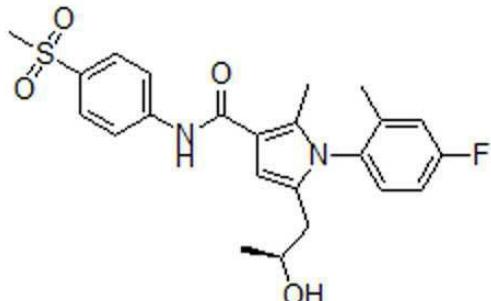
[0638] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.92-7.80 (6H, m), 7.77-7.72 (1H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.40 (1H, s), 4.05-3.98 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.48 (1H, dd, J = 15.2, 4.3 Hz), 2.27-2.21 (4H, m), 1.70 (1H, br s), 1.18 (3H, d, J = 6.3 Hz).

[0639] C₂₃H₂₄F₃N₂O₄S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 481.1409, 실측치 481.1401.

[0640] 체류 시간: 6.0분

[0641] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[0642] (실시예 8) 1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-헵타드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[0643]

[0644] 표제 화합물 (1.2 g, 99%)을 실시예 2와 유사한 공정으로 비교 실시예 83의 화합물 (1.4 g, 2.7 mmol)로부터 얻었다.

[0645] MS (FAB) m/z : 445[M+H]⁺

[0646] 체류 시간: 5.8분 (실시예 8 - 이성질체 A), 7.5분 (실시예 8 - 이성질체 B)

[0647] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0648] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0649] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0650] 실시예 8 - 이성질체 A

[0651] ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, s), 7.16-7.01 (3H, m), 6.40 (1H, s), 3.87-3.78 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.40 (1H, dd, J = 15.2, 8.8 Hz), 2.32 (1H, dd, J = 15.2, 4.4 Hz), 2.26 (3H, s), 1.94 (1H, s), 1.72 (1H, brs), 1.15 (3H, d, J = 5.9 Hz).

[0652] C₂₃H₂₆FN₂O₄S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 445.1597, 실측치 445.1593.

[0653] 체류 시간: 5.8분

[0654] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0655] [α]_D²²:-9.7° (c=1.0, EtOH).

[0656] 실시예 8 - 이성질체 B

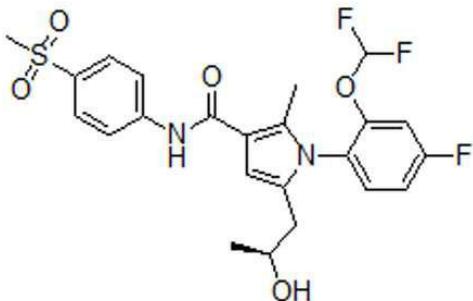
[0657] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, s), 7.16-7.00 (3H, m), 6.40 (1H, s), 3.89-3.78 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.45 (1H, dd, J = 15.2, 4.4 Hz), 2.34 (1H, dd, J = 15.2, 8.6 Hz), 2.26 (3H, s), 1.95 (1H, s), 1.66 (1H, brs), 1.17 (3H, d, J = 5.9 Hz).

[0658] C₂₃H₂₆FN₂O₄S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 445.1597, 실측치 445.1605.

[0659] 체류 시간: 7.5분

[0660] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[0661] (실시예 9) 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[0662]

[0663] 표제 화합물 (1.1 g, 97%)을 실시예 2와 유사한 공정으로 비교 실시예 84의 화합물 (1.4 g, 2.3 mmol)로부터 얻었다.

[0664] MS (FAB) m/z : 497[M+H]⁺

[0665] 체류 시간: 4.6분 (실시예 9 - 이성질체 A), 6.3분 (실시예 9 - 이성질체 B)

[0666] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0667] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0668] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0669] 실시예 9 - 이성질체 A

[0670] ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (1H, s), 7.29-7.24 (1H, m), 7.20-7.15 (1H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 6.41 (1H, t, J = 72.3 Hz), 6.38 (1H, s), 3.88-3.79 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.41 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.30 (3H, s), 1.67 (1H, brs), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[0671] C₂₃H₂₄F₃N₂O₅S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 497.1358, 실측치 497.1350.

[0672] 체류 시간: 4.6분

[0673] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0674] [α]_D²²:-12.6° (c=1.0, EtOH).

[0675] 실시예 9 - 이성질체 B

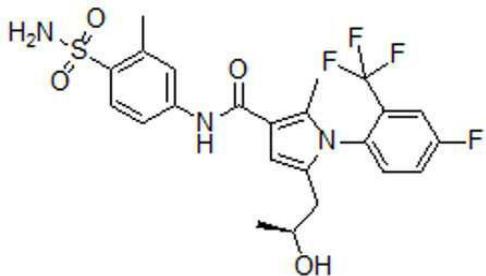
[0676] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (1H, s), 7.31-7.27 (1H, m), 7.20-7.14 (1H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 6.42 (1H, t, J = 72.0 Hz), 6.39 (1H, s), 3.94-3.84 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.50 (1H, dd, J = 15.2, 4.3 Hz), 2.38 (1H, dd, J = 15.2, 8.6 Hz), 2.38 (3H, s), 1.66 (1H, brs), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[0677] C₂₃H₂₄F₃N₂O₅S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 497.1358, 실측치 497.1374.

[0678] 체류 시간: 6.3분

[0679] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[0680] (실시예 10) N-[4-(아미노설포닐)-3-메틸페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-파롤-3-카복사미드



[0681]

[0682] 표제 화합물 (0.29 g, 72%)을 비교 실시예 72의 화합물 (0.47 g, 0.78 mmol)로부터 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다.

[0683] MS (FAB) m/z : 514[M+H]⁺

[0684] 체류 시간: 3.4분 (실시예 10 - 이성질체 A), 5.0분 (실시예 10 - 이성질체 B)

[0685] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0686] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0687] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0688] 실시예 10 - 이성질체 A

[0689] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.2, 3.1 Hz), 7.51-7.40 (2H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 6.42 (1H, s), 4.91 (2H, s), 3.88-3.78 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.45 (1H, dd, J = 15.6, 9.0 Hz), 2.29 (1H, dd, J = 15.6, 3.9 Hz), 2.25 (3H, s), 1.67 (1H, brs), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[0690] C₂₃H₂₄F₄N₃O₄S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 514.1424, 실측치 514.1432.

[0691] 체류 시간: 3.4분

[0692] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매].

[0693] 실시예 10 - 이성질체 B

[0694] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.47-7.41 (1H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 6.37 (1H, s), 4.74 (2H, s), 4.07-3.97 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.49 (1H, dd, J = 15.6, 4.3 Hz), 2.26 (3H, s), 2.22 (1H, dd, J = 15.6, 8.6 Hz), 1.62 (1H, brs), 1.19 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[0695] C₂₃H₂₄F₄N₃O₄S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 514.1424, 실측치 514.1441.

[0696] 체류 시간: 5.0분

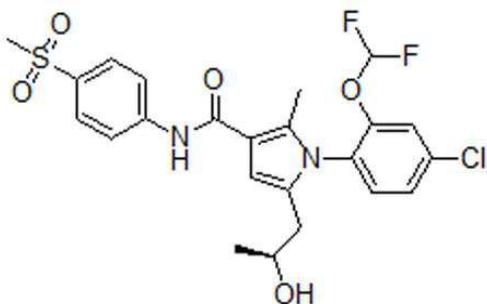
[0697] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매].

[0698] (실시예

11)

1-[4-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-

3-카복사미드



[0699]

[0700] 표제 화합물 (0.31 g, 80%)을 비교 실시예 85의 화합물 (0.57 g, 0.94 mmol)로부터 실시예 1과 유사한 공정으로 얻었다.

[0701]

MS (FAB) m/z : 513[M+H]⁺

[0702]

체류 시간: 4.8분 (실시예 11 - 이성질체 A), 6.6분 (실시예 11 - 이성질체 B)

[0703]

키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0704]

이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0705]

키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0706]

실시예 11 - 이성질체 A

[0707]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (1H, s), 7.45-7.42 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.40 (1H, t, J = 72.0 Hz), 6.39 (1H, s), 3.88-3.79 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.43 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.31 (3H, s), 1.67 (1H, brs), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[0708]

C₂₃H₂₄C1F₂N₂O₅S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 513.1063, 실측치 513.1071.

[0709]

체류 시간: 4.8분

[0710]

키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0711]

[α]_D²²:-11.0° (c=1.0, EtOH).

[0712]

실시예 11 - 이성질체 B

[0713]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (1H, s), 7.44-7.41 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.41 (1H, t, J = 72.0 Hz), 6.39 (1H, s), 3.95-3.84 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.50 (1H, dd, J = 15.2, 4.3 Hz), 2.38 (1H, dd, J = 15.2, 8.6 Hz), 2.31 (3H, s), 1.66 (1H, brs), 1.16 (3H, d, J = 5.9 Hz).

[0714]

C₂₃H₂₄C1F₂N₂O₅S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 513.1081, 실측치 513.1071.

[0715]

체류 시간: 6.6분

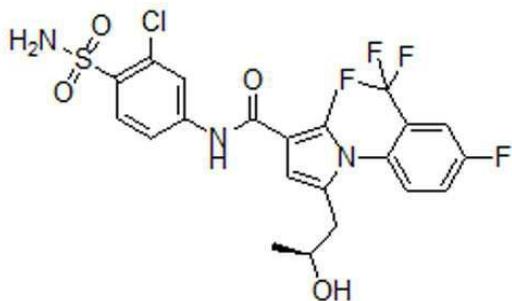
[0716]

키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[0717]

(실시예 12) N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시

프로필]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드



[0718]

[0719] 표제 화합물 (0.19 g, 67%)을 비교 실시예 79의 화합물 (0.31 g, 0.52 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.89 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.13 (1H, s), 7.95 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 7.91 (0.4H, s), 7.90 (0.6H, s), 7.87 (0.6H, s), 7.85 (0.4H, s), 7.83-7.77 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 4.9, 8.8 Hz), 7.46 (2H, s), 6.73 (1H, s), 4.57 (0.6H, d, J = 4.9 Hz), 4.55 (0.4H, d, J = 4.4 Hz), 3.75-3.68 (1H, m), 2.43 (0.6H, dd, J = 5.9, 15.1 Hz), 2.28-2.16 (0.8H, m), 2.15 (1.8H, s), 2.14 (1.2H, s), 2.03 (0.6H, dd, J = 6.8, 15.1 Hz), 1.05 (1.2H, d, J = 6.4 Hz), 0.99 (1.8H, d, J = 6.4 Hz).

[0720] MS (ESI) m/z : 534[M+H]⁺

[0721] 체류 시간: 3.4분 (실시예 12 - 이성질체 A), 4.9분 (실시예 12 - 이성질체 B)

[0722] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0723] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0724] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0725] 실시예 12 - 이성질체 A

[0726] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.03 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 2.9, 8.3 Hz), 7.48-7.40 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J = 4.9, 8.3 Hz), 6.49 (1H, s), 5.37 (2H, s), 3.87-3.78 (1H, brs), 2.43 (1H, dd, J = 8.8, 15.6 Hz), 2.30-3.20 (4H, m), 2.13 (1H, s), 1.13 (3H, d, J = 5.9 Hz).

[0727] MS (ESI) m/z : 534[M+H]⁺[0728] C₂₂H₂₀C1F₄N₃NaO₄S[M+Na]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 556.0697, 실측치 556.0719

[0729] 체류 시간: 3.3분

[0730] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0731] [α]_D²²:-3.8° (c=1.0, EtOH).

[0732] 실시예 12 - 이성질체 B

[0733] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.05 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.97-7.88 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J = 2.9, 8.3 Hz), 7.49-7.40 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J = 4.9, 8.3 Hz), 6.45 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.08-3.98 (1H, brs), 2.45 (1H, dd, J = 3.9, 15.6 Hz), 2.27-2.15 (4H, m), 1.96 (1H, s), 1.17 (3H, d, J = 5.9 Hz).

[0734] MS (ESI) m/z : 534[M+H]⁺[0735] C₂₂H₂₀C1F₄N₃NaO₄S[M+Na]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 556.0697, 실측치 556.0716

[0736] 체류 시간: 4.9분

[0737] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0738] $[\alpha]_D^{22} : +3.3^\circ$ ($c=0.75$, EtOH).

[0739] (실시예 13) N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드



[0740]

[0741] 표제 화합물 (0.26 g, 88%)을 비교 실시예 80의 화합물 (0.25 g, 0.39 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[0742] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.89 (0.6H, s), 9.88 (0.4H, s), 8.15-8.08 (2H, m), 8.03-7.98 (1H, m), 7.93-7.84 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48-7.44 (2H, brs), 6.74 (1H, s), 4.57 (0.6H, d, J = 4.4 Hz), 4.55 (0.4H, d, J = 4.4 Hz), 3.76-3.65 (1H, m), 2.43 (0.6H, dd, J = 5.9, 15.1 Hz), 2.30-2.17 (0.8H, m), 2.15 (1.8H, s), 2.14 (1.2H, s), 2.04 (0.6H, dd, J = 6.8, 15.1 Hz), 1.05 (1.2H, d, J = 5.4 Hz), 0.99 (1.8H, d, J = 6.4 Hz).

[0743] MS (ESI) m/z : 550[M+H]⁺

[0744] 체류 시간: 3.4분 (실시예 13 - 이성질체 A), 5.0분 (실시예 13 - 이성질체 B)

[0745] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0746] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0747] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0748] 실시예 13 - 이성질체 A

[0749] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.89 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.93-7.83 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50-7.41 (2H, brs), 6.74 (1H, s), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.75-3.65 (1H, m), 2.43 (1H, dd, J = 5.9, 15.1 Hz), 2.15 (3H, s), 2.04 (1H, dd, J = 6.8, 15.1 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[0750] MS (ESI) m/z : 550[M+H]⁺

[0751] C₂₂H₂₀Cl₂F₃N₃NaO₄S[M+Na]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 572.04014, 실태치 572.0414

[0752] 체류 시간: 3.4분

[0753] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매].

[0754] 실시예 13 - 이성질체 B

[0755] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.88 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.0 Hz),, 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.93–7.83 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49–7.41 (2H, brs), 6.74 (1H, s), 4.55 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.76–3.67 (1H, m), 2.30–2.17 (2H, m), 2.14 (3H, s), 1.05 (3H, d, J = 5.4 Hz).

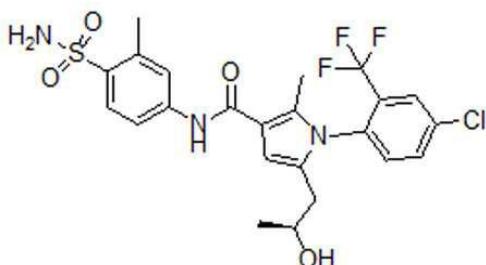
[0756] MS (ESI) m/z : 550[M+H]⁺

[0757] C₂₂H₂₀C₁₂F₃N₃NaO₄S[M+Na]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 572.04014, 실측치 572.0392

[0758] 체류 시간: 5.0분

[0759] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매].

[0760] (실시예 14) N-[4-(아미노설포닐)-3-메틸페닐]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드



[0761]

[0762] 표제 화합물 (0.36 g, 73%)을 비교 실시예 73의 화합물 (0.67 g, 0.92 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[0763] MS (FAB) m/z : 530[M+H]⁺

[0764] 체류 시간: 3.4분 (실시예 14 – 이성질체 A), 5.0분 (실시예 14 – 이성질체 B)

[0765] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0766] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0767] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0768] 실시예 14 – 이성질체 A

[0769] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.92 (1H, s), 7.84 (2H, dd, J = 5.5, 3.1 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48–7.42 (1H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.47 (1H, s), 5.10 (2H, s), 3.87–3.74 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.43 (1H, dd, J = 15.6, 9.0 Hz), 2.30–2.21 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.16 (1H, brs), 1.13 (3H, d, J = 6.3 Hz).

[0770] C₂₃H₂₄C₁F₃N₃O₄S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 530.1128, 실측치 530.1141.

[0771] 체류 시간: 3.4분

[0772] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0773] $[\alpha]_D^{22}:-2.7^\circ$ (c=1.0, EtOH).

[0774] 실시예 14 – 이성질체 B

[0775] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz), 7.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.50-7.44 (1H, m), 7.26 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.42 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.07-3.97 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.6$, 3.9 Hz), 2.25 (3H, s), 2.20 (1H, dd, $J = 15.6$, 9.0 Hz), 1.85 (1H, brs), 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0776] $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 530.1128, 실측치 530.1130.

[0777] 체류 시간: 5.0분

[0778] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매].

[0779] (실시예 15) N-[4-(아미노설포닐)-3-메틸페닐]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-하이드록시프로필]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드



[0780]

[0781] 표제 화합물 (0.54 g, 88%)을 비교 실시예 74의 화합물 (0.72 g, 1.1 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[0782] MS (FAB) m/z : 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0783] 체류 시간: 3.3분 (실시예 15 - 이성질체 A), 4.7분 (실시예 15 이성질체 B)

[0784] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0785] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0786] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0787] 실시예 15 - 이성질체 A

[0788] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.51-7.43 (3H, m), 7.28 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.43 (1H, s), 4.93 (2H, s), 3.86-3.75 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.40 (1H, dd, $J = 15.6$, 8.2 Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 15.6$, 4.3 Hz), 2.30 (3H, s), 1.88 (1H, brs), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0789] $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 546.1077, 실측치 546.1089.

[0790] 체류 시간: 3.3분

[0791] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0792] $[\alpha]_D^{22}:-7.6^\circ$ ($c=1.0$, EtOH).

[0793] 실시예 15 - 이성질체 B

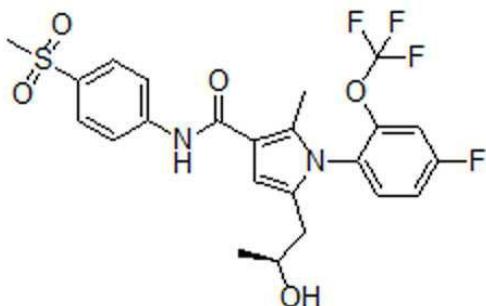
[0794] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.51-7.43 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.42 (1H, s), 4.90 (2H, s), 4.02-3.90 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 15.6$, 4.3 Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 15.6$, 8.6 Hz), 2.30 (3H, s), 1.83 (1H, brs), 1.17 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0795] $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 546.1077, 실측치 546.1088.

[0796] 체류 시간: 4.7분

[0797] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매].

[0798] (실시예 16) 1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-하드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



[0799]

[0800] 표제 화합물 (0.10 g, 79%)을 비교 실시예 86의 화합물 (0.15 g, 0.25 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[0801] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.37-7.29 (1H, m), 7.26-7.16 (2H, m), 6.41 (1H, s), 4.00-3.91 (0.5H, m), 3.87-3.77 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.51-2.28 (5H, m), 1.73-1.65 (1H, m), 1.17 (1.5H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.15 (1.5H, d, $J = 6.4$ Hz).

[0802] MS (AP) m/z : 515 [$\text{M}+\text{H}]^+$

[0803] 체류 시간: 3.9분 (실시예 16 - 이성질체 A), 5.1분 (실시예 16 - 이성질체 B)

[0804] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0805] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0806] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]"

[0807] 실시예 16 - 이성질체 A

[0808] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.86-7.81 (3H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 5.4$, 8.8 Hz), 7.26-7.16 (2H, m), 6.42 (1H, s), 3.87-3.77 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 8.3$, 15.6 Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 3.9$, 15.6 Hz), 2.30 (3H, s), 1.77 (1H, s), 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

[0809] MS (ESI) m/z : 515 [$\text{M}+\text{H}]^+$

[0810] 체류 시간: 3.9분

[0811] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0812] $[\alpha]_D^{22} : -3.6^\circ$ ($c=1.0$, EtOH).

[0813] 실시예 16 - 이성질체 B

[0814] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85–7.78 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 5.9, 8.8$ Hz), 7.25–7.16 (2H, m), 6.41 (1H, s), 4.00–3.91 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 4.4, 15.6$ Hz), 2.34 (1H, dd, $J = 8.8, 15.6$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.75 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)

[0815] MS (ESI) m/z : 515[M+H]⁺

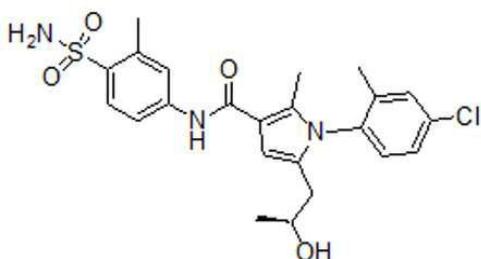
[0816] $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 515.1264, 실측치 515.1285

[0817] 체류 시간: 5.1분

[0818] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0819] $[\alpha]_D^{22} : -1.0^\circ$ ($c=0.50$, EtOH).

[0820] (실시예 17) N-[4-(아미노설포닐)-3-메틸페닐]-1-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드



[0821]

[0822] 표제 화합물 (0.48 g, 79%)을 비교 실시예 75의 화합물 (0.75 g, 1.3 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[0823] MS (FAB) m/z : 476[M+H]⁺

[0824] 체류 시간: 5.1분 (실시예 17 - 이성질체 A), 8.3분 (실시예 17 - 이성질체 B)

[0825] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0826] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0827] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0828] 실시예 17 - 이성질체 A

[0829] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.35–7.30 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.40 (1H, s), 4.85 (2H, s), 3.87–3.77 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.39 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.93 (3H, s), 1.82 (1H, brs), 1.14 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0830] $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 476.1411, 실측치 476.1425.

[0831] 체류 시간: 5.1분

[0832] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0833] $[\alpha]_D^{22} : -6.9^\circ$ ($c=1.0$, EtOH).

[0834] 실시예 17 - 이성질체 B

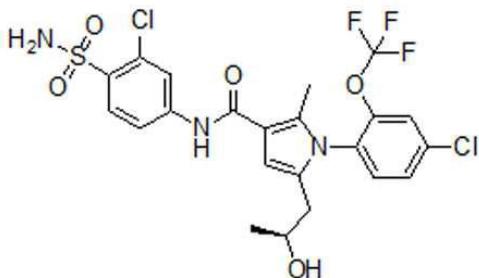
[0835] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.44 (1H, s), 5.01 (2H, s), 3.89-3.78 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.25 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.61 (1H, brs), 1.14 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

[0836] $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 476.1411, 실패치 476.1425.

[0837] 체류 시간: 8.3분

[0838] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매].

[0839] (실시예 18) N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드



[0840]

[0841] 표제 화합물 (0.27 g, 83%)을 비교 실시예 76의 화합물 (0.38 g, 0.58 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[0842] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.91 (0.5H, s), 7.89 (0.5H, s), 7.51-7.44 (3H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 5.28 (2H, s), 4.03-3.93 (0.5H, m), 3.86-3.77 (0.5H, m), 2.50-2.44 (5H, m), 2.00-1.86 (1H, m), 1.17 (1.5H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.14 (1.5H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0843] MS (ESI) $m/z : 566[\text{M}+\text{H}]^+$

[0844] 체류 시간: 3.3분 (실시예 18 - 이성질체 A), 4.7분 (실시예 18 - 이성질체 B)

[0845] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0846] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0847] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0848] 실시예 18 - 이성질체 A

[0849] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.47 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.44 (1H, s), 5.29-5.18 (2H, brs), 3.89-3.77 (1H, m), 2.43-2.17 (5H, m), 1.90 (1H, s), 1.14 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0850] MS (ESI) $m/z : 566[\text{M}+\text{H}]^+$

[0851] $C_{22}H_{20}Cl_2F_3N_3NaO_5S[M+Na]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 588.0351, 실측치 588.0374

[0852] 체류 시간: 3.3분

[0853] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매].

[0854] 실시예 18 - 이성질체 B

[0855] 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, s), 7.51-7.43 (3H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.44 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.02-3.92 (1H, m), 2.46 (1H, dd, J = 4.3, 15.6 Hz), 2.37-2.26 (4H, m), 1.88 (1H, d, J = 3.5 Hz), 1.17 (3H, d, J = 6.3 Hz).

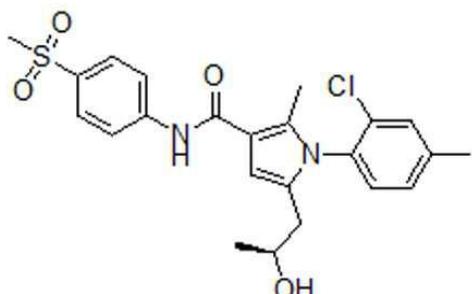
[0856] MS (ESI) m/z : 566[M+H]⁺

[0857] $C_{22}H_{20}Cl_2F_3N_3NaO_5S[M+Na]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 588.0351, 실측치 588.0364

[0858] 체류 시간: 4.7분

[0859] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매].

[0860] (실시예 19) 1-(2-클로로-4-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



[0861]

[0862] 표제 화합물 (0.56 g, 80%)을 비교 실시예 87의 화합물 (0.84 g, 1.5 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[0863] MS (ESI) m/z : 461[M+H]⁺

[0864] 체류 시간: 5.6분 (실시예 19 - 이성질체 A), 7.0분 (실시예 19 - 이성질체 B)

[0865] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0866] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0867] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0868] 실시예 19 - 이성질체 A

[0869] 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.25-7.21 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.39 (1H, s), 3.86-3.76 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.48 (1H, dd, J = 15.6, 8.2 Hz), 2.45 (3H, s), 2.40 (1H, dd, J = 15.6, 4.7 Hz), 2.29 (3H, s), 1.73 (1H, brs), 1.15 (3H, d, J = 6.3 Hz).

[0870] $C_{23}H_{26}Cl_2O_4S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 461.1302, 실측치 461.1284.

[0871] 체류 시간: 5.6분

[0872] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0873] $[\alpha]_D^{22} : -26.6^\circ$ (c=1.0, EtOH).

[0874] 실시예 19 - 이성질체 B

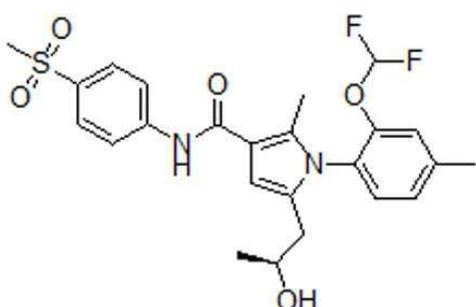
[0875] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.25–7.21 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.39 (1H, s), 3.89–3.77 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.49 (1H, dd, $J = 15.3, 4.3$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J = 15.3, 8.6$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.74 (1H, brs), 1.14 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

[0876] $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 461.1302, 실측치 461.1296.

[0877] 체류 시간: 7.0분

[0878] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[0879] (실시예 20) 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-메틸페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[0880]

[0881] 표제 화합물 (0.87 g, 98%)을 비교 실시예 88의 화합물 (1.0 g, 0.78 mmol)로부터 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다.

[0882] MS (ESI) m/z : 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0883] 체류 시간: 4.7분 (실시예 20 - 이성질체 A), 6.1분 (실시예 20 - 이성질체 B)

[0884] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0885] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0886] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0887] 실시예 20 - 이성질체 A

[0888] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.20–7.15 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.38 (1H, t, $J = 72.7$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.88–3.76 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.44 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.73 (1H, brs), 1.14 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0889] $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 493.1609, 실측치 493.1587.

[0890] 체류 시간: 4.7분

[0891] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0892] $[\alpha]_D^{22} : -13.4^\circ$ (c=1.0, EtOH).

[0893] 실시예 20 - 이성질체 B

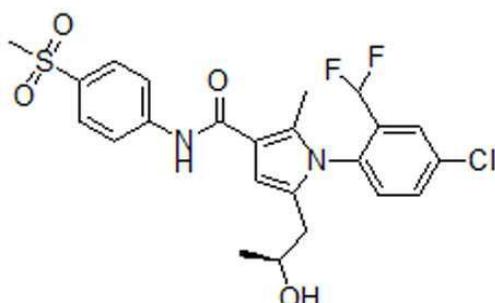
[0894] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.20–7.11 (3H, m), 6.39 (1H, t, $J = 72.7$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.92–3.82 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.50 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.47 (3H, s), 2.39 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.73 (1H, brs), 1.15 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

[0895] $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 493.1609, 실측치 493.1598.

[0896] 체류 시간: 6.1분

[0897] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[0898] (실시예 21) 1-[4-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[0899]

[0900] 표제 화합물 (0.50 g, 80%)을 비교 실시예 89의 화합물 (0.74 g, 1.3 mmol)로부터 실시예 1과 유사한 공정으로 얻었다.

[0901] MS (FAB) m/z : 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0902] 체류 시간: 5.5분 (실시예 21 - 이성질체 A), 7.8분 (실시예 21 - 이성질체 B)

[0903] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[0904] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0905] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[0906] 실시예 21 - 이성질체 A

[0907] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.85–7.81 (4H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.45 (1H, s), 6.10 (1H, t, $J = 54.4$ Hz), 3.89–3.81 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.39–2.36 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.75 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0908] $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 497.1113, 실측치 497.1109

[0909] 체류 시간: 5.5분

[0910] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[0911] $[\alpha]_D^{21} : +16^\circ$ ($c=1.0$, EtOH).

[0912] 실시예 21 - 이성질체 B

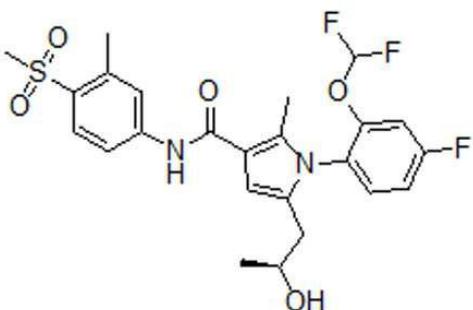
[0913] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85–7.79 (4H, m), 7.65–7.62 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.43 (1H, s), 6.07 (1H, t, $J = 54.4$ Hz), 3.96–3.88 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 15.6$, 4.3 Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 15.2$, 8.2 Hz), 2.27 (3H, s), 1.65 (1H, br s), 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0914] $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 497.1113, 실측치 497.1126.

[0915] 체류 시간: 7.8분

[0916] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매].

[0917] (실시예 22) 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[0918]

[0919] 표제 화합물 (0.27 g, 86%)을 비교 실시예 101의 화합물 (0.37 g, 0.62 mmol)로부터 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다.

[0920] MS (FAB) m/z : 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0921] 체류 시간: 4.5분 (실시예 22 - 이성질체 A), 7.0분 (실시예 22 - 이성질체 B)

[0922] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0923] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0924] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0925] 실시예 22 - 이성질체 A

[0926] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.29–7.24 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.13–7.07 (1H, m), 6.41 (1H, t, $J = 71.9$ Hz), 6.36 (1H, s), 3.86–3.79 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.43 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.65 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0927] $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 511.1515, 실측치 511.1489.

[0928] 체류 시간: 4.5분

[0929] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[0930] 실시예 22 - 이성질체 B

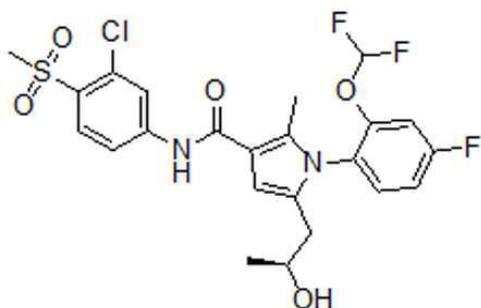
[0931] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 7.12-7.07 (1H, m), 6.42 (1H, t, $J = 71.7$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.92-3.84 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.49 (1H, dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.66 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0932] $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 511.1515, 실측치 511.1504.

[0933] 체류 시간: 7.0분

[0934] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[0935] (실시예 23) N-[3-클로로-4-(메틸설포닐)페닐]-1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드



[0936]

[0937] 표제 화합물 (0.11 g, 42%)을 비교 실시예 103의 화합물 (0.30 g, 0.48 mmol)로부터 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다.

[0938] MS (FAB) m/z : 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0939] 체류 시간: 4.4분 (실시예 23 - 이성질체 A), 7.1분 (실시예 23 - 이성질체 B)

[0940] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0941] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0942] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[0943] 실시예 23 - 이성질체 A

[0944] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.55 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.29-7.25 (1H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.13-7.07 (1H, m), 6.41 (1H, t, $J = 71.7$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.87-3.81 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.42 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.67 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0945] $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 531.0968, 실측치 531.0960.

[0946] 체류 시간: 4.4분

[0947] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[0948] $[\alpha]_D^{21} : -12^\circ$ ($c=0.53$, EtOH).

[0949] 실시예 23 - 이성질체 B

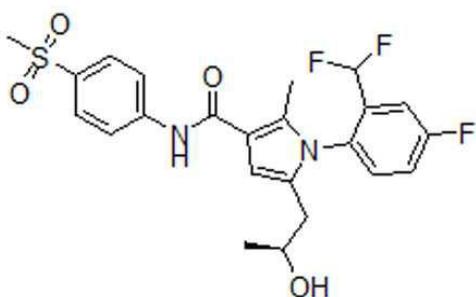
[0950] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.56 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.31–7.26 (1H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 7.13–7.07 (1H, m), 6.42 (1H, t, $J = 71.7$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.93–3.85 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.69 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

[0951] $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 531.0968, 실측치 531.0968.

[0952] 체류 시간: 7.1분

[0953] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[0954] (실시예 24)
1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



[0955]

[0956] 표제 화합물 (0.29 g, 90%)을 비교 실시예 90의 화합물 (0.38 g, 0.67 mmol)로부터 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다.

[0957] MS (FAB) m/z : 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0958] 체류 시간: 4.5분 (실시예 24 - 이성질체 A), 6.0분 (실시예 24 - 이성질체 B)

[0959] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[0960] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0961] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[0962] 실시예 24 - 이성질체 A

[0963] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.85–7.81 (3H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.39–7.33 (1H, m), 7.29–7.25 (1H, m), 6.44 (1H, s), 6.10 (1H, t, $J = 53.6$ Hz), 3.90–3.81 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.39–2.36 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.71 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0964] $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 481.1409, 실측치 481.1416.

[0965] 체류 시간: 4.5분

[0966] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[0967] $[\alpha]_D^{21} : +14^\circ$ ($c=1.0$, EtOH).

[0968] 실시예 24 - 이성질체 B

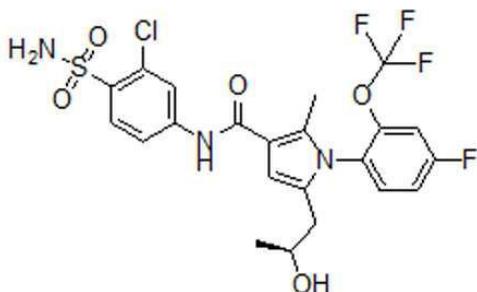
[0969] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.39–7.34 (1H, m), 7.30–7.26 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.06 (1H, t, $J = 53.2$ Hz), 3.97–3.89 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.62 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0970] $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 481.1409, 실태치 481.1421.

[0971] 체류 시간: 6.0분

[0972] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매].

[0973] (실시예 25) N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-파롤-3-카복사미드



[0974]

[0975] 표제 화합물 (0.14 g, 78%)을 비교 실시예 77의 화합물 (0.22 g, 0.36 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[0976] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (0.6H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.72 (0.4H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.57–7.51 (1H, m), 7.48–7.43 (1H, m), 7.40–7.34 (1H, m), 6.66 (0.4H, s), 6.65 (0.6H, s), 3.90–3.75 (1H, m), 2.58 (0.4H, dd, $J = 6.7, 15.3$ Hz), 2.41 (0.6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.34–2.23 (4H, m), 1.14 (1.2H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.10 (1.8H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0977] MS (ESI) m/z : 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0978] 체류 시간: 3.3분 (실시예 25 - 이성질체 A), 4.5분 (실시예 25 - 이성질체 B)

[0979] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0980] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[0981] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0982] 실시예 25 - 이성질체 A

[0983] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (1H, s), 7.99–7.90 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 5.3, 8.3$ Hz), 7.25–7.16 (2H, m), 6.48 (1H, s), 5.34 (2H, s), 3.58–3.55 (1H, m), 2.49–2.32 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.02 (1H, s), 1.13 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

[0984] MS (ESI) m/z : 550[M+H]⁺

[0985] C₂₂H₂₀C1F₄N₃NaO₅S[M+Na]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 572.0646, 실측치 572.0675

[0986] 체류 시간: 3.3분

[0987] 키랄 HPLC 조건: LC-1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0988] [α]_D²²: -3.8° (c=0.75, EtOH).

[0989] 실시예 25 - 이성질체 B

[0990] ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 5.9, 8.8 Hz), 7.24–7.15 (2H, m), 6.50 (1H, s), 5.48 (2H, s), 4.03–3.92 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J = 3.9, 15.6 Hz), 2.35–2.15 (5H, m), 1.14 (3H, d, J = 5.9 Hz).

[0991] MS (ESI) m/z : 550[M+H]⁺

[0992] C₂₂H₂₀C1F₄N₃NaO₅S[M+Na]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 572.0646, 실측치 572.0674

[0993] 체류 시간: 4.6분

[0994] 키랄 HPLC 조건: LC-1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), 등용매]

[0995] [α]_D²²: +0.14° (c=0.50, EtOH).

[0996] (실시예 26) 1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[0997]

[0998] 표제 화합물 (0.11 g, 51%)을 비교 실시예 102의 화합물 (0.25 g, 0.42 mmol)로부터 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다.

[0999] MS (FAB) m/z : 513[M+H]⁺.

[1000] 체류 시간: 5.6분 (실시예 26 - 이성질체 A), 8.4분 (실시예 26 - 이성질체 B)

[1001] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[1002] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1003] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[1004] 실시예 26 - 이성질체 A

[1005] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.7 Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.2 Hz), 7.47–7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.6$, 5.1 Hz), 6.39 (1H, s), 3.88–3.79 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.6$, 8.6 Hz), 2.32–2.25 (4H, m), 1.76 (1H, br s), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[1006] $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 513.1471, 실태치 513.1458.

[1007] 체류 시간: 5.6분

[1008] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[1009] $[\alpha]_D^{20}:-5.5^\circ$ ($c=1.1$, EtOH).

[1010] 실시예 26 – 이성질체 B

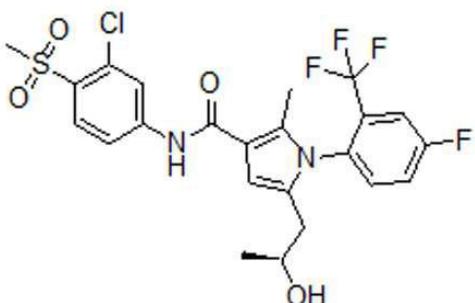
[1011] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.7 Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6$, 2.0 Hz), 7.47–7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.6$, 5.1 Hz), 6.37 (1H, s), 4.06–3.99 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.6$, 4.3 Hz), 2.26 (3H, s), 2.22 (1H, dd, $J = 15.6$, 8.6 Hz), 1.64 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[1012] $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 513.1471, 실태치 513.1472.

[1013] 체류 시간: 8.4분

[1014] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매].

[1015] (실시예 27) N-[3-클로로-4-(메틸설포닐)페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-하드록시프로필]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드



[1016]

[1017] 표제 화합물 (0.48 g, 87%)을 비교 실시예 104의 화합물 (0.64 g, 1.0 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1018] MS (FAB) m/z : 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1019] 체류 시간: 4.8분 (실시예 27 – 이성질체 A), 7.8분 (실시예 27 – 이성질체 B)

[1020] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[1021] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1022] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[1023] 실시예 27 – 이성질체 A

[1024] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, s), 7.61-7.56 (2H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.8, 4.9 Hz), 6.43 (1H, s), 3.88-3.80 (1H, m), 3.26 (3H, s), 2.46 (1H, dd, J = 15.6, 8.6 Hz), 2.31-2.24 (4H, m), 1.86 (1H, br s), 1.15 (3H, d, J = 6.3 Hz).

[1025] $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 533.0925, 실측치 533.0973.

[1026] 체류 시간: 4.8분

[1027] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[1028] $[\alpha]_D^{20}:-4.4^\circ$ ($c=0.93$, EtOH).

[1029] 실시예 27 - 이성질체 B

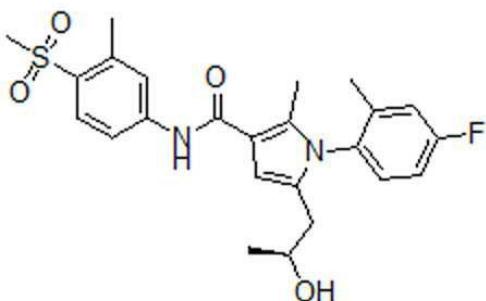
[1030] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.80 (1H, s), 7.60-7.54 (2H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.8, 4.9 Hz), 6.40 (1H, s), 4.07-3.99 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.48 (1H, dd, J = 15.6, 3.9 Hz), 2.25 (3H, s), 2.21 (1H, dd, J = 15.6, 8.6 Hz), 1.71 (1H, d, J = 3.5 Hz), 1.19 (3H, d, J = 5.9 Hz).

[1031] $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 533.0925, 실측치 533.0945.

[1032] 체류 시간: 7.8분

[1033] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매].

[1034] (실시예 28) 1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5-[$(2S)$ -2-하드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[1035]

[1036] 표제 화합물 (0.21 g, 50%)을 비교 실시예 70의 화합물 (0.50 g, 0.91 mmol)로부터 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다.

[1037] MS (FAB) m/z : 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1038] 체류 시간: 8.3분 (실시예 28 - 이성질체 A), 9.7분 (실시예 28 - 이성질체 B)

[1039] 키랄 HPLC 조건: LC2, 용리액: 헥산-EtOH [50:50 (v/v), 등용매]

[1040] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1041] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [65:28:7 (v/v/v), 등용매]

[1042] 실시예 28 - 이성질체 A

[1043] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.15–7.01 (3H, m), 6.39 (1H, s), 3.87–3.78 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.40 (1H, dd, $J = 15.2, 8.6$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.75 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[1044] $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 459.1754, 실측치 459.1742.

[1045] 체류 시간: 8.3분

[1046] 키랄 HPLC 조건: LC2, 용리액: 헥산-EtOH [50:50 (v/v), 등용매]

[1047] $[\alpha]_D^{21}:-8.8^\circ$ ($c=1.1$, EtOH).

[1048] 실시예 28 – 이성질체 B

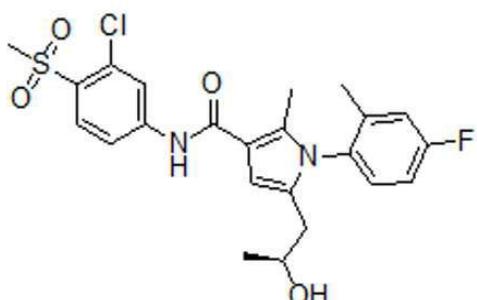
[1049] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.15–7.01 (3H, m), 6.38 (1H, s), 3.88–3.80 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.45 (1H, dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 15.2, 8.2$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.66 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[1050] $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 459.1754, 실측치 459.1774.

[1051] 체류 시간: 9.7분

[1052] 키랄 HPLC 조건: LC2, 용리액: 헥산-EtOH [50:50 (v/v), 등용매].

[1053] (실시예 29) N-[3-클로로-4-(메틸설포닐)페닐]-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드



[1054]

[1055] 표제 화합물 (0.37 g, 76%)을 비교 실시예 71의 화합물 (0.58 g, 1.0 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1056] MS (FAB) m/z : 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1057] 체류 시간: 9.1분 (실시예 29 – 이성질체 A), 10.3분 (실시예 29 – 이성질체 B)

[1058] 키랄 HPLC 조건: LC2, 용리액: 헥산-EtOH [60:40 (v/v), 등용매]

[1059] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1060] 키랄 HPLC 조건: LC4, 용리액: 헥산-EtOH [60:40 (v/v), 등용매]

[1061] 실시예 29 – 이성질체 A

[1062] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.56 (1H, dd, $J = 8.6$, 2.2 Hz), 7.15–7.01 (3H, m), 6.39 (1H, s), 3.87–3.79 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.39 (1H, dd, $J = 15.2$, 8.6 Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 15.2$, 4.1 Hz), 2.26 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.74 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[1063] $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClFN}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 479.1208, 실측치 479.1198.

[1064] 체류 시간: 9.1분

[1065] 키랄 HPLC 조건: LC2, 용리액: 헥산-EtOH [60:40 (v/v), 등용매]

[1066] $[\alpha]_D^{21}:-9.0^\circ$ ($c=1.1$, EtOH).

[1067] 실시예 29 – 이성질체 B

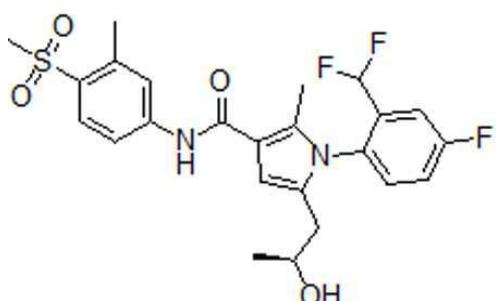
[1068] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.56 (1H, dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz), 7.15–7.01 (3H, m), 6.39 (1H, s), 3.89–3.80 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.45 (1H, dd, $J = 15.3$, 4.3 Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 15.2$, 8.2 Hz), 2.26 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.68 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[1069] $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClFN}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 479.1208, 실측치 479.1210.

[1070] 체류 시간: 10.3분

[1071] 키랄 HPLC 조건: LC2, 용리액: 헥산-EtOH [60:40 (v/v), 등용매].

[1072] (실시예 30) 1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드



[1073]

[1074] 표제 화합물 (0.30 g, 96%)을 비교 실시예 100의 화합물 (0.37 g, 0.64 mmol)로부터 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다.

[1075] MS (FAB) m/z : 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1076] 체류 시간: 4.6분 (실시예 30 – 이성질체 A), 6.9분 (실시예 30 – 이성질체 B)

[1077] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1078] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1079] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1080] 실시예 30 – 이성질체 A

- [1081] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.56–7.52 (2H, m), 7.39–7.33 (1H, m), 7.29–7.25 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.09 (1H, t, $J = 54.4$ Hz), 3.89–3.81 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.39–2.35 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.69 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

- [1082] $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 495.1565, 실측치 495.1550.

- [1083] 체류 시간: 4.6분

- [1084] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

- [1085] $[\alpha]_D^{22}: +13^\circ$ ($c=1.3$, EtOH).

- [1086] 실시예 30 - 이성질체 B

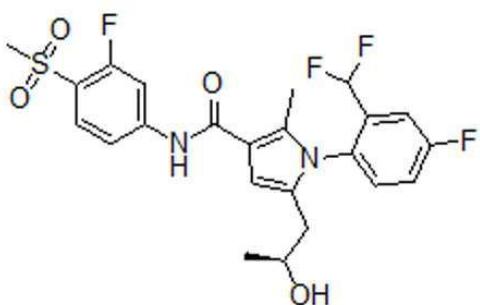
- [1087] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.39–7.33 (1H, m), 7.30–7.26 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.06 (1H, t, $J = 54.2$ Hz), 3.96–3.88 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 15.4, 4.5$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 15.6, 8.2$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.60 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

- [1088] $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 495.1565, 실측치 495.1564.

- [1089] 체류 시간: 6.9분

- [1090] 키랄 HPLC 조건: LC1. 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)]. 등용매.

- [1091] (실시예 31) 1-[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-N-[3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드



- [1092]

- [1093] 표제 화합물 (0.22 g, 96%)을 비교 실시에 106의 화합물 (0.27 g, 0.47 mmol)로부터 실시에 2와 유사한 공정으로 얻었다.

- [1094] MS (FAB) m/z : 499[M+H]⁺.

- [1095] 체률 시간: 6.5분 (설시예 31 - 이성질체 A), 8.5분 (설시예 31 - 이성질체 B)

- [1096] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)], 등용매:

- [1097] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

- [1098] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

- ### [1099] 실시예 31 - 이성질체 A

[1100] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (1H, dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz), 7.88–7.83 (2H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.39–7.33 (1H, m), 7.32–7.25 (2H, m), 6.44 (1H, s), 6.10 (1H, t, $J = 54.2$ Hz), 3.90–3.82 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.39–2.35 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.72 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[1101] $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 499.1315, 실측치 499.1325.

[1102] 체류 시간: 6.5분

[1103] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[1104] $[\alpha]_D^{22}: +14^\circ$ ($c=1.2$, EtOH).

[1105] 실시예 31 - 이성질체 B

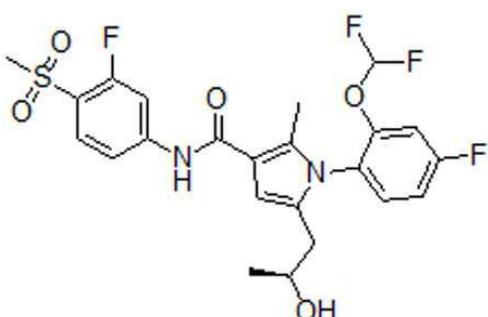
[1106] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (1H, dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.40–7.34 (1H, m), 7.30–7.26 (2H, m), 6.42 (1H, s), 6.06 (1H, t, $J = 54.9$ Hz), 3.97–3.89 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 15.2, 8.2$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.61 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[1107] $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 499.1315, 실측치 499.1314.

[1108] 체류 시간: 8.5분

[1109] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매].

[1110] (실시예 32) 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-N-[3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드



[1111]

[1112] 표제 화합물 (0.31 g, 98%)을 비교 실시예 107의 화합물 (0.37 g, 0.60 mmol)로부터 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다.

[1113] MS (FAB) m/z : 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1114] 체류 시간: 6.5분 (실시예 32 - 이성질체 A), 8.9분 (실시예 32 - 이성질체 B)

[1115] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[1116] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1117] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[1118] 실시예 32 - 이성질체 A

[1119] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (1H, dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz), 7.87 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.80 (1H, s),

7.30-7.24 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 7.13-7.07 (1H, m), 6.41 (1H, t, $J = 71.7$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.88-3.80 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.42 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.69 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[1120] $C_{23}H_{22}F_4N_2NaO_5S[M+Na]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 537.1083, 실측치 537.1093.

[1121] 체류 시간: 6.5분

[1122] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[1123] $[\alpha]_D^{20}:-11^\circ$ ($c=1.0$, EtOH).

[1124] 실시예 32 - 이성질체 B

[1125] 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.98 (1H, dd, $J = 12.6, 2.0$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 8.6, 8.2$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.30-7.26 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 7.13-7.07 (1H, m), 6.42 (1H, t, $J = 71.7$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.93-3.85 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.67 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz). $C_{23}H_{23}F_4N_2O_5S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 515.1264, 실측치 515.1270.

[1126] 체류 시간: 8.9분

[1127] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매].

[1128] (실시예 33) N-[3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-피롤-3-카복사미드



[1129]

[1130] 표제 화합물 (0.44 g, 90%)을 비교 실시예 108의 화합물 (0.58 g, 0.96 mmol)로부터 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다.

[1131] MS (ESI) m/z : 517[M+H]⁺

[1132] 체류 시간: 5.4분 (실시예 33 - 이성질체 A), 8.5분 (실시예 33 - 이성질체 B)

[1133] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[1134] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1135] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[1136] 실시예 33 - 이성질체 A

[1137] 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.98 (1H, dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz), 7.90-7.81 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.48-7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.40 (1H,

s), 3.89–3.79 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.46 (1H, dd, J = 15.6, 8.6 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 15.6, 4.3 Hz), 2.26 (3H, s), 1.76 (1H, brs), 1.16 (3H, d, J = 5.9 Hz).

[1138] $C_{23}H_{21}F_5N_2O_4S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 517.1220, 실측치 517.1192.

[1139] 체류 시간: 5.4분

[1140] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[1141] $[\alpha]_D^{20}:-3.4^\circ$ (c=1.0, EtOH).

[1142] 실시예 33 – 이성질체 B

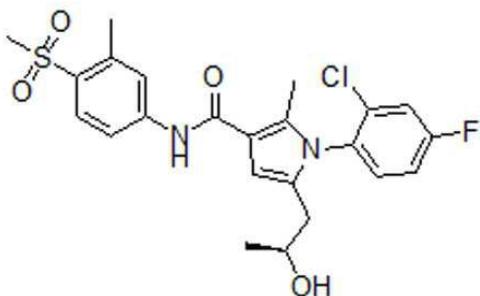
[1143] 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.98 (1H, dd, J = 12.5, 2.0 Hz), 7.90–7.81 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.47–7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.6, 5.1 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.40 (1H, s), 4.09–3.98 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.48 (1H, dd, J = 15.6, 8.6 Hz), 2.25 (3H, s), 2.21 (1H, dd, J = 15.6, 8.6 Hz), 1.70 (1H, d, J = 3.9 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.3 Hz).

[1144] $C_{23}H_{21}F_5N_2O_4S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 517.1220, 실측치 517.1196.

[1145] 체류 시간: 8.5분

[1146] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매].

[1147] (실시예 34) 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-[(2S)-2-하이드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드



[1148]

[1149] 표제 화합물 (0.25 g, 93%)을 비교 실시예 99의 화합물 (0.32 g, 0.57 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다. 수득한 혼합물을 하기 조건하에서 광학 분할하여 단일 이성질체를 얻었다.

[1150] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1151] 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 7.8, 2.7 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz), 7.20–7.15 (1H, m), 6.38 (1H, s), 3.87–3.78 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.46 (1H, dd, J = 15.1, 8.2 Hz), 2.39 (1H, dd, J = 15.2, 4.7 Hz), 2.30 (3H, s), 1.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.17 (3H, d, J = 6.2 Hz).

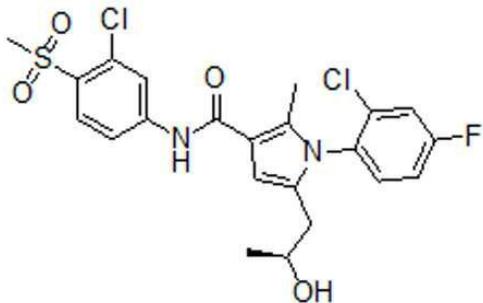
[1152] $C_{23}H_{25}ClFN_2O_4S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 479.1208, 실측치 479.1200.

[1153] 체류 시간: 6.1분

[1154] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1155] $[\alpha]_D^{20} : -26^\circ$ ($c=1.0$, EtOH).

[1156] (실시예 35) 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-N-[3-클로로-4-(메틸설포닐)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-파롤-3-카복사미드



[1157]

[1158] 표제 화합물 (0.27 g, 88%)을 비교 실시예 105의 화합물 (0.36 g, 0.60 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다. 수득한 혼합물을 하기 조건하에서 광학 분할하여 단일 이성질체를 얻었다.

[1159] 키랄 HPLC 조건: LC4, 용리액: 헥산-EtOH [60:40 (v/v), 등용매]

[1160] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.37-7.14 (3H, m), 6.38 (1H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.49-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.66 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

[1161] $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 499.0728, 실태치 499.0700.

[1162] 체류 시간: 8.5분

[1163] 키랄 HPLC 조건: LC2, 용리액: 헥산-EtOH [60:40 (v/v), 등용매].

[1164] (실시예 36) 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-N-[3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-1H-파롤-3-카복사미드



[1165]

[1166] 표제 화합물 (0.20 g, 98%)을 비교 실시예 109의 화합물 (0.24 g, 0.42 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다. 수득한 혼합물을 하기 조건하에서 광학 분할하여 단일 이성질체를 얻었다.

[1167] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[1168] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (1H, dd, $J = 12.5, 1.9$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.6, 8.2$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.32-7.25 (2H, m), 7.20-7.15 (1H, m), 6.38 (1H, s), 3.86-3.79 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.3, 7.8$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 15.3, 4.7$ Hz), 2.29 (3H, s), 1.67 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

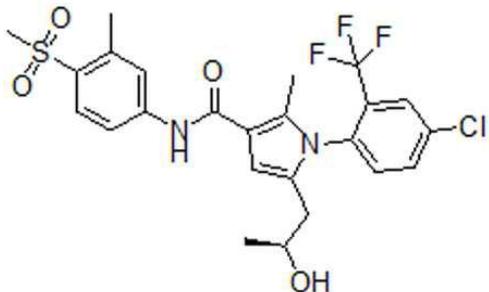
[1169] $C_{22}H_{22}ClF_2N_2O_4S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 483.0957, 실측치 483.0941.

[1170] 체류 시간: 6.7분

[1171] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[1172] $[\alpha]_D^{21}:-25^\circ$ (c=1.2, EtOH).

[1173] (실시예 37) 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



[1174]

[1175] 표제 화합물 (0.45 g, 91%)을 비교 실시예 97의 화합물 (0.58 g, 0.94 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1176] MS (ESI) m/z : 529[M+H]⁺

[1177] 체류 시간: 4.3분 (실시예 37 - 이성질체 A), 6.2분 (실시예 37 - 이성질체 B)

[1178] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1179] 이성질체의 분할을 하기 조건 하에서 수행하여 실시예 37-이성질체 A만을 분리했다.

[1180] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1181] 실시예 37 - 이성질체 A

[1182] $^1H\text{-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.77-7.68 (3H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.39 (1H, s), 3.89-3.79 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 15.6, 3.9$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.73 (1H, brs), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

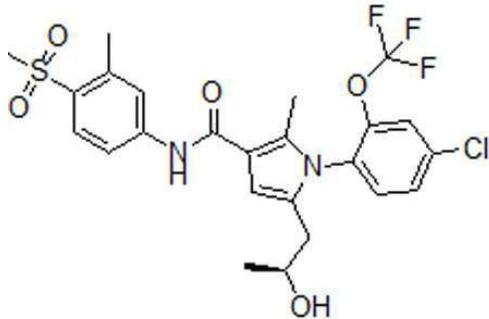
[1183] $C_{24}H_{25}ClF_3N_2O_4S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 529.1176, 실측치 529.1160.

[1184] 체류 시간: 4.3분

[1185] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1186] $[\alpha]_D^{22}:-3.5^\circ$ (c=1.0, EtOH).

[1187] (실시예 38) 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



[1188]

표제 화합물 (0.44 g, 86%)을 비교 실시예 98의 화합물 (0.59 g, 0.93 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1189]

MS (ESI) m/z : 545[M+H]⁺

[1190]

체류 시간: 3.9분 (실시예 38 - 이성질체 A), 5.7분 (실시예 38 - 이성질체 B)

[1191]

키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1192]

이성질체의 분할을 실시예 38 - 이성질체 A만을 분리하기 위해 하기 조건 하에서 수행했다.

[1193]

키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1194]

실시예 38 - 이성질체 A

[1195]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.67 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.51-7.48 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.39 (1H, s), 3.87-3.76 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.47 (1H, dd, J = 15.2, 8.2 Hz), 2.38 (1H, dd, J = 15.2, 4.3 Hz), 2.30 (3H, s), 1.67 (1H, brs), 1.16 (3H, d, J = 6.3 Hz).

[1196]

C₂₄H₂₅ClF₃N₂O₅S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 545.1125, 실측치 545.1107.

[1197]

체류 시간: 3.9분

[1198]

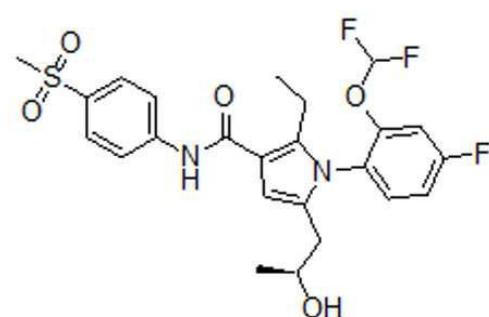
키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1199]

[α]_D²²:-8.7° (c=1.0, EtOH).

[1200]

(실시예 39) 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-2-에틸-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



[1201]

표제 화합물 (0.37 g, 98%)을 비교 실시예 110의 화합물 (0.44 g, 0.73 mmol)로부터 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다. 수득한 혼합물을 하기 조건하에서 광학 분할하여 단일 이성질체를 얻었다.

[1204] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [85:12:3 (v/v/v), 등용매]

[1205] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 5.7$ Hz), 7.28-7.25 (1H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 7.11-7.07 (1H, m), 6.44 (1H, t, $J = 71.8$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.88-3.80 (1H, m), 3.05(3H, s), 2.91-2.82 (1H, m), 2.62-2.53 (1H, m), 2.40(2H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.69 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16(3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.03(3H, t, $J = 7.4$ Hz).

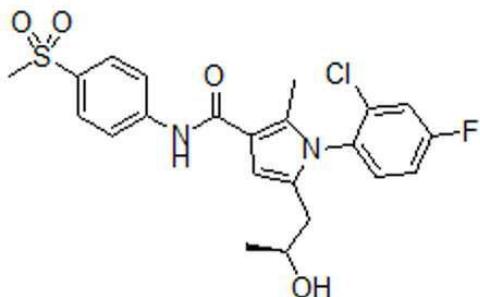
[1206] $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 511.1515, 실측치 511.1503.

[1207] 체류 시간: 6.3분

[1208] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[1209] $[\alpha]_D^{21}: +2.4^\circ$ ($c=1.1$, EtOH).

[1210] (실시예 40) 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



[1211]

[1212] 표제 화합물 (2.9 g, 83%)을 비교 실시예 91의 화합물 (4.2 g, 7.6 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1213] MS (ESI) m/z : 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1214] 체류 시간: 8.3분 (실시예 40 - 이성질체 A), 9.6분 (실시예 40 - 이성질체 B)

[1215] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH-IPA[45:45:10(v/v/v), 등용매]

[1216] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1217] 키랄 HPLC 조건: LC6, 용리액: EtOH-MeOH-IPA[45:45:10(v/v/v), 등용매]

[1218] 실시예 40 - 이성질체 A

[1219] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.84 (2H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.34-7.24 (2H, m), 6.39 (1H, s), 3.86-3.78 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.49-2.36 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.65 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.0$ Hz).

[1220] MS (ESI) m/z : 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1221] 체류 시간: 8.7분

[1222] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH-IPA[45:45:10(v/v/v), 등용매].

[1223] 실시예 40 - 이성질체 B

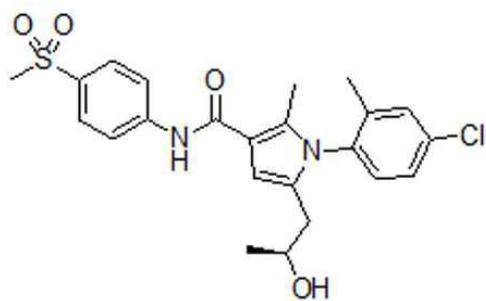
[1224] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.84 (2H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.34-7.24 (2H, m), 6.39 (1H, s), 3.86-3.78 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.52-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.65 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.0$ Hz).

[1225] MS (ESI) m/z : 465[M+H]⁺.

[1226] 체류 시간: 10.4분

[1227] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH-IPA[45:45:10(v/v/v), 등용매].

[1228] (실시예 41) 1-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



[1229]

[1230] 표제 화합물 (1.2 g, 84%)을 비교 실시예 92의 화합물 (1.7 g, 3.1 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1231] MS (ESI) m/z : 461[M+H]⁺.

[1232] 체류 시간: 6.0분 (실시예 41 - 이성질체 A), 7.1분 (실시예 41 - 이성질체 B)

[1233] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH-IPA[45:45:10(v/v/v), 등용매]

[1234] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1235] 키랄 HPLC 조건: LC6, 용리액: EtOH-MeOH-IPA[45:45:10(v/v/v), 등용매]

[1236] 실시예 41 - 이성질체 A

[1237] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.43-2.29 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.67.

[1238] MS (ESI) m/z : 461[M+H]⁺.

[1239] 체류 시간: 6.0분

[1240] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH-IPA[45:45:10(v/v/v), 등용매].

[1241] 실시예 41 - 이성질체 B

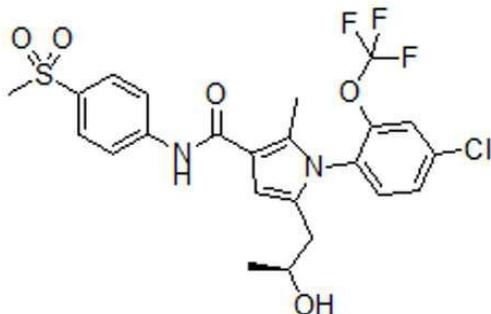
[1242] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.43-2.29 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.67.

[1243] MS (ESI) m/z : 461[M+H]⁺.

[1244] 체류 시간: 7.2분

[1245] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH-IPA[45:45:10(v/v/v), 등용매].

[1246] (실시예 42) 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드



[1247]

[1248] 표제 화합물 (1.2 g, 64%)을 비교 실시예 93의 화합물 (2.2 g, 3.6 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1249] MS (ESI) m/z : 531[M+H]⁺.

[1250] 체류 시간: 7.3분 (실시예 42 - 이성질체 A), 9.1분 (실시예 42 - 이성질체 B)

[1251] 키랄 HPLC 조건: LC7, 용리액: EtOH-MeOH [75:25 (v/v), 등용매]

[1252] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1253] 키랄 HPLC 조건: LC8, 용리액: EtOH-MeOH [75:25 (v/v), 등용매]

[1254] 실시예 42 - 이성질체 A

[1255] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 7.52-7.45 (2H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 6.39 (1H, s), 4.02-3.92 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.51 (1H, dd, J = 15.6, 4.4 Hz), 2.38-2.33 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.60 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[1256] MS (ESI) m/z : 531[M+H]⁺.

[1257] 체류 시간: 7.7분

[1258] 키랄 HPLC 조건: LC7, 용리액: EtOH-MeOH [75:25 (v/v), 등용매].

[1259] 실시예 42 - 이성질체 B

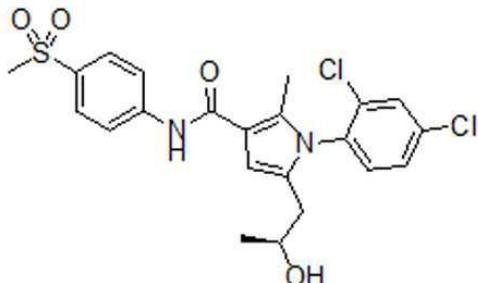
[1260] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.52-7.45 (2H, m), 6.39 (1H, s), 3.88-3.79 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.52-2.36 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.60 (1H, d, J = 4.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.0 Hz).

[1261] MS (ESI) m/z : 531[M+H]⁺.

[1262] 체류 시간: 9.2분

[1263] 키랄 HPLC 조건: LC7, 용리액: EtOH-MeOH [75:25 (v/v), 등용매].

[1264] (실시예 43) 1-(2,4-디클로로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드



[1265]

[1266] 표제 화합물 (0.27 g, 80%)을 비교 실시예 94의 화합물 (0.40 g, 0.7 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1267] MS (ESI) m/z : 481[M+H]⁺.

[1268] 체류 시간: 12.2분 (실시예 43 - 이성질체 A), 17.0분 (실시예 43 - 이성질체 B)

[1269] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매]

[1270] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1271] 키랄 HPLC 조건: LC6, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매]

[1272] 실시예 43 - 이성질체 A

[1273] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.92 (2H, m), 7.83 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 2.4), 7.44 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.0), 6.40 (1H, s), 3.85-3.80 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.47 (1H, dd, J = 15.6, 8.4 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 15.2, 4.8 Hz), 2.30 (3H, s), 1.17 (3H, d, J = 6.0 Hz).

[1274] MS (ESI) m/z : 481[M+H]⁺.

[1275] 체류 시간: 12.2분

[1276] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매].

[1277] 실시예 43 - 이성질체 B

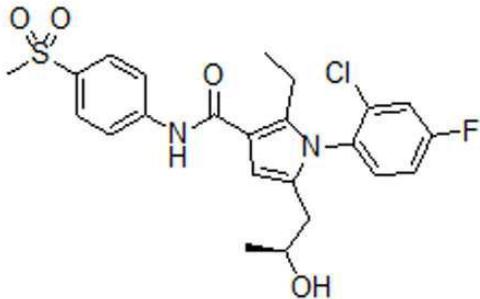
[1278] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (2H, m), 7.83 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 2.0), 7.44 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.0), 6.40 (1H, s), 3.88-3.84 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.48 (1H, dd, J = 15.2, 3.8 Hz), 2.36 (1H, dd, J = 15.6, 8.8 Hz), 2.30 (3H, s), 1.17 (3H, d, J = 6.0 Hz).

[1279] MS (ESI) m/z : 481[M+H]⁺.

[1280] 체류 시간: 17.0분

[1281] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매].

[1282] (실시예 44) 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-에틸-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드



[1283]

[1284] 표제 화합물 (1.0 g, 50%)을 비교 실시예 111의 화합물 (2.3 g, 4.0 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1285]

MS (ESI) m/z : 479[M+H]⁺.

[1286] 체류 시간: 10.17분 (실시예 44 - 이성질체 A), 13.56분 (실시예 44 - 이성질체 B)

[1287] 키랄 HPLC 조건: LC7, 용리액: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), 등용매].

[1288] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1289] 키랄 HPLC 조건: LC8, 용리액: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), 등용매].

[1290] 실시예 44 - 이성질체 A

[1291] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (2H, m), 7.85 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.37-7.32 (2H, m), 7.20-7.16 (1H, m), 6.40 (1H, s), 3.92-3.88 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.93-2.83 (1H, m), 2.59-2.50 (1H, m), 2.46 (1H, dd, J = 15.2, 3.6 Hz), 2.32 (1H, dd, J = 15.2, 8.8 Hz), 1.71 (1H, br s), 1.17 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.03 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[1292] MS (ESI) m/z : 479[M+H]⁺.

[1293] 체류 시간: 11.17분.

[1294] 키랄 HPLC 조건: LC7, 용리액: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), 등용매].

[1295] 실시예 44 - 이성질체 B

[1296] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, m), 7.83 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.37-7.32 (2H, m), 7.25-7.15 (1H, m), 6.39 (1H, s), 3.85-3.79 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.88-2.78 (1H, m), 2.66-2.56 (1H, m), 2.45 (1H, dd, J = 15.2, 8.2 Hz), 2.32 (1H, dd, J = 15.2, 4.0 Hz), 1.67 (1H, d, J = 3.2 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.03 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[1297] MS (ESI) m/z : 479[M+H]⁺.

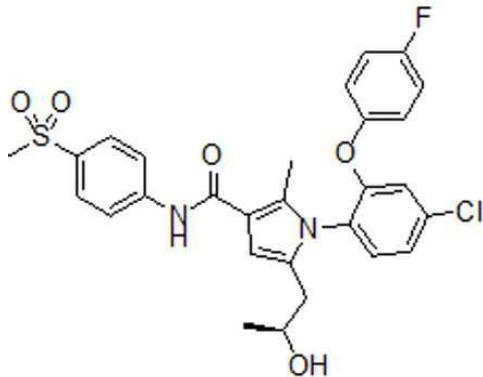
[1298] 체류 시간: 13.56분.

[1299] 키랄 HPLC 조건: LC7, 용리액: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), 등용매].

[1300] (실시예

45)

1-[4-클로로-2-(4-플루오로페녹시)페닐]-5-[(2S)-2-헵드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[1301]

[1302] 표제 화합물 (0.90 g, 70%)을 비교 실시예 95의 화합물 (1.5 g, 2.3 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1303]

MS (ESI) m/z : 557[M+H]⁺.

[1304]

체류 시간: 9.5분 (실시예 45 - 이성질체 A), 15.8분 (실시예 45 - 이성질체 B)

[1305]

키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), 등용매]

[1306]

이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1307]

키랄 HPLC 조건: LC6, 용리액: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), 등용매]

[1308]

실시예 45 - 이성질체 A

[1309]

MS (ESI) m/z : 557[M+H]⁺.

[1310]

체류 시간: 9.4분

[1311]

키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), 등용매].

[1312]

실시예 45 - 이성질체 B

[1313]

MS (ESI) m/z : 557[M+H]⁺.

[1314]

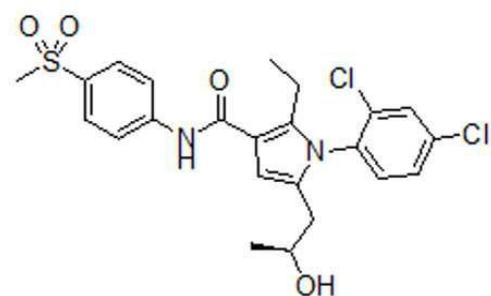
체류 시간: 15.8분

[1315]

키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), 등용매].

[1316]

(실시예 46) 1-(2,4-디클로로페닐)-2-에틸-5-[(2S)-2-하드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[1317]

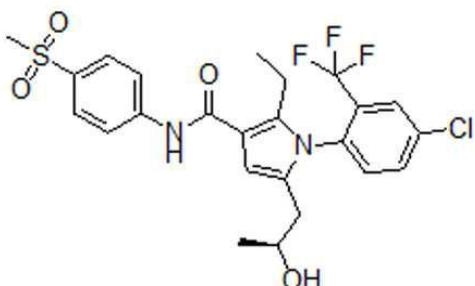
[1318] 표제 화합물 (0.38 g, 84%)을 비교 실시예 112의 화합물 (0.54 g, 0.92 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

- [1319] MS (ESI) m/z : 495[M+H]⁺.
- [1320] 체류 시간: 8.1분 (실시예 46 - 이성질체 A), 12.6분 (실시예 46 - 이성질체 B)
- [1321] 키랄 HPLC 조건: LC7, 용리액: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), 등용매]
- [1322] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.
- [1323] 키랄 HPLC 조건: LC8, 용리액: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), 등용매]

- [1324] 실시예 46 - 이성질체 A
- [1325] MS (ESI) m/z : 495[M+H]⁺.
- [1326] 체류 시간: 8.1분.
- [1327] 키랄 HPLC 조건: LC7, 용리액: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), 등용매].

- [1328] 실시예 46 - 이성질체 B
- [1329] MS (ESI) m/z : 495[M+H]⁺.
- [1330] 체류 시간: 12.6분
- [1331] 키랄 HPLC 조건: LC7, 용리액: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), 등용매].

- [1332] (실시예 47)
1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-에틸-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



- [1333] 표제 화합물 (0.68 g, 81%)을 비교 실시예 113의 화합물 (1.0 g, 1.6 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

- [1335] MS (ESI) m/z : 529[M+H]⁺.
- [1336] 체류 시간: 9.1분 (실시예 47 - 이성질체 A), 11.3분 (실시예 47 - 이성질체 B)
- [1337] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매]
- [1338] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.
- [1339] 키랄 HPLC 조건: LC6, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매]

- [1340] 실시예 47 - 이성질체 A
- [1341] MS (ESI) m/z : 529[M+H]⁺.

[1342] 체류 시간: 9.1분

[1343] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매].

[1344] 실시예 47 - 이성질체 B

[1345] MS (ESI) m/z : 529[M+H]⁺.

[1346] 체류 시간: 11.3분

[1347] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매].

[1348] (실시예 48) 2-에틸-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[1349]

[1350] 표제 화합물 (0.38 g, 34%)을 비교 실시예 114의 화합물 (1.3 g, 2.2 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1351] MS (ESI) m/z : 513[M+H]⁺.

[1352] 체류 시간: 16.5분 (실시예 48 - 이성질체 A), 23.8분 (실시예 48 - 이성질체 B)

[1353] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH [등용매]

[1354] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1355] 키랄 HPLC 조건: LC6, 용리액: EtOH [등용매]

[1356] 실시예 48 - 이성질체 A

[1357] MS (ESI) m/z : 513[M+H]⁺.

[1358] 체류 시간: 16.6분

[1359] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH [등용매].

[1360] 실시예 48 - 이성질체 B

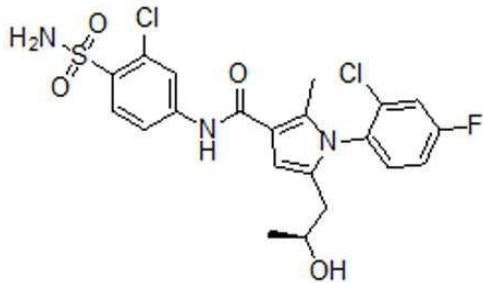
[1361] MS (ESI) m/z : 513[M+H]⁺.

[1362] 체류 시간: 23.3분

[1363] 키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH [등용매].

[1364] (실시예 49) N-[4-(아미노설포닐)-3-클로로페닐]-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메

틸-1H-피롤-3-카복사미드



[1365]

[1366] 표제 화합물 (0.32 g, 47%)을 비교 실시예 78의 화합물 (0.80 g, 1.4 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1367]

MS (ESI) m/z : 500 $[M+H]^+$.

[1368]

체류 시간: 7.3분 (실시예 49 - 이성질체 A), 8.9분 (실시예 49 - 이성질체 B)

[1369]

키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매]

[1370]

이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1371]

키랄 HPLC 조건: LC6, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매]

[1372]

실시예 49 - 이성질체 A

[1373]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.40–7.15 (2H, m), 6.37 (1H, s), 5.06 (2H, s), 3.86–3.77 (1H, m), 2.49–2.32 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.64 (1H, d, J = 4.0 Hz), 1.17 (3H, d, J = 6.0 Hz).

[1374]

MS (ESI) m/z : 500 $[M+H]^+$.

[1375]

체류 시간: 8.9분

[1376]

키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매].

[1377]

실시예 49 - 이성질체 B

[1378]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.40–7.15 (2H, m), 6.37 (1H, s), 5.06 (2H, s), 3.86–3.77 (1H, m), 2.49–2.32 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.66–1.63 (1H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.0 Hz).

[1379]

MS (ESI) m/z : 500 $[M-H]^-$.

[1380]

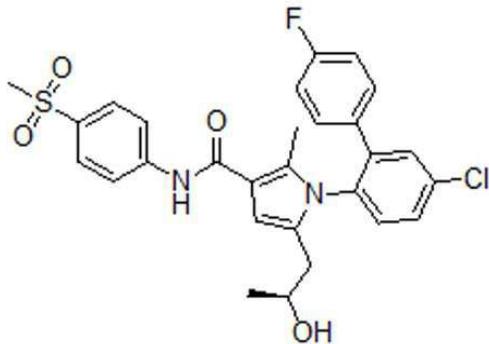
체류 시간: 7.3분

[1381]

키랄 HPLC 조건: LC5, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매].

[1382]

(실시예 50) 1-(5-클로로-4'-플루오로비페닐-2-일)-5-[(2S)-2-히드록시프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드



[1383]

[1384] 표제 화합물 (0.32 g, 47%)을 비교 실시예 96의 화합물 (0.50 g, 0.79 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다.

[1385]

MS (ESI) m/z : 541[M+H]⁺.

[1386]

체류 시간: 11.2분 (실시예 50 - 이성질체 A), 19.8분 (실시예 50 - 이성질체 B)

[1387]

키랄 HPLC 조건: LC7, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매]

[1388]

이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1389]

키랄 HPLC 조건: LC8, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매]

[1390]

실시예 50 - 이성질체 A

[1391]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.98–6.96 (4H, m), 6.22 (1H, s), 3.82–3.73 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.23–2.19 (2H, m), 1.46 (1H, d, J = 4.4 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.0 Hz).

[1392]

MS (ESI) m/z : 541[M+H]⁺.

[1393]

체류 시간: 11.2분

[1394]

키랄 HPLC 조건: LC7, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매].

[1395]

실시예 50 - 이성질체 B

[1396]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.99–6.97 (4H, m), 6.22 (1H, s), 3.82–3.73 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.25–2.21 (2H, m), 1.48 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.10 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[1397]

MS (ESI) m/z : 541[M+H]⁺.

[1398]

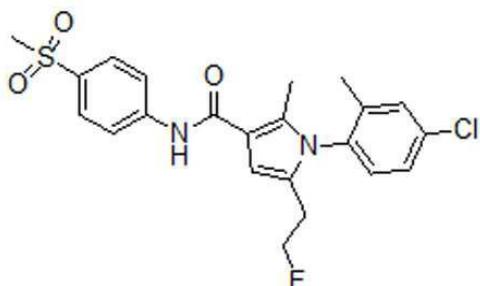
체류 시간: 19.8분

[1399]

키랄 HPLC 조건: LC7, 용리액: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), 등용매].

[1400]

(실시예 51) 1-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-(2-플루오로에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[1401]

[1402] 1-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-(2-히드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드 (6.8 g, 92%)을 비교 실시예 67의 화합물 (8.9 g, 17 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다. MS (ES+) m/z: 447 [M+H]⁺.

[1403] 디클로로메탄 (200 mL) 중 비스(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트리플루오라이드 (11 mL, 61 mmol)의 용액에, 디클로로메탄 (200 mL) 중 상기 1-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-(2-히드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드 (6.8 g, 15 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각된 포화 수성 탄산수소나트륨 용액에 붓고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반했다. 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 그후, 마그네슘 설페이트으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 잔류물을 실리 가겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-헥산:에틸 아세테이트=4:1)로 정제하여 표제 화합물 (3.8 g, 56%)을 고형물로서 얻었다.

[1404] C₂₂H₂₃C1FN₂O₃S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 449.1102, 실측치 449.1116.

[1405] 체류 시간: 8.4분 (실시예 51 - 이성질체 A), 12.8분 (실시예 51 - 이성질체 B)

[1406] 키랄 HPLC 조건: LC, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1407] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1408] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1409] 실시예 51 - 이성질체 A

[1410] ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.84-7.90 (5H, m), 7.39 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.45 (1H, s), 4.55 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.45 (1H, t, J = 6.1), 3.05 (3H, s), 2.54-2.73 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.94 (3H, s).

[1411] C₂₂H₂₃C1FN₂O₃S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 449.1102, 실측치 449.1094.

[1412] 체류 시간: 8.4분

[1413] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1414] [α]_D²²: -4.7° (c=1.0, CHCl₃).

[1415] 실시예 51 - 이성질체 B

[1416] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.77-7.92 (5H, m), 7.39 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.41 (1H, s), 4.56 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.45 (1H, t, J = 6.1), 3.06 (3H, s), 2.53-2.76 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.94 (3H, s).

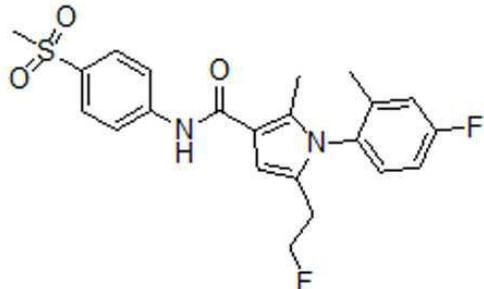
[1417] C₂₂H₂₃C1FN₂O₃S[M+H]⁺에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 449.1102, 실측치 449.1120.

[1418] 체류 시간: 12.7분

[1419] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1420] $[\alpha]_D^{22}:+4.3^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3).

[1421] (실시예 52) 5-(2-플루오로에틸)-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[1422]

[1423] 1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5-(2-히드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드 (9.6 g, 95%)을 비교 실시예 66의 화합물 (12 g, 24 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다. MS (ES+) m/z : 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1424] 표제 화합물 (3.7 g, 38%)을 실시예 51과 유사한 공정으로 상기 공정으로 합성된 화합물 (10 g, 24 mmol)로부터 제조했다.

[1425] $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 433.1397, 실측치 433.1397.

[1426] 체류 시간: 8.1분 (실시예 52 - 이성질체 A), 11.9분 (실시예 52 - 이성질체 B)

[1427] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1428] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1429] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1430] 실시예 52 - 이성질체 A

[1431] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.82–7.91 (5H, m), 7.01–7.17 (3H, m), 6.42 (1H, s), 4.55 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.46 (1H, t, $J = 6.4$), 3.05 (3H, s), 2.55–2.73 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.95 (3H, s).

[1432] $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 433.1397, 실측치 433.1382.

[1433] 체류 시간: 8.1분

[1434] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1435] $[\alpha]_D^{20}:-6.3^\circ$ ($c=1.0$, EtOH).

[1436] 실시예 52 - 이성질체 B

[1437] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.83–7.91 (5H, m), 7.02–7.16 (3H, m), 6.42 (1H, s), 4.55 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.46 (1H, t, $J = 6.1$), 3.05 (3H, s), 2.53–2.74 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.95 (3H, s).

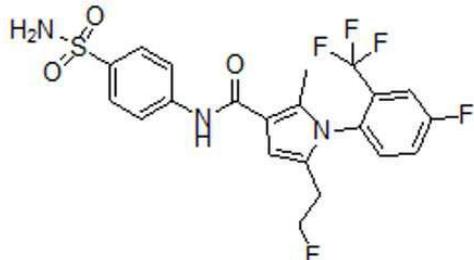
[1438] $C_{22}H_{23}F_2N_2O_3S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 433.1397, 실측치 433.1401.

[1439] 체류 시간: 11.9분

[1440] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1441] $[\alpha]_D^{20}: +6.3^\circ$ (c=1.0, EtOH).

[1442] (실시예 53) N-[4-(아미노설포닐)페닐]-5-(2-플루오로에틸)-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드



[1443]

[1444] N-[4-(아미노설포닐)페닐]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-(2-히드록시에틸)-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드 (0.27 g, 86%)을 비교 실시예 61의 화합물 (0.37 g, 0.64 mmol)로부터 실시예 2와 유사한 공정으로 얻었다. MS (ES+) m/z: 486 $[M+H]^+$.

[1445] 표제 화합물 (60 mg, 44%)을 실시예 51과 유사한 공정으로 상기 화합물 (87 mg, 0.18 mmol)로부터 얻었다.

[1446] 체류 시간: 6.3분 (실시예 53 - 이성질체 A), 8.7분 (실시예 53 - 이성질체 B)

[1447] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1448] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1449] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[1450] 실시예 53 - 이성질체 A

[1451] MS (ES+) m/z: 488 $[M+H]^+$.

[1452] 체류 시간: 6.2분

[1453] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[1454] 실시예 53 - 이성질체 B

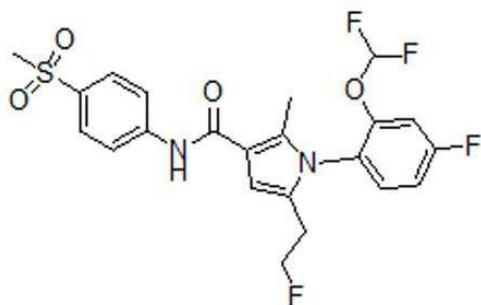
[1455] 1H -NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.83–7.89 (4H, m), 7.75–7.79 (1H, m), 7.60–7.66 (1H, m), 7.48–7.52 (1H, m), 6.71 (1H, s), 4.61 (1H, t, J = 6.3 Hz), 4.49 (1H, t, J = 6.5), 2.47–2.80 (2H, m), 2.22 (3H, s).

[1456] $C_{21}H_{19}F_5N_3O_3S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 488.1067, 실측치 488.1084.

[1457] 체류 시간: 8.6분

[1458] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[1459] (실시예 54) 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-(2-플루오로에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[1460]

[1461] 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-(2-히드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드 (8.9 g, 89%)을 비교 실시예 68의 화합물 (11 g, 21 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다. MS (FAB+) m/z : 483[M+H]⁺.

[1462]

표제 화합물 (4.4 g, 49%)을 실시예 51과 유사한 공정으로 상기 화합물 (8.9 g, 18 mmol)로부터 얻었다.

[1463]

$C_{22}H_{21}F_4N_2O_4S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 485.1158, 실측치 485.1159.

[1464]

체류 시간: 6.7분 (실시예 54 - 이성질체 A), 8.1분 (실시예 54 - 이성질체 B)

[1465]

키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1466]

이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1467]

키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [85:12:3 (v/v/v), 등용매]

[1468]

실시예 54 - 이성질체 A

[1469]

1H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.94 (1H, s), 7.83-7.89 (4H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.16-7.19 (1H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 6.44 (1H, s), 6.42 (1H, t, J = 72.0 Hz), 4.58 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.46 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.05 (3H, s), 2.62-2.75 (2H, m), 2.30 (3H, s).

[1470]

$C_{22}H_{21}F_4N_2O_4S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 485.1158, 실측치 485.1181.

[1471]

체류 시간: 6.6분

[1472]

키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1473]

$[\alpha]_D^{22}:-13.3^\circ$ (c=1.0, EtOH).

[1474]

실시예 54 - 이성질체 B

[1475]

1H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.73 (1H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 6.39 (1H, s), 6.40 (1H, t, J = 72.0 Hz), 4.59 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.48 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.06 (3H, s), 2.63-2.77 (2H, m), 2.31 (3H, s).

[1476]

$C_{22}H_{21}F_4N_2O_4S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 485.1158, 실측치 485.1157.

[1477]

체류 시간: 8.1분

[1478]

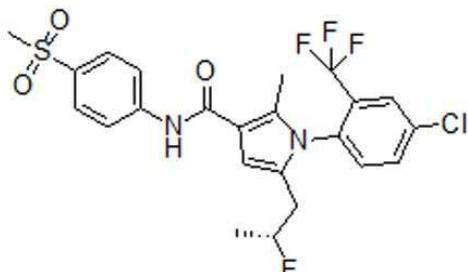
키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1479] $[\alpha]_D^{22} : +12.9^\circ$ (c=1.0, EtOH).

[1480] (실시 예

55)

1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[(2R)-2-플루오로프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[1481]

표제 화합물 (78 mg, 52%)을 실시예 51과 유사한 공정으로 실시예 6-이성질체 A (150 mg, 0.29 mmol)로부터 얻었다.

[1482]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.72 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.26 (1H, d, 8.4 Hz), 6.40 (1H, s), 4.64-4.86 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.63-2.77 (1H, m), 2.31-2.45 (1H, m), 2.26 (3H, s), 1.31 (3H, dd, $J = 23.5, 5.9$ Hz).

[1483]

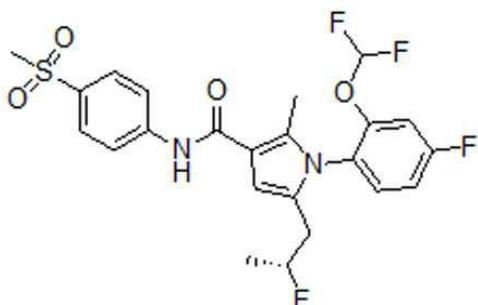
$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 517.0976, 실태치 517.0993.

[1485] 체류 시간: 5.0분

[1486] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[1487]

(실시 예 56) 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2R)-2-플루오로프로필]-2-메틸[N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[1488]

표제 화합물 (99 mg, 69%)을 실시예 51의 공정으로 실시예 9-이성질체 A (0.14 g, 0.29 mmol)로부터 얻었다.

[1489]

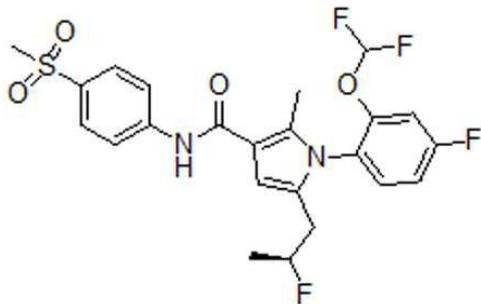
MS (ES+) m/z : 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1490] 체류 시간: 5.6분

[1491] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[1492]

(실시 예 57) 1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-[(2S)-2-플루오로프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[1494]

[1495]

테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 실시예 9-이성질체 A (0.33 g, 0.66 mmol)의 용액에, 4-니트로벤조산 (0.17 g, 0.99 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.26 g, 0.99 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 그후, 디이소프로필 아조디카복실레이트 (0.19 mL, 0.99 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축한 후, 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-헥산:에틸 아세테이트=3:1)로 정제하여 (1R,S)-2-(1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-메틸-4-{[4-(메틸설포닐)페닐]카바모일}-1H-파롤-2-일)-1-메틸에틸 4-니트로벤조에이트 (0.33 g, 78%)를 회전장애이성질체 혼합물로서 얻었다. MS (ES+) m/z: 646 [M+H]⁺.

[1496]

상기 회전장애이성질체 혼합물 (0.42 g, 0.65 mmol)을 하기 조건 하에서 광학 분할하여 (1R)-2-(1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-메틸-4-{[4-(메틸설포닐)페닐]카바모일}-1H-파롤-2-일)-1-메틸에틸 4-니트로벤조에이트 (0.14 g, 0.22 mmol)을 얻었다.

[1497]

키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[1498]

MS (ES+) m/z: 646 [M+H]⁺.

[1499]

체류 시간: 10.0분

[1500]

키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 등용매]

[1501]

메탄올 (3 mL) 및 디클로로메탄 (3 mL) 중 상기 (1R)-2-(1-[2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로페닐]-5-메틸-4-{[4-(메틸설포닐)페닐]카바모일}-1H-파롤-2-일)-1-메틸에틸 4-니트로벤조에이트 (0.14 g, 0.21 mmol)의 용액에, 메탄올 중 0.5M 나트륨 메톡시드 (0.85 mL, 0.42 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축한 후, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가했다. 유기 층을 포화 수성 염화암모늄 용액 및 포화 염수로 세정하고 마그네슘 설페이트으로 건조시킨 후, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트=3:1-에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 (96 mg, 92%)을 고형물로서 얻었다.

[1502]

MS (ES+) m/z: 499 [M+H]⁺.

[1503]

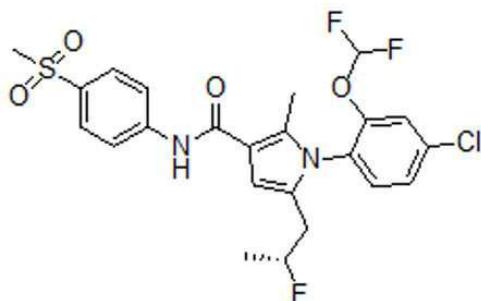
체류 시간: 5.7분

[1504]

키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[1505]

(실시예 58)
1-[4-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-[(2R)-2-플루오로프로필]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-파롤-3-카복사미드



[1506]

[1507] 표제 화합물 (62 mg, 62%)을 실시예 51과 유사한 공정으로 실시예 11 - 이성질체 A (95 mg, 0.20 mmol)로부터 얻었다.

[1508] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (2H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.42 (1H, s), 6.39 (1H, t, $J = 72.0 \text{ Hz}$), 4.63-4.81 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.45-2.74 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.29 (3H, dd, $J = 24.2, 6.1 \text{ Hz}$).

[1509] $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z : 515.1019, 실태치 515.1025.

[1510] 체류 시간: 5.8분

[1511] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[1512] (실시예 59) N-[4-(아미노설포닐)페닐]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-(2-플루오로에틸)-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드



[1513]

[1514] N-[4-(아미노설포닐)페닐]-1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-(2-히드록시에틸)-2-메틸-1H-페롤-3-카복사미드 (0.63 g, 86%)을 비교 실시예 62의 화합물 (0.86 g, 1.5 mmol)로부터 실시예 3과 유사한 공정으로 얻었다. MS (ES+) m/z : 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1515] 표제 화합물 (0.30 g, 47%)을 실시예 51과 유사한 공정으로 상기 화합물 (0.63 g, 1.3 mmol)로부터 얻었다.

[1516] MS (ES+) m/z : 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1517] 체류 시간: 6.6분 (실시예 59 - 이성질체 A), 8.8분 (실시예 59-이성질체 B)

[1518] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매]

[1519] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1520] 키랄 HPLC 조건: LC3, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 등용매]

[1521] 실시예 59 - 이성질체 A

[1522] MS (ES+) m/z : 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1523] 체류 시간: 6.6분

[1524] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

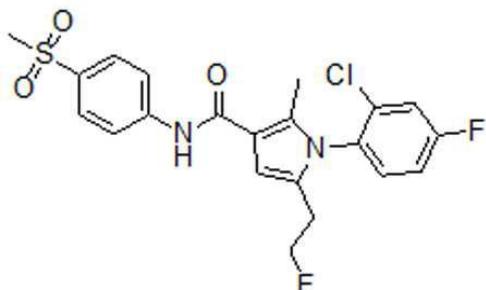
[1525] 실시예 59 - 이성질체 B

[1526] MS (ES+) m/z: 504 [M+H]⁺.

[1527] 체류 시간: 8.8분

[1528] 키랄 HPLC 조건: LC1, 용리액: 헥산-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 등용매].

[1529] (실시예 60) 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-(2-플루오로에틸)-2-메틸-N-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-파롤-3-카복사미드



[1530]

디클로로메탄 (20 mL) 중 실시예 3의 화합물 (0.90 g, 2.0 mmol)의 용액에, (디에틸아미노)설퍼 트리플루오라이드 (0.32 mL, 2.4 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 (20 mL)로 멈추고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 용매를 감압 하에서 증류 제거했다. 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 =1:1)로 정제하여 표제 화합물 (0.36 g, 40%)을 고형물로서 얻었다.

[1531] MS (ESI) m/z : 453[M+H]⁺.

[1533] 체류 시간: 10.1분 (실시예 60 - 이성질체 A), 10.8분 (실시예 60 - 이성질체 B)

[1534] 키랄 HPLC 조건: LC9, 용리액: Hex-EtOH [70:30 (v/v), 등용매]

[1535] 이성질체의 분할을 하기 조건으로 수행했다.

[1536] 키랄 HPLC 조건: LC10, 용리액: Hex-EtOH [70:30 (v/v), 등용매]

[1537] 실시예 60 - 이성질체 A

[1538] MS (ESI) m/z : 453[M+H]⁺.

[1539] 체류 시간: 10.1분

[1540] 키랄 HPLC 조건: LC9, 용리액: Hex-EtOH [70:30 (v/v), 등용매].

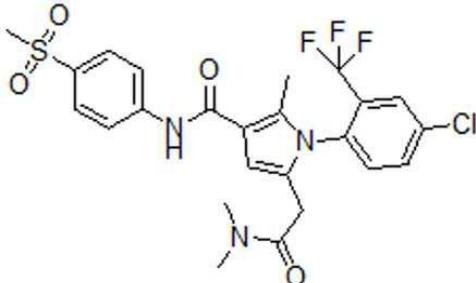
[1541] 실시예 60 - 이성질체 B

[1542] MS (ESI) m/z : 453[M+H]⁺.

[1543] 체류 시간: 10.8분

[1544] 키랄 HPLC 조건: LC9, 용리액: Hex-EtOH [70:30 (v/v), 등용매].

[1545] (실시예 61) 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-피롤-3-카복사미드



[1546]

[1547] 디클로로메탄 (10 mL) 중 실시예 1 중 화합물 (1.0 g, 2.0 mmol)의 용액에, 데스마틴(Dess-Martin) 시약 (1.3 g, 3.0 mmol)을 0°C에서 첨가했다. 반응 온도를 실온으로 상승시키고, 그후, 혼합물을 1시간 동안 추가 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기 층을 수성 탄산수소나트륨 용액, 수성 나트륨 티오설레이트 용액, 물 및 포화 염수로 세정했다. 용액을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 용매를 감압 하에서 중류 제거했다. 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-5-(2-옥소에틸)-1H-피롤-3-카복사미드 (0.85 g, 85%)를 얻었다.

[1548] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.57 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.79 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.48 (1H, s), 3.55 (1H, dd, J = 18.0, 1.6 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 18.0, 1.6 Hz), 3.06 (3H, s), 2.28 (3H, s).

[1549] MS (ESI) m/z : 499[M+H $^+$]

[1550] tert-부탄올 (14 mL)-물 (3.4 mL) 중 상기 1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-5-(2-옥소에틸)-1H-피롤-3-카복사미드 (0.85 g, 1.7 mmol)의 용액에, 나트륨 디하이드로전수소포스페이트 (0.40 g, 2.6 mmol), 2-메틸-2-부텐 (0.77 mL, 6.8 mmol) 및 아염소산나트륨 (0.85 g, 5.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 10% 수성 아황산수소나트륨 용액 및 1M 염산을 혼합물에 첨가하여 반응을 멈추고 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다. 수득한 유기 층을 포화 염수로 세정하고, 그후, 용액을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에서 중류 제거했다. 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-4-{[4-(메틸설포닐)페닐]카바모일}-1H-피롤-2-일)아세트산 (0.50 g, 57%)를 얻었다.

[1551] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93-7.77 (6H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.52 (1H, s), 3.52 (1H, d, J = 17.6 Hz), 3.19 (1H, d, J = 17.6 Hz), 3.05 (3H, s), 2.26 (3H, s)

[1552] MS (ESI) m/z : 515[M+H $^+$]

[1553] DMF (0.58 mL) 중 상기 (1-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-4-{[4-(메틸설포닐)페닐]카바모일}-1H-피롤-2-일)아세트산 (30 mg, 0.518 mmol)의 용액에, 1-히드록시벤조트리아졸 모노히드레이트 (18 mg, 0.12 mmol) 및 염산 1-(3-디메틸-아미노프로필)-3-에틸카보디아이미드 (23 mg, 0.12 mmol)을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그후, 2M 디메틸아민/THF 용액을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반했다. 반응 후, 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기 층을 1M 염산, 물 및 포화 염수로 세정했다. 그후, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과를 수행하고, 용매를 감압 하에서 중류 제거했다. 잔류물을 실리가겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 54%)를 얻었다.

[1554] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.86 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.37 (1H, s), 3.52 (1H, d, J

= 16.4 Hz), 3.14 (1H, d, J = 16.4 Hz), 3.05 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.26 (3H, s).

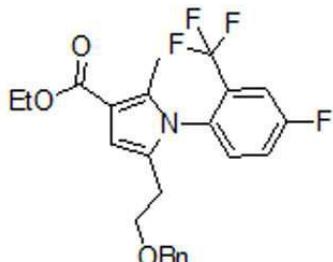
[1555] $C_{24}H_{23}ClF_3N_3O_4S[M+H]^+$ 에 대해 계산된 HRMS (ESI), 계산치 m/z: 542.1128, 실측치 542.1108.

[1556] $[\alpha]_D^{22}:-25.1^\circ$ (c=1.0, EtOH).

[1557] 실시예 62

[1558] 1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-(2-히드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드

[1559] 5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-1H-페롤-3-카복실산 에틸 에스테르



[1560]

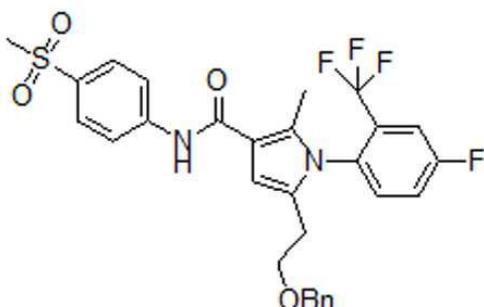
[1561] AcOH (1 mL) 중 비교 화합물 5 (300 mg, 0.98 mmol)의 용액에, 2-아미노-5-플루오로벤조트리플루오라이드 (179 mg, 0.98 mmol)을 첨가하고, 100°C에서 8시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 AcOEt로 추출하고, 결합된 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, (Na₂SO₄)으로 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 실리가겔 (AcOEt/n-헥산, 3:7 v/v) 상에서 정제하여 표제 화합물의 회전장애이성질체 혼합물 (332 mg, 75 %)을 오일로서 얻었다.

[1562]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.53 (1H, dd, J = 8.2, 3.1 Hz), 7.35-7.25 (6H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.6, 5.1 Hz), 6.44 (1H, s), 4.45 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.62-2.55 (1H, m), 2.41-2.34 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz).

[1563]

5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[1564]

[1565] 툴루엔 (3 mL) 중 5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-1H-페롤-3-카복실산 에틸 에스테르 (332 mg, 0.74 mmol) 및 4-(메틸설포닐)아닐린 (133 mg, 0.78 mmol)의 서스펜션에, Me₃Al (0.41 mL, 0.74 mmol, 툴루エン 중 1.8 M 용액)을 질소 분위기 하에서 실온에서 첨가하고, 110°C에서 30분 동안 교반했다. 반응의 완료 후, 1N HCl로 급랭시키고, AcOEt로 추출했다. 결합된 유기 층을 염수로 세정하고, (Na₂SO₄)로 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리가겔 (AcOEt/n-헥산, 2:3 v/v) 상에서 로 정제하여 표제 화합물의 회전장애이성질체 혼합물 (220 mg, 52 %)을 오일로서 얻었다.

[1566]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, s), 7.56 (1H,

dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz), 7.37–7.26 (6H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz), 6.27 (1H, s), 4.49 (2H, s), 3.63–3.59 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.66–2.60 (1H, m), 2.46–2.40 (1H, m), 2.25 (3H, s).

[1567] 1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-(2-히드록시에틸)-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드



[1568]

[1569] MeOH (3 mL) 중
5-[2-(벤질옥시)에틸]-1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드 (220 mg, 0.38 mmol)의 용액에, $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (20mg)을 첨가하고, 밤새 수소 분위기 하에서 실온에서 교반했다. 반응 후, $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ 를 여과 제거하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리가겔 ($\text{AcOEt}/n\text{-헥산}, 9:1$ v/v) 상에서 정제하여 표제 화합물의 회전장애이성질체 혼합물 (170 mg, 92 %)을 발포체로서 얻었다.

[1570] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz), 7.47–7.42 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.82–3.72 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.63–2.56 (1H, m), 2.45–2.39 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.52 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

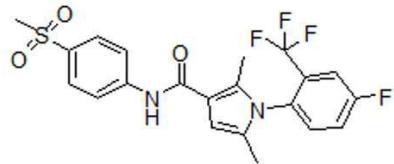
[1571] 체류 시간: 4.9분 (실시예 62 – 이성질체 A), 5.7분 (실시예 62 – 이성질체 B).

[1572] 키랄 HPLC 조건: LC2, 용리액: EtOH (등용매)

[1573] 하기 시험예에서, 1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-2,5-디메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드 (비교 화합물 A) 및 1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2,5-디메틸-N-[4-(메틸설포닐)페닐]-1H-페롤-3-카복사미드 (비교 화합물 B)을, 가장 적합한 비교 화합물로서 선행기술 (WO 2006/012642)에 기재된 화합물로부터 선택하고, 사용했다.



비교 화합물 A



비교 화합물 B

[1574]

[1575]

[1576] (시험예 1)

[1577] 효모 전사인자 GAL4 (아미노 말단에 있는 147개의 아미노산에 해당)의 DNA 결합 도메인에 결합된 인간 미네랄코르티코이드 수용체 (hMR, NM_000901)의 리간드 결합 도메인 (LBD, 카복시 말단에 있는 대략 308개의 아미노산에 해당)을 갖는, GAL4-hMR 수용체를 발현하는 플라스미드 pM-hMR-LBD를 제조하였다. 루시퍼라제 유전자를 포함하고, GAL4의 DNA 결합 도메인에 결합하는 서열 (UAS 서열)을 갖는 리포터 플라스미드 (예를 들어, STRATAGENE CLONING SYSTEMS, pFR-Luc)를 이용하여 리포터 분석을 수행하였다.

[1578] 상기에서 수득한 플라스미드 pM-hMR-LBD 및 리포터 플라스미드를 리포택션에 의해 인간 태아의 신장세포주 HEK293 내로 유전자 도입시켰다. 다음날, 트립신 처리에 의해 세포를 회수하고, 활성탄에 의해 처리된 5% FBS를 함유하는 DMEM 배양 배지를 이용하여 화이트 96-웰 플레이트 (Costar)에 웰 당 95 마이크로리터로 분주하였다.

[1579] 시험 화합물은 미리결정된 농도로 디메틸 설포사이드에 용해시켜 사용하였고, 배양 배지로 적절히 희석된 실험

화합물을 최종 농도가 0.1%가 되도록 화이트 96-웰 플레이트 상의 세포에 첨가하였다. 시험 화합물을 첨가할 때, 1 nM 알도스테론도 같이 첨가하였다. 대조군 1의 웰 그룹은 디메틸 살록사이드를 첨가하였고, 대조군 2의 웰 그룹은 1 nM 알도스테론을 첨가하였다. 첨가 후, 하룻밤 동안 배양하였다.

[1580] 다음날, 배양 배지를 제거한 다음, 첨부된 문서에 따라 루시퍼라아제 기질 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)을 제조하여 50 마이크로리터씩 각 웰에 첨가하였다. 약 30분간 교반하고, Analyst (Molecular Devices)를 이용하여 각 웰의 발광량을 측정하여 루시퍼라아제 활성을 얻었다. 대조군 1의 루시퍼라아제 활성값을 0%로 간주하고 대조군 2의 루시퍼라아제 활성을 100%로 간주할 때, 시험 화합물 첨가군의 각각의 양에 대해 상대적인 루시퍼라아제 활성값을 나타낸 그래프를 작성하였다. 그래프로부터, 최대값을 나타내는 시험 화합물의 농도를 I_{max} (%)로 계산하고, $I_{max}/2$ 를 나타내는 농도를 I_{Cmax50} (nM)로 계산하였다. I_{Cmax50} 값이 표 15에 나타나 있다.

[1581] (결과)

[1582] 하기 (표 15)에 나타난 바와 같이, 본 발명의 회전장애이성질체는 대응하는 라세미 화합물과 비교할 때 미네랄 코르티코이드 수용체 길항 작용을 나타내었다.

[1583] [표 15]

시험 화합물	I_{Cmax50} (nM)	I_{max} (%)
참조 화합물 A	14	114
참조 화합물 B	12	93
실시 예 1	11	110
실시 예 1 - 이성질체 A	3.7	87
실시 예 1 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 3	30	109
실시 예 3 - 이성질체 A	21	114
실시 예 3 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 5	3.9	125
실시 예 5 - 이성질체 A	3.4	119
실시 예 5 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 6	6.2	92
실시 예 6 - 이성질체 A	3.1	79
실시 예 6 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 9	41	114
실시 예 9 - 이성질체 A	18	84
실시 예 9 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 11	13	107
실시 예 11 - 이성질체 A	7.3	89
실시 예 11 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 12	6.8	108
실시 예 12 - 이성질체 A	3.1	113
실시 예 12 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 16	7.8	94
실시 예 16 - 이성질체 A	3.6	101
실시 예 16 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 22	9.1	111
실시 예 22 - 이성질체 A	6.1	99
실시 예 22 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹

[1584]

시험 화합물	I_{Cmax50} (nM)	I_{max} (%)
실시 예 40	26	112
실시 예 40 - 이성질체 A	9.6	91
실시 예 40 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 42	4.8	110
실시 예 42 - 이성질체 A	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 42 - 이성질체 B	2.7	95
실시 예 43	40	100
실시 예 43 - 이성질체 A	5.5	123
실시 예 43 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 44	24	111
실시 예 44 - 이성질체 A	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 44 - 이성질체 B	12	98
실시 예 45	7.1	85
실시 예 45 - 이성질체 A	1.9	105
실시 예 45 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 49	8.3	96
실시 예 49 - 이성질체 A	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 49 - 이성질체 B	4.5	104
실시 예 50	2.7	114
실시 예 50 - 이성질체 A	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 50 - 이성질체 B	1.2	104
실시 예 51	19	115
실시 예 51 - 이성질체 A	11	124
실시 예 51 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 54	1.4	75
실시 예 54 - 이성질체 A	6.5	99
실시 예 54 - 이성질체 B	> 1000	N.D. ⁻¹
실시 예 61	5.5	115
⁻¹ : 검출되지 않음		

[1585]

(시험 예 2)

[1587] 필리핀 원숭이 (Cynomolgus monkey, 수컷)를 사용하였고, 시험 화합물 투여 하루 전부터 단식시켰다.

[1588] 투여 시료는 시험 화합물에 0.5% MC (메틸 셀룰로오스) 용액을 첨가하여 용량이 3 mg/2mL/kg^{0.1} 되도록 제조하였다. 투여 시료 각각을 튜브를 이용하여 필리핀 원숭이에게 위장내로 투여하였다. 시료를 투여한 후, 약 5 mL의 0.5% MC를 투여하였다. 투여 시료 각각의 경우, 두 마리의 필리핀 원숭이로 이루어진 하나의 그룹에 투여하였다.

[1589] 혈액 회수와 관련하여, 투여전과 투여 30분, 1, 2, 4, 6, 8, 24 및 48시간 후, 헤파린으로 처리된 유리 주사기를 이용하여 대퇴정맥으로부터 약 0.5 mL의 혈액을 회수하였다. 혈액을 원심분리 (1,700 × g, 15분, 4°C)하여 혈장을 수득하였다. 혈장은 전처리때까지 냉동고 (-20°C)에 보관하였다.

[1590] 표준 용액 및 내부 표준 ("IS") 용액의 제조: 시험 화합물 각각을 DMSO (디메틸 살포사이드)에 용해시켜 각각 10 mM의 용액을 제조하였다. 상기 화합물 용액 각각을 아세토니트릴로 희석하여 표준 용액을 제조하였다. 또한, 니플룸산 (niflumic acid; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)을 2 mM의 농도로 DMSO에 용해시킨 다음, 아세토니트릴로 희석하여 2 μM의 IS 용액을 제조하였다.

[1591] 혈장 시료의 전처리: 20 μL의 혈장 시료를 회수한 다음, 25 mL의 정제수, 100 mL의 아세토니트릴 및 100 μL의 메탄올을 첨가하였다. 검량선 (calibration curve)을 준비하기 위해, 25 μL의 정제수, 20 μL의 각각의 표준

용액 (아세토니트릴 용액), 80 μL 의 아세토니트릴, 및 100 μL 의 메탄올을 20 μL 의 공(blank) 혈장에 첨가하였다. 40 μL 의 IS의 아세토니트릴 용액을 시료 모두에 첨가한 후, 시료를 교반하고, 캡티바 필터 플레이트 (Varian, Inc.)를 이용하여 흡입한 다음, 여과물을 LC-MS/MS 분석을 위한 시료로 사용하였다.

[1592] 시험 화합물의 정량 결정: 혈장내 농도를 각 시험 화합물에 대하여 LC-MS/MS 방법에 의해 분석하였다.

[1593] [HPLC 분석 조건]

[1594] HPLC: WATERS 2795 (Waters Corporation);

[1595] 컬럼: CAPCELL PAK C8, 2.0 mm I.D. \times 50 mm, 5 μm (Shiseido Co., Ltd.)

[1596] 이동상: A = 5 mM 암모늄 아세테이트 수용액, B = 아세토니트릴

[1597] [MS/MS 분석 조건]

[1598] MS: Quattro micro API (Waters Corporation)

[1599] 이온화 방법: 전기분무 이온화 ("ESI")

[1600] 이온화 모드: 양성

[1601] 검출 모드: MRM

[1602] 분석: 약동학 매개변수를 WinNonlin Professional (Ver. 4.0.1, Pharsight Corporation)을 이용하여, 혈장 내 각 약물의 농도로부터 계산하였다. 여기에서, 비구획 모델 (noncompartment model)을 매개변수 계산을 위한 모델로 사용하였다.

[1603] (결과)

[1604] 하기 열거된 참조 화합물 A 및 참조 화합물 B, 및 실시예의 평가 결과로서, 고활성을 갖는 시험예 1에서 언급된 회전장애이성질체는 (표 16)에 나타난 바와 같이, 참조 약물과 비교할 때 상당히 개선된 농도를 보여주었다. 또한, R^2 로서 2-히드록시에틸 그룹을 갖는 실시예 62의 화합물은, R^2 로서 메틸 그룹을 참조 화합물 A 및 참조 화합물 B와 비교할 때 상당히 개선된 혈장내 농도를 보여주었다.

[1605]

[표 16]

시험 화합물	AUC ¹ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	Cmax ² ($\mu\text{g/mL}$)
참조 화합물 A	0.03	< 0.01
참조 화합물 B	0.17	0.01
실시예 1 - 이성질체 A	14.11	0.99
실시예 5 - 이성질체 A	31.31	1.60
실시예 6 - 이성질체 A	30.28	1.73
실시예 9 - 이성질체 A	23.95	2.35
실시예 11 - 이성질체 A	24.81	1.60
실시예 16 - 이성질체 A	13.49	1.00
실시예 40 - 이성질체 A	15.11	1.30
실시예 42 - 이성질체 B	23.86	1.66
실시예 43 - 이성질체 A	14.82	1.14
실시예 44 - 이성질체 B	16.92	0.94
실시예 51 - 이성질체 A	10.94	0.83
실시예 54 - 이성질체 A	11.41	0.97
실시예 62	8.06	0.66

¹: AUC ($\text{ng} \cdot \text{h/mL}$): 시간 곡선 대비 혈장 농도하 면적 (LC-MS/MS 방법에 의해 측정됨)

²: Cmax(ng/mL) : 최대 농도

[1606]

[산업상 이용가능성]

[1608]

본 발명의 화학식 I로 표시되는 화합물의 회전장애이성질체는 특히 탁월한 미네랄코르티코이드 수용체 길항 작용, 항고혈압 작용, 혈관확장 작용, 심장보호 작용, 신장병 억제 작용, 항동맥경화 작용 및 이뇨 작용과 같은 약리 활성을 나타내며 안정성이 높으므로, 고혈압, 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 울혈성 심부전, 당뇨병성 신장병을 포함하는 신장병, 동맥경화증, 뇌경색, 섬유증 및 원발성 알도스테론증을 위한 예방 또는 치료 약물로서 유용하다.