(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 217/04

(11) 공개번호 특1999-0077338
(43) 공개일자 1999년10월25일

(21) 출원번호 10-1998-0705485
(22) 출원일자 1998년07월16일
번역문제출일자 1998년07월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US1997/00587 (87) 국제공개번호 WO 1997/26240
(86) 국제출원출원일자 1997년01월13일 (87) 국제공개일자 1997년07월24일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 케냐

EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈

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

국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체크 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 북한

(30) 우선권주장 60/010,346 1996년01월16일 일본(JP)

60/017,224 1996년05월09일 미국(US)

60/030,370 1996년11월05일 미국(US)

60/017,224 1996년05월09일 일본(JP)

60/030,370 1996년11월05일 일본(JP)

(71) 출원인 브리스톨-마이어스스퀴브컴파니 스티븐 비. 데이비스

미합중국 뉴욕주 뉴욕시 파아크 에베뉴 345

(72) 발명자 빌러, 스코트, 에이.

미국 08525 뉴저지주 호프웰 세컨드 스트리트 31

딕슨, 존, 케이.

미국 08060 뉴저지주 이스트앰프톤 쉘터 록 로우드 14

로렌스, 알., 마이클

미국 19067 펜실바니아주 야들리 크라운 테라스 48 더블유.

마그닌, 데이비드, 알.

미국 08690 뉴저지주 해밀톤 커티지 코트 40

포스, 마이클, 에이.

미국 08648 뉴저지주 로렌스빌 발레리 레인 15

로블, 제프리, 에이.

미국 18940 펜실바니아주 뉴타운 튤립 드라이브 7

슬러살키, 윌리암, 에이.

미국 08558 뉴저지주 스킬맨 리치몬드 드라이브 19

설스키, 리챠드, 비.

미국 08823 뉴저지주 플랭클린 파크 그레고리 레인 71

티노, 조셉, 에이.

미국 08648 뉴저지주 로렌스빌 쇼팽 레인 11

(74) 대리인 김영, 주성민

심사청구 : 없음

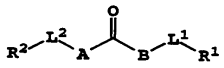
(54) 마이크로솜 트리글리세리드 수송 단백질의 형태적으로 제한된방향족 억제제 및 방법

요약

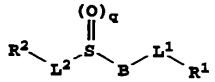
본 발명에서는 MTP 억제제이어서 혈청 지질을 저하시키고 아테롬성 동맥경화증 및 관련 질병을 치료하는

데 유용하며 하기 화학식으로 표시되는 신규 화합물, 이들의 제약학상 허용되는 염 또는 전구약물 에스테르가 제공된다.

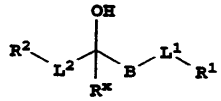
<화학식 I>



<화학식 IA>



<화학식 IB>

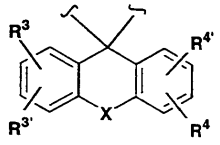
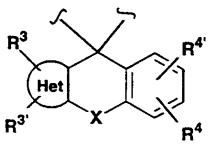
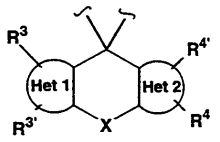
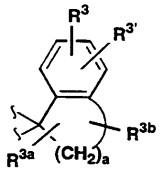
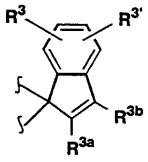
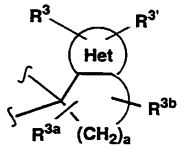
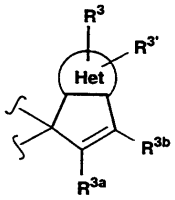
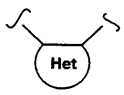
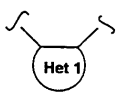
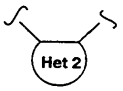


상기 식 중, q는 0, 1 또는 2이고;

R^x는 H, 알킬, 아릴 또는 할로겐이고;

A는 (1) 결합; (2) -O-; 또는 (3)  이고;

B는


또는

또는

또는

또는

또는

또는

(여기서, L^2, L^1, R^1, R^2, R^3, $R^{3'}$, R^{3a}, R^{3b}, R^4, $R^{4'}$, R^5, X,

,

및

는 본원에 정의된 바와 같음)이다.

명세서

본 발명은 마이크로솜 트리글리세리드 수송 단백질을 억제하는 신규의 형태적으로 제한된 방향족 화합물, 및 이 화합물을 사용한 혈청 지질의 감소 방법 및 아테롬성 동맥경화증의 치료 방법에 관한 것이다.

마이크로솜 트리글리세리드 수송 단백질 (MTP)는 비적층 소낭 (SUV)에서 트리글리세리드 (TG), 콜레스테릴에스테르 (CE), 및 포스파티딜콜린 (PC)의 운반을 촉매한다. 베터라우 및 찔퍼스미트 (Wetterau & Zilversmit)의 문헌[Chem. Phys. Lipids 38, 205-22(1985)]을 참조한다. 수송율을 시간 당 수송된 공여 지질의 백분율로 나타낼 경우, MTP는 인지질 운반보다는 중성 지질 운반(TG 및 CE)을 확실히 선호하고 있다. 소 간에서 취한 단백질을 분리하여 특성화하였다. 베터라우 및 찔퍼스미트의 문헌[Chem. Phys. Lipids 38, 205-22(1985)]을 참조한다. 정제된 단백질의 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 (PAGE) 분석에 의하면, 수송 단백질은 겉보기 분자량 58,000 및 88,000의 2개의 서브유닛의 복합체인 것으로 밝혀졌는데, 이는 정제된 MTP를 비변성 조건하에서 전기영동시킬 경우 단일 밴드가 존재하는 반면, 나트륨 도데실 설페이트 (SDS)의 존재하에서 전기영동을 수행할 경우 겉보기 분자량 58,000 및 88,000의 2개의 밴드가 확인되는 것으로부터 알 수 있다. 이후 본원에서는 이들 2개의 폴리펩티드를 각각 58 kDa 및 88 kDa, 또는 각각 MTP의 58 kDa 및 88 kDa 성분 또는 각각 MTP의 저분자량 서브유닛 및 고분자량 서브유

닛으로 언급한다.

소의 MTP의 58,000 분자량 성분의 특성에 의해 이 성분이 이미 특성화된 다기능 단백질, 단백질 디술파이드 이소머라제(PDI)임을 알 수 있다. 베터라우 등의 문헌[J. Biol. Chem. 265, 9,800-7(1990)]을 참조한다. 수송 단백질 중 PDI의 존재는 (1) 소 MTP의 58,000 kDa 성분의 아미노 말단 25개의 아미노산이 소의 PDI와 동일하고, (2) 디술파이드 이소머라제 활성이 58 kDa-88 kDa 단백질 복합체가 해리된 후 소의 MTP에 의해 발현됨을 증명함으로써 지지된다. 또한, 그 자체로는 TG 수송 활성을 갖지 않는 단백질인 소의 PDI에 대해 생성된 항체는 정제된 소의 MTP를 함유하는 용액으로부터 소의 TG 수송 활성을 면역침강시킬 수 있다.

PDI는 통상적으로 소포체의 관강내에서 새롭게 합성된 디술파이드 결합된 단백질을 포울딩(folding) 및 집합(assembly)시키는 역할을 한다. 불레이드 및 프리드만 (Bulleid & Freedman)의 문헌[Nature 335, 649-651(1988)]을 참조한다. 이는 시스테인 잔기가 적합한 짝짓기로 디술파이드 결합이 되도록 촉매하며, 따라서 디술파이드 결합된 단백질의 적합한 포울딩을 촉매한다. 또한, PDI는 인체 프롤릴 4-히드록실라제의 베타 서브유닛과 동일한 것으로 보고된 바 있다 [참조: 코이부(Koivu) 등, J. Biol. Chem. 262, 6447-9 (187)]. 소의 수송 단백질 내 PDI의 역할은 명백하지 않다. 저 농도의 변성제 (구아니딘 HCl), 카오트로픽제 (과염소산나트륨), 또는 비변성 세제 (옥틸 글루코시드)에 의해 소 MTP의 88 kDa 성분으로부터 PDI가 해리되면 수송 활성을 상실하므로, PDI는 수송 단백질의 필수 성분인 것으로 생각된다 [참조 : 베터라우 등, Biochemistry 30, 9728-35(1991)]. 분리된 소의 PDI는 명백한 지질 수송 활성을 갖지 않는데, 이는 88 kDa 폴리펩티드가 수송 단백질이거나 또는 단백질 복합체에 수송 활성을 부여함을 제시하고 있다.

쥐에서 MTP 활성의 조직 및 아세포 분포는 연구된 바 있다. 베터라우 및 찔퍼스미트의 문헌[Biochem. Biophys. Acta 875, 610-7(1986)]을 참조한다. 지질 수송 활성은 간 및 소장에서 발견되었다. 혈장, 뇌, 심장 또는 신장에서는 수송 활성이 거의 또는 전혀 발견되지 않았다. 간 내에서, MTP는 마이크로솜 단편의 관강내에 위치하는 가용성 단백질이다. 활면 마이크로솜 및 조면 마이크로솜에서 거의 동일한 농도로 발견되었다.

아베타 지방단백질혈증은 아포지방단백질 B (아포 B)를 함유하는 혈장 지방 단백질이 실질적으로 없는 것을 특징으로 하는 상염색체 열성 질환이다 [참조: 칸 및 하벨(Kane & Havel) The Metabolic Basis of Inherited Disease, 제6판, 1139-64(1989)]. 혈장 TG 농도는 수 mg/㎗ 정도로 낮을 수 있으며, 이들은 지방 섭취 후 상승되지 않는다. 혈장 콜레스테롤 농도는 보통 20-45 mg/㎗이다. 이러한 비정상성은 간 내의 초저밀도 지방단백질(VLDL) 및 소장 내 유미입자의 집합 및(또는) 분비에 있어서 유전적 결함의 결과이다. 상기 결함에 대한 분자 기준은 측정된 바 없다. 조사된 환자에 있어서, 트리글리세리드, 인지질 및 콜레스테롤 합성은 정상으로 나타났다. 부검된 시체에서는 아테롬성 동맥경화증이 없었다 [참조: 쉐퍼(Schaefer) 등, Clin. Chem. 34, B9-12(1988)]. 아포 B 유전자와 아베타 지방단백질혈증간의 연관성은 수개의 과(family)에서 배제되어 왔다 [참조: 탈무드(Talmud) 등, J. Clin Invest 82, 1803-6(1988) 및 후앙(Huang) 등, Am. J. Hum. Genet. 46, 1141-8(1990)].

아베타 지방단백질혈증을 지닌 환자는 수많은 질환에 시달린다 [참조: 칸 및 하벨, 상기 문헌]. 환자들은 지방 흡수가 불량하며 장세포 및 간세포에 TG가 축적된다. TG-풍부 혈장 지방단백질의 부재로 인하여, 비타민 E와 같은 지용성 비타민의 운반에 이상이 생긴다. 이는 적혈구의 유극적혈구증, 설상속 및 대퇴박근의 퇴화를 일으키는 척수소뇌 운동실조증, 말초 신경병, 퇴화성 색소 망막증, 및 세로이드 근병(ceroid myopathy)을 일으킨다. 아베타 지방단백질혈증 환자의 치료법에는 지방 섭취의 식이적 제한 및 비타민 A, E 및 K의 식이보강법이 있다.

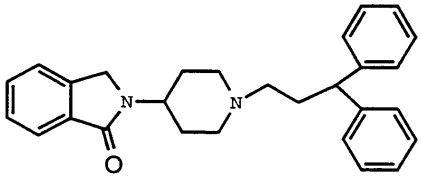
시험관 내에서, MTP는 인지질 막 사이에 지질 분자의 운반을 촉매한다. 추정하건데, 이는 생체내에서도 유사한 역할을 할 것이며, 따라서 지방 대사에 있어서 어느 정도 역할을 할 것이다. MTP의 아세포 (마이크로솜 단편의 관강) 및 조직 분포 (간 및 장)은 MTP가 혈장 지방단백질 집합 부위이므로, 혈장 지방단백질의 집합에서 역할을 할 것으로 추측케한다. 베터라우 및 찔퍼스미드의 문헌 [Biochem. Biophys. Acta 875, 610-7 (1986)]을 참조한다. MTP의 막간 TG 운반 촉매능은 이 가설과 일치하며, MTP는 TG가 소포체 (ER) 막 중 이의 합성부위로부터 ER 관강내 발생기 지방단백질 입자로 운반되는 것을 촉매할 수 있음을 제시한다.

올로프슨(Olofsson) 등은 HepG2 세포중 지방단백질 집합을 연구하였다 [참조: Bostrom 등, J. Biol. Chem. 263, 4434-42(1988)]. 그 결과 작은 전구체 지방단백질이 시간이 지남에 따라 더 커짐을 알게 되었다. 이는 집합됨에 따라 지방 분자가 발생기 지방단백질에 부가되거나 수송됨과 일치한다. MTP는 이 과정에서 작용할 수 있다. 상기 가설을 입증하는 것으로, 호웰 및 팔라드(Howell & Palade)의 문헌[J. Cell Biol. 92, 833-45(1982)]은 쥐 간의 골기(Golgi) 분획으로부터 발생기 지방단백질을 분리하였다. 지질 및 단백질 조성을 달리하여 존재하는 입자 크기들의 스펙트럼이 존재하였다. 여전히 아포 B를 함유하는 고밀도 지방단백질(HDL)의 입자가 발견되었다. 히긴스 및 휴스톤(Higgins & Hutson)의 문헌 [J. Lipid Res. 25, 1295-1305(1984)]은 골기체로부터 분리된 지방단백질이 소포체로부터 분리된 것보다 일관되게 크다고 보고하였는데, 이는 지방단백질의 집합이 더 진보된 것임을 재입증하는 것이다. 그러나, 선행 기술에 있어서 MTP가 지질 대사 또는 플라스마 지방단백질 집합에 관여한다는 것을 입증하는 직접적인 증거는 없다.

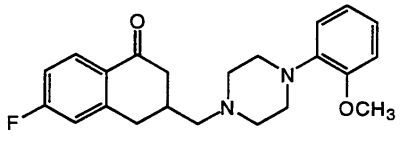
최근 보고서 [Science, Vol. 258, page 999, 1992; D. Sharp 등, Nature, Vol. 365. page 65, 1993]에서는 아베타 지방단백질혈증을 일으키는 질병이 MTP 유전자, 결과적으로 MTP 단백질에 존재함을 증명하였다. 아베타 지방단백질혈증을 앓는 개인은 MTP 유전자의 변이의 결과로서 MTP 활성이 없으며, 이들 중 일부는 특성이 규명되어 있다. 이 결과는 MTP가 VLDL, LDL의 전구체와 같은 지방단백질을 함유하는 아포 B의 합성에 요구됨을 의미한다. 따라서, MTP의 억제는 동물 및 인체에서 VLDL 및 LDL의 합성을 억제하여서, VLDL 농도, LDL의 농도, 콜레스테롤의 농도 및 트리글리세리드의 농도를 낮출 것이다.

1994년 3월 2일자로 공개된 캐나다 특허 출원 제2,091,102호(1993년 9월 3일자로 출원된 미국 특허 출원 제117,362호(화일 DC21b)에 상응하며 본원에 참고 문헌으로 포함됨)에는 인체 간 세포주(HepG2 세포)에서

지방단백질을 함유하는 아포 B의 생산을 봉쇄하는 MTP 억제제가 보고되어 있다. 이는 MTP 억제제가 생체 내에서 지방단백질 함유 아포 B 및 지질 농도를 낮출 것이라는 제안을 지지한다. 이 카나다 특허 출원은 명칭이 2-[1-(3,3-디페닐프로필)-4-피페리디닐]-2,3-디히드로-3-옥소-1H-이소인돌 히드로클로라이드인 MTP 억제제

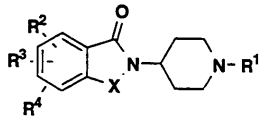


및 명칭이 1-[3-(6-플루오로-1-테트랄라닐)메틸]-4-0-메톡시페닐

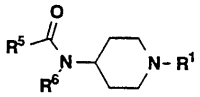


피페라진인 MTP 억제제를 식별하는 방법에 대해 개시하고 있다.

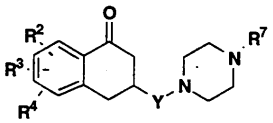
1995년 3월 15일자로 발행된 유럽 특허 공개 제0643057A1호에는 하기 화학식의 화합물, 이들의 제약학상 허용되는 염 및 음이온의 MTP 억제제가 개시되어 있다.



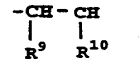
또는



또는



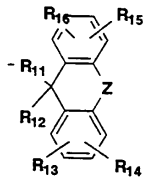
상기 식 중,

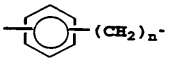
X는 CHR^8,  또는  (여기서, R^8, R^9 및 R^{10}은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 시클로알킬알킬임)이고,

Y는 $-(CH_2)_m-$(여기서, m은 2 또는 3임) 또는  이고,

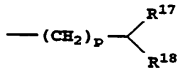
R^1은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬(여기서, 알킬은 탄소수 2 이상임), 디아릴알킬, 아릴알케닐, 디아릴알케닐, 아릴알키닐, 디아릴알키닐, 디아릴알킬아릴, 헤테로아릴알킬(여기서, 알킬은 탄소수 2 이상임), 시클로알킬, 또는 시클로알킬알킬(여기서, 알킬은 탄소수 2 이상임)이고; 상기한 R^1 기는 모두 이용가능한 탄소 원자를 통하여 할로, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 아릴알킬, 알킬메르캅토, 아릴메르캅토, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 플루오레닐, 헤테로아릴알킬, 히드록시 또는 옥소로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되거나, 또는

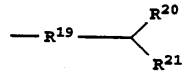
R^1은 하기 화학식



[여기서, R^{11}은 결합, 탄소 원자수 6 이하의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌, 아릴렌(예, ) 또는 융합된 아릴렌-알킬렌(예,  (n은 1 내지 6임))이고; R^{12}는 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬, 아릴옥시, 알콕시, 아릴알콕시, 헤테로아릴알킬 또는 시클로알킬알킬이고; Z는 결합, O, S, N-알킬, N-아릴 또는 탄소 원자수 1 내지 5의 알킬렌 또는

알케닐렌이고; R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 니트로, 아미노, 티오, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬티오, 아릴티오, 카르복시, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 아릴옥시임]의 기이거나, 또는

R^1은  (여기서, p는 1 내지 8이고, R^{17} 및 R^{18}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬이고, R^{17} 및 R^{18} 중 적어도 하나는 H가 아님)이거나, 또는

R^1은  (여기서, R^{19}는 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^{20}은 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^{21}은 H, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 시클로알킬알콕시임)의 기이고;

R^2, R^3, R^4는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 아릴알킬, 알킬메르캅토, 아릴메르캅토, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록시 또는 할로알킬이고;

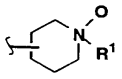
R^5는 탄소수 2 이상의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 폴리시클로알킬, 폴리시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 폴리시클로알케닐, 폴리시클로알케닐알킬, 헤테로아릴카르보닐이고, R^5 및 R^6의 모든 치환기는 이용가능한 탄소 원자를 통해 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬일킬, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴시클로알킬, 아릴알키닐, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 아릴아조, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴옥시, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 치환된 아미노(여기서, 아미노는 알킬, 아릴 또는 정의 부분에 언급된 다른 아릴 화합물들 중 어느 하나인 1 또는 2개의 치환기를 포함함), 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알키닐아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술포닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐아미노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, 단 R^5가 CH_3이면 R^6은 H가 아니며, R^5가 페닐일 경우 페닐은 바람직하게는 알킬, 할로알킬, 아릴, 아릴옥시 또는 아릴알킬과 같은 오르토 소수성 치환기를 포함하고;

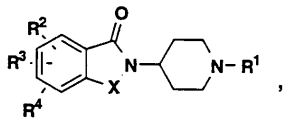
R^6은 수소 또는 C_1-C_4알킬 또는 C_1-C_4알케닐이고;

R^7은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬(여기서, 알킬 또는 알킬 부분은 옥소로 임의로 치환됨)이다.

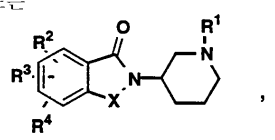
첫 번째 화학식의 화합물에 있어서, X가 CH_2이고 R^2, R^3 및 R^4가 각각 H이면, R^1은 3,3-디페닐프로필이 아니다.

세 번째 화학식의 화합물에 있어서, R^2, R^3 및 R^4 중 하나가 6-플루오로이고 다른 것들은 H일 경우, R^7은 4-O-메톡시페닐이 아니다.

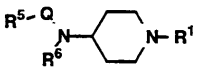
1995년 6월 6일자로 출원된 미국 특허 출원 제472,067호(파일 DC21e)에는 하기 화학식의 화합물 및 이들의 N-옥사이드  및 제약학상 허용되는 염이 개시되어 있다.



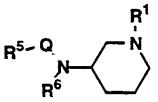
또는



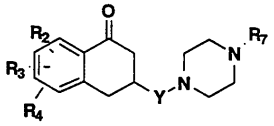
또는



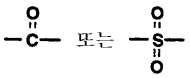
또는



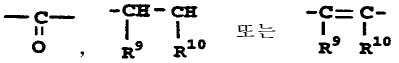
또는



상기 식 중,



Q는 이고;

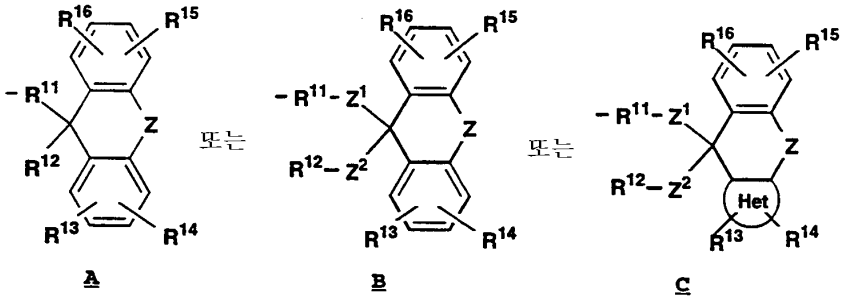


X는 CHR^8, , 또는 (여기서, R^8, R^9 및 R^{10}은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 시클로알킬알킬임)이고,

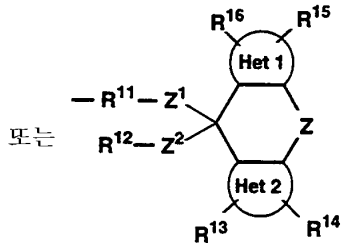
Y는 $-(CH_2)_m-$(여기서, m은 2 또는 3임) 또는 이고,

R^1은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬(여기서, 알킬은 탄소수 2 이상임), 디아릴알킬, 아릴알케닐, 디아릴알케닐, 아릴알키닐, 디아릴알키닐, 디아릴알킬아릴, 헤테로아릴알킬(여기서, 알킬은 탄소수 2 이상임), 시클로알킬, 또는 시클로알킬알킬(여기서, 알킬은 탄소수 2 이상임)이고; 상기한 R^1 기는 모두 이용가능한 탄소 원자를 통하여 할로, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 아릴알킬, 알킬메르캅토, 아릴메르캅토, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 플루오레닐, 헤테로아릴알킬, 히드록시 또는 옥소로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 기에 의해 임의로 치환되거나, 또는

R^1은 하기 화학식



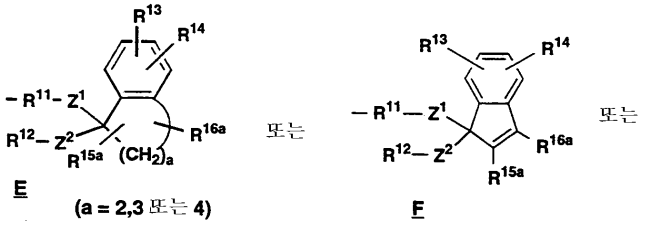
A B C



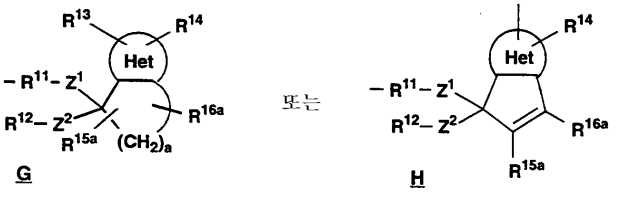
D

의 플루오레닐형 기이거나, 또는

R^1은 하기 화학식

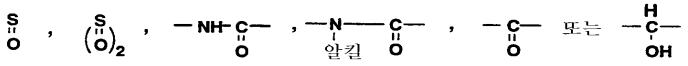


E F

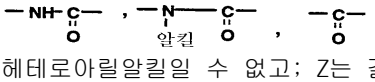


G H

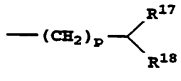
[여기서, Z^1 및 Z^2는 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 결합, O, S,

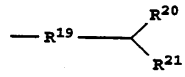


이며, 단 B에 있어서 Z^1 및 Z^2 중 적어도 하나가 결합이 아니고; R^{11}은 결합, 탄소 원자수 10 이하의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌, 아릴렌 또는 융합된 아릴렌-알킬렌이고; R^{12}는 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 할로알킬, 트리할로알킬, 트리할로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬, 아릴옥시, 알콕시, 아릴알콕시 또는 시클로알킬알킬이며, 단 (1) R^{12}가 수소, 아릴옥시, 알콕시 또는 아릴알콕시인 경우, Z^2는



이거나, 또는 결합이고, (2) Z^2가 결합인 경우, R^{12}는 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬일 수 없고; Z는 결합, O, S, N-알킬, N-아릴, 또는 탄소 원자수 1 내지 5의 알킬렌 또는 알케닐렌이고; R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 니트로, 아미노, 티오, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬티오, 아릴티오, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 아릴옥시이고, R^{15a} 및 R^{16a}는 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬티오, 아릴티오, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 아릴옥시임]의 인데닐형 기이거나, 또는

R^1은  (여기서, p는 1 내지 8이고, R^{17} 및 R^{18}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬이고, R^{17} 및 R^{18} 중 적어도 하나는 H가 아님)의 기이거나, 또는

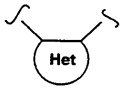
R^1은  (여기서, R^{19}는 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^{20}은 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^{21}은 H, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 시클로알킬알콕시임)의 기이고;

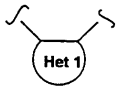
R^2, R^3, R^4는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 아릴알킬, 알킬메르캅토, 아릴메르캅토, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록시 또는 할로알킬이고,

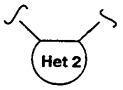
R^5는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아릴옥시, 아릴알콕시, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 폴리시클로알킬, 폴리시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 헤테로아릴옥시, 시클로알케닐알킬, 폴리시클로알케닐, 폴리시클로알케닐알킬, 헤테로아릴카르보닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 시클로알킬옥시, 시클로알킬아미노이고, 이들은 모두 이용가능한 탄소 원자를 통해 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬일킬, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴시클로알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 아릴아조, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴옥시, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알키닐아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술포닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴술피닐, 헤테로아릴티오, 헤테로아릴술포닐, 또는 알킬술피닐로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의로 치환되고;

R^6은 수소 또는 C_1-C_4알킬 또는 C_1-C_4알케닐이고, 이들 모두는 독립적으로 상기한 R^5의 정의에 열거된 치환기 중 어느 하나일 수 있는 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의로 치환되고;

R^7은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬(여기서, 그 자체 또는 아릴알킬의 일부로서의 알킬은 옥소(=O)로 임의로 치환되고,



,


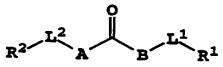
및


는 동일하거나 상이하며 독립적으로 5 또는 6개의 구성원소를 함유하는 헤테로아릴로부터 선택되며,

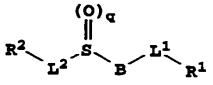
단, 첫 번째 화학식에서 X가 CH_2이고 R^2, R^3 및 R^4는 각각 H이면, R^1은 3,3-디페닐프로필이 아니고, 다섯 번째 화학식에서 R^2, R^3 및 R^4 중 하나가 6-플루오로이고 다른 것들은 H일 경우, R^7은 4-(2-메톡시페닐)이 아니다.

본 발명에 따라, MTP 억제제이며 하기 화학식 I 또는 IA 또는 IB로 표시되는 신규 화합물, 이들의 제약학상 허용되는 염이 제공된다.

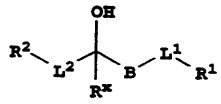
화학식 I



화학식 IA



화학식 IB



상기 식 중,

q는 0, 1 또는 2이고,

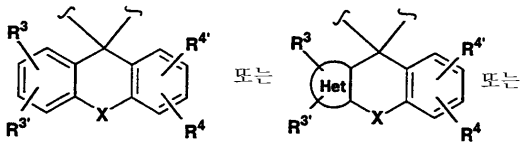
A는 (1) 결합;

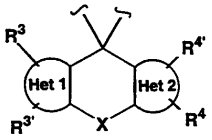
(2) -O-; 또는



(3) [여기서, R^5는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 R^5는 R^2와 함께 고리 내에 4 내지 8개의 구성원소를 함유하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성함]이다.

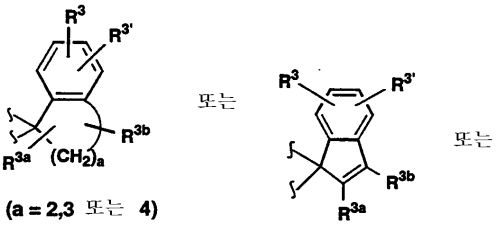
B는 하기 화학식의 플루오레닐형 기이거나, 또는



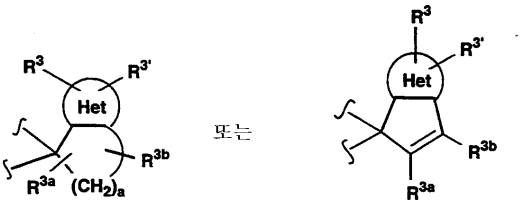


(상기 B는 또한 플루오레닐형 고리 또는 잔기라 불리기도 함)

B는 하기 화학식의 인데닐형 기이고;



(a = 2,3 또는 4)



(상기 B는 또한 인데닐형 고리 또는 잔기라 불리기도 함)

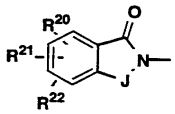
R^x는 H, 알킬 또는 아릴이고;

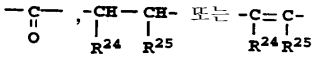
R^1은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, (알킬 또는 아릴)$_3$Si(여기서, 각 알킬 또는 아릴기는 독립적임), 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 알킬아미노, 치환 아릴알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴아미노, 아릴옥시, 시클로헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴옥시, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노, 아릴티오, 아릴술피닐, 아릴술포닐, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 헤테로아릴티오, 헤테로아릴술피닐, 헤테로아릴술포닐, -PO(R^{13})(R^{14})(여기서, R^{13} 및 R^{14}는 독립적으로 알킬, 아릴, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알콕시, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 시클로헤테로알콕시 또는 시클로헤테로알킬알콕시임)이고, 또한 R^1은 아미노카르보닐(여기서, 아미노는 1 또는 2개의 아릴, 알킬 또는 헤테로아릴기로 임의로 치환될 수 있음); 시아노, 1,1-(알콕실 또는 아릴옥시)$_2$알킬(여기서, 2개의 아릴 또는 알킬 치환기는 독립적으로 정의되거나 또는 서로 결합하

여 제2 위치에서 L^1 (또는 R^2인 경우 L^2)에 결합된 고리를 형성할 수 있음); 제4 위치에서 L^1 (또는 R^2인 경우 L^2)에 결합된 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란일 수 있다.

R^1기는 R^3기 또는 R^1기 중 어느 하나 및 후술된 바람직한 R^1 치환기 중 어느 하나일 수 있는 1 내지 4개의 치환기를 포함할 수 있다.

R^1은 하기 바람직한 치환기, 즉 알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알콕시카르보닐아미노, 아릴옥시카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시카르보닐아미노, 우레이도(여기서, 우레이도 질소들은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의로 치환될 수 있음), 헤테로시클릴카르보닐아미노(여기서, 헤테로 고리는 질소 또는 탄소 원자를 거쳐 카르보닐기에 결합됨), 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노,



[여기서, J는 CHR^{23},  (여기서, R^{23}, R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬임)이고; R^{20}, R^{21}, R^{22}는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 아릴알킬, 알킬메르캅토, 아릴메르캅토, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록시 또는 할로알킬임]로 임의로 치환될 수 있고; 이 바람직한 치환기들은 R^1에 직접 결합되거나 또는 개방 위치에서 알킬렌쇄를 거쳐 결합될 수도 있다.

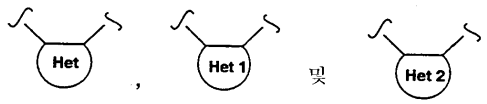
R^2는 R^1과 동일하거나 상이하며, 독립적으로 R^1에 대해 기재된 기, H, 폴리할로알킬(예, CF_3CH_2, $CF_3CF_2CH_2$ 또는 CF_3), 또는 시클로헤테로알킬일 수 있고, R^3에 대해 정의된 기 또는 R^1의 바람직한 치환기 중 1 내지 4개로 임의로 치환될 수 있다.

L^1은 결합쇄 내에 1 또는 2개의 알켄, 1 또는 2개의 알킨, 산소, 알킬 또는 아릴로 임의로 치환된 아미노기, 옥소기 중 어느 하나를 함유할 수 있고, 1 내지 5개의 알킬 또는 할로기(바람직하게는 F)로 치환될 수 있는, (알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌을 포함하여) 직쇄에 1 내지 10개의 탄소를 함유하는 결합기이다.

L^2는 L^1과 동일하거나 상이할 수 있으며, 독립적으로 상기 기재된 L^1기 중 어느 하나 또는 단일 결합일 수 있다.

R^3, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{4'}$는 동일하거나 상이할 수 있고, H, 할로겐, CF_3, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬, 아릴, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알키닐옥시, 알카노일, 니트로, 아미노, 티올, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 시아노, Ar, Ar-알킬, ArO, Ar-아미노, Ar-티오, Ar-술피닐, Ar-술포닐, Ar-카르보닐, Ar-카르보닐옥시 또는 Ar-카르보닐아미노(여기서, Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이고, Ar은 Ar에 융합된 1, 2 또는 3개의 추가 고리를 임의로 포함할 수 있음)로부터 독립적으로 선택되고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 히드록시, 니트로, 아미노 또는 티오를 제외한 R^3기 중 어느 하나일 수 있고;



는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 고리 내에 N, S 또는 O인 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로 원자를 함유할 수 있는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리를 나타내고; N-옥사이드를 포함한다.

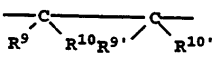
(플루오레닐형 고리에 있어서) X는 결합이거나, 또는 하기 기 중 하나이다.

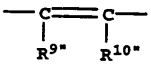
(1) 

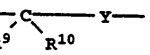
(2)

(3) 

(4) 

(5) 

(6) 

(7) 

상기 식 중, Y는 O, N-R^6 또는 S이고; n'는 0, 1 또는 2이고; R^6은 H, 저급 알킬, 아릴, -C(O)-R^{11} 또는 -C(O)-(O)-R^{11}이고; R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하며 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 할로겐, -O-R^{12}이거나, 또는 R^7 및 R^8은 함께 산소가 되어 케톤을 형성할 수 있고; R^9, R^{10}, $R^{9'}$ 및 $R^{10'}$는 동일하거나 상이하며 독립적으로 H, 저급 알킬, 아릴 또는 -O-R^{11}이고; R^9 및 R^{10}는 동일하거나 상이하며 독립적으로 H, 저급 알킬, 아릴, 할로겐 또는 -O-R^{11}이고; R^{11}은 알킬 또는 아릴이고; R^{12}는 H, 알킬 또는 아릴이다.

다음의 단서 조항은 화학식 I의 화합물에 적용된다.

(a) R^1이 비치환 알킬 또는 비치환 아릴알킬이면, L^1은 아미노를 함유할 수 없고;

(b) R^1이 알킬이면, L^1은 인접 위치에 (아미도기를 형성하는) 아미노 및 옥소를 함유할 수 없고;

(c) R^2L^2A-가 H_2N-이면, R^1L^1은 아미노를 함유할 수 없고;

(d) R^1이 시아노이면, L^1은 2개보다 많은 탄소를 포함하여야 하고;

(e) R^1L^1은 3개 이상의 탄소를 함유해야 한다.

본 발명의 화학식 IA 및 IB의 화합물에 있어서, R^2L^2는 $S=(O)_q$ 또는 $CR^x(OH)$에 직접 결합된 O 또는 N 원자를 포함할 수 없고, 화학식 IA의 화합물에 있어서 R^2L^2는 H일 수 없다.

본 발명의 화학식 I, IA 및 IB의 화합물에 있어서, R^1 또는 R^2가 시클로헤테로알킬일 경우, R^1 또는 R^2는 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐, 1-아제티디닐 또는 1-(2-옥소-피롤리디닐)은 제외한다.

화학식 I, IA 및 IB의 화합물의 제약학상 허용되는 염에는 리튬, 나트륨 또는 칼륨과 같은 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘과 같은 알칼리 토금속염, 뿐만 아니라 아연 또는 알루미늄, 및 암모늄, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, t-부틸아민, t-옥틸아민, 데히드로아비에틸아민과 같은 다른 양이온, 뿐만 아니라 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 타르트레이트, 아세테이트, 메탄술포네이트, 말레에이트, 숙시네이트, 글루타레이트와 같은 제약학상 허용되는 음이온, 및 아르기닌, 리신, 알라닌 등의 천연 아미노산의 염, 및 이들의 전구약물 에스테르가 있다.

이외에, 본 발명에 따라, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물(상기한 단서 조항 (a), (b), (c), (d) 및 (e)를 제외한 화합물도 포함함)을 마이크로솜 트리글리세리드 수송 단백질의 활성을 감소시키는 양으로 투여하는, 아테롬성 동맥경화증, 췌장염 또는 비만증의 예방, 억제 또는 치료 방법이 제공된다.

또한, 본 발명에 따라, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물(상기한 단서 조항 (a), (b), (c), (d) 및 (e)를 제외한 화합물도 포함함)을 마이크로솜 트리글리세리드 수송 단백질의 활성을 감소시키는 양으로 투여하는, 혈청 지질 농도, 콜레스테롤 및(또는) 트리글리세리드의 저하, 또는 과지방혈증, 과지질혈증, 과지방단백질혈증, 과콜레스테롤혈증, 과트리글리세리드혈증 및(또는) 과혈당증의 억제 및(또는) 치료 방법이 제공된다.

다음 정의는, 특정하게 예를 들어 제한하지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 용어에 적용된다.

용어 'MTP'는 (1) 유기체(예, 소, 사람 등)로부터 얻는 경우, 균질화된 조직의 마이크로솜 단편으로부터 분리할 수 있으며; (2) 합성 인지질 소낭, 막 또는 지방 단백질로부터 합성 소낭, 막 또는 지방단백질로 트리글리세리드, 콜레스테롤 에스테르, 또는 인지질이 수송되는 것을 촉진하고, 유사한 촉매 특성을 가질 수 있는 콜레스테롤 에스테르 수송 단백질(드레이나(Drayna) 등, Nature 327, 632-634 (1987))과 명백히

구별되는 폴리펩티드 또는 단백질 복합체를 의미한다.

본원에서 사용된 어구 아테롬성 동맥경화증을 '안정화시킴'이란 새로운 아테롬성 동맥경화 병소의 발병을 지연시키고(거나) 형성을 억제함을 의미한다.

본원에서 사용된 어구 아테롬성 동맥경화증을 '퇴행시키는'이란 아테롬성 동맥경화 병소를 감소시키고(거나) 제거함을 의미한다.

다른 언급이 없는 한, 본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '저급 알킬', '알킬' 또는 '알크(alk)'는 통상의 사슬 중 탄소 원자수가 1 내지 40, 바람직하게는 1 내지 20, 더욱 바람직하게는 1 내지 12의 직쇄 및 측쇄 탄화수소로, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 이들의 다양한 측쇄 이성질체 등 뿐만 아니라 R^3기 중 어느 하나, 또는 본원에 기재된 R^1 치환기일 수 있는 1 내지 4개의 치환기가 있다.

다른 언급이 없는 한, 본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '시클로알킬'은 1 내지 3개의 고리를 함유하는 포화 또는 부분적 불포화 (1 또는 2개의 이중 결합 함유) 시클릭 탄화수소기로서, 모노시클릭알킬, 비시클릭알킬 및 트리시클릭알킬을 포함하고, 고리 형성 탄소 원자수가 총 3 내지 20, 바람직하게는 4 내지 12이며 아릴에 대해 기재된 바와 같은 1개의 방향족 고리에 융합될 수 있으며, 그 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실 및 시클로도데실, 시클로헥세닐,



이 있고, 이 기들은 R^3 기 중 어느 하나, 또는 본원에 기재된 R^1 치환기일 수 있는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '시클로알케닐'이란 탄소 원자수가 5 내지 20, 바람직하게는 6 내지 12이고 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 시클릭 탄화수소를 나타낸다. 시클로알케닐기의 예로는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 시클로헥사디에닐, 및 시클로헵타디에닐이 있으며, 이들은 시클로알킬에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '폴리시클로알킬'이란 탄소 원자수가 5 내지 20이고 0 내지 3개의 가교를 함유하고, 바람직하게는 탄소 원자수가 6 내지 12이고 1 또는 2개의 가교를 함유하는 가교된 다중시클릭기를 나타낸다. 폴리시클로알킬기의 예로는 [3.3.0]-비시클로옥타닐, 아다만타닐, [2.2.1]-비시클로헵타닐, [2.2.2]-비시클로옥타닐 등이 있으며 시클로알킬에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '폴리시클로알케닐'이란 탄소 원자수가 5 내지 20이고 0 내지 3개의 가교 및 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하고, 바람직하게는 탄소 원자수가 6 내지 12이고 1 또는 2개의 가교를 함유하는 가교된 다중시클릭기를 나타낸다. 폴리시클로알킬기의 예로는 [3.3.0]-비시클로옥테닐, [2.2.1]-비시클로헵테닐, [2.2.2]-비시클로옥테닐 등이 있으며 시클로알킬에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '아릴'은 고리 부위(예, 페닐 또는 나프틸)의 탄소 원자수가 6 내지 10인 모노시클릭 및 비시클릭 방향족기를 나타내며, Ar(예, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리)에 융합된 1 내지 3개의 추가 고리를 임의로 포함할 수 있고, 이용가능한 탄소 원자를 통하여 수소, 할로, 할로알킬, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알키닐, 시클로알킬알킬, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 아릴티오, 아릴아조, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 치환된 아미노(여기서, 아미노는 알킬, 아릴 또는 상기 정의에서 언급된 기타 아릴 화합물인 치환기 1 또는 2개를 포함함), 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알콕시아릴티오, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술포닐아미노 또는 아릴술폰아미노카르보닐 또는 R^3기 중 어느 하나, 또는 본원에 기재된 R^1 치환기 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '아르알킬', '아릴-알킬' 또는 '아릴저급 알킬'은 벤질 또는 펜에틸, 또는 나프틸프로필, 또는 상기 정의된 아릴과 같은 아릴 치환기를 갖는 상기한 바와 같은 알킬 기를 나타낸다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '저급 알콕시', '알콕시', '아릴옥시' 또는 '아르알콕시'에는 산소 원자에 결합된 상기 알킬, 아르알킬 또는 아릴기가 포함된다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '아미노'는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬 및(또는) 시클로알킬과 같은 치환기 1개 또는 2개로 임의 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '저급 알킬티오', '알킬티오', '아릴티오' 또는 '아르알킬티오'는 황 원자에 결합된 상기 알킬, 아르알킬 또는 아릴기를 포함한다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '저급 알킬아미노', '알킬아미노', '아릴아미노' 또는 '아릴알킬아미노'는 질소 원자에 결합된 상기 알킬, 아릴 또는 아릴알킬기를 포함한다.

본원에서 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '아실'은 카르보닐기(C=O)에 결합된 유기기를 나타내고, 아실기의 예로는 알카노일, 알케노일, 아로일, 아르알카노일, 헤테로아로일, 시클로알카노일 등이 있다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '알카노일'이란 카르보닐기에 결합된 알킬을 나타낸다.

다른 언급이 없는 한, 본원에서 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '저급 알케닐' 또는 '알케닐'은 통상의 사슬 중 1 내지 6개의 이중 결합을 포함하며, 통상의 사슬 중 탄소 원자수가 2 내지 20, 바람직하게는 3 내지 12, 더욱 바람직하게는 1 내지 8의 직쇄 또는 분지쇄 라디칼로, 예를 들면 비닐, 2-프로페닐, 3-부테닐, 2-부테닐, 4-펜테닐, 3-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 3-옥테닐, 3-노네닐, 4-데세닐, 3-운데세닐, 4-도데세닐, 4,8,12-테트라데카트리에닐 등이 있으며, 이들은 1 내지 4개의 치환기, 즉, 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 아미노, 히드록시, 헤테로아릴, 시클로헤테로알킬, 알카노일아미노, 알킬아미도, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올, 알킬티오 또는 R^3기 중 어느 하나 또는 본원에 기재된 R^1 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

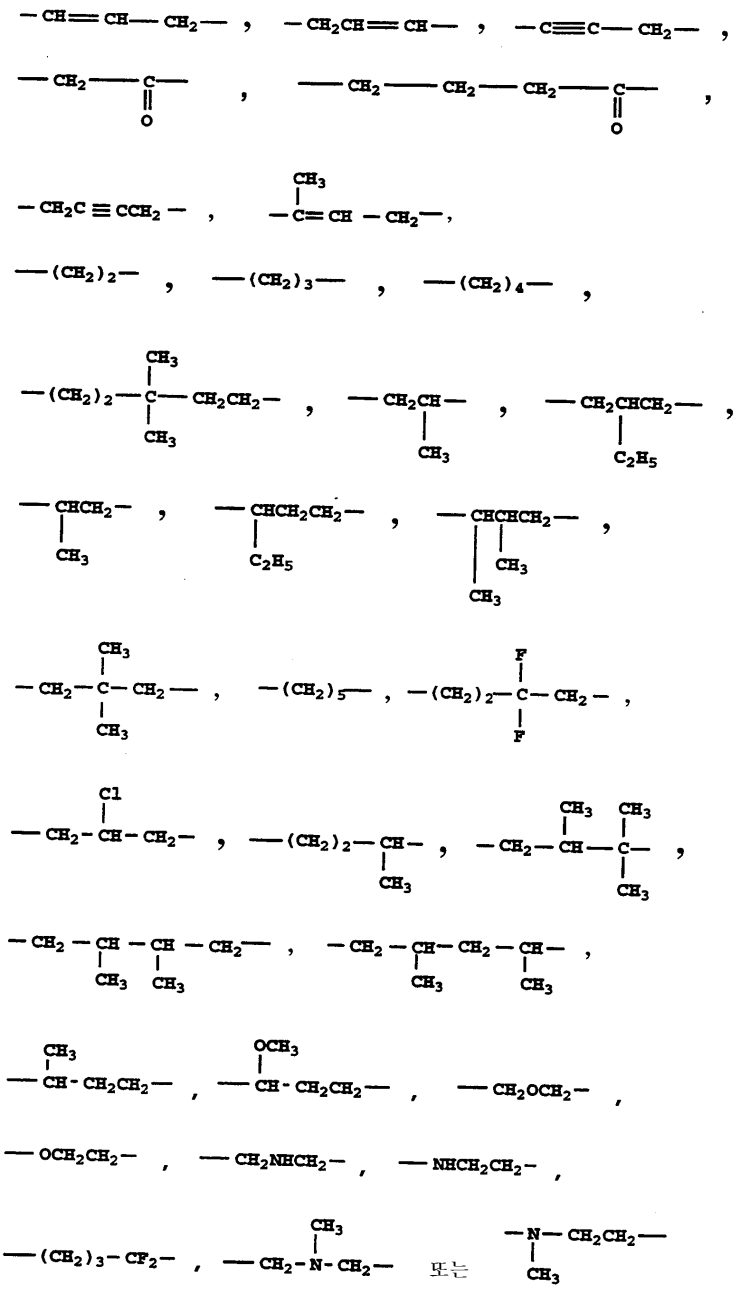
다른 언급이 없는 한, 본원에서 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '저급 알키닐' 또는 '알키닐'은 통상의 사슬 중에 삼중 결합 하나를 포함하며, 통상의 사슬 중의 탄소 원자수가 2 내지 20, 바람직하게는 2 내지 12, 더욱 바람직하게는 2 내지 8인 직쇄 또는 측쇄 라디칼로, 예를 들면 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-부티닐, 4-펜티닐, 3-펜티닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 2-헵티닐, 3-헵티닐, 4-헵티닐, 3-옥티닐, 3-노니닐, 4-데시닐, 3-운데시닐, 4-도데시닐 등이 있으며, 1 내지 4개의 치환기, 즉, 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 아미노, 헤테로아릴, 시클로헤테로알킬, 히드록시, 알카노일아미노, 알킬아미도, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올 및(또는) 알킬티오, 또는 R^3기 중 어느 하나, 또는 본원에 기재된 R^1 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '알킬렌'은 2개의 상이한 탄소 원자에서 다른 기에 결합하기 위한 단일 결합을 갖는 상기한 바와 같은 알킬기를 나타내고, '알킬'에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '알케닐렌' 및 '알키닐렌'은 2개의 상이한 탄소 원자에 결합하기 위한 단일 결합을 갖는, 각각 상기 정의된 알케닐기 및 알키닐기를 나타낸다.

본원에서 정의된 적합한 알킬렌기, 알케닐렌기 또는 알키닐렌기 또는 $(CH_2)_m$, $(CH_2)_n$ 또는 $(CH_2)_p$(이들은 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌기를 포함할 수 있음)는 R^3기 중 어느 하나, 또는 본원에 기재된 R^1 치환기를 포함하는 1, 2, 또는 3개 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

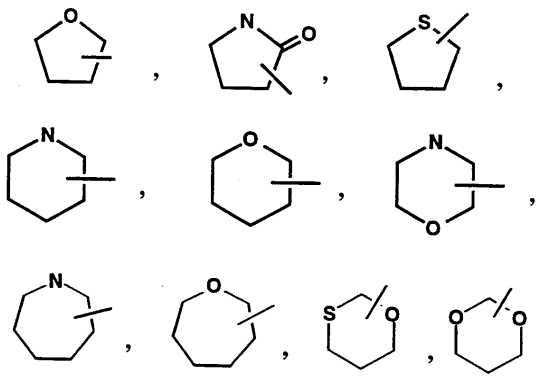
알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌의 예로는 다음이 있다.



본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '할로겐' 또는 '할로'는 염소, 브롬, 불소 및 요오드 뿐만 아니라, CF_3를 나타내며, 염소 또는 불소가 바람직하다.

용어 '금속 이온'은 나트륨, 칼륨 또는 리튬과 같은 알칼리 금속 이온, 및 마그네슘 및 칼슘과 같은 알칼리 토금속 이온 뿐만 아니라, 아연 및 알루미늄을 나타낸다.

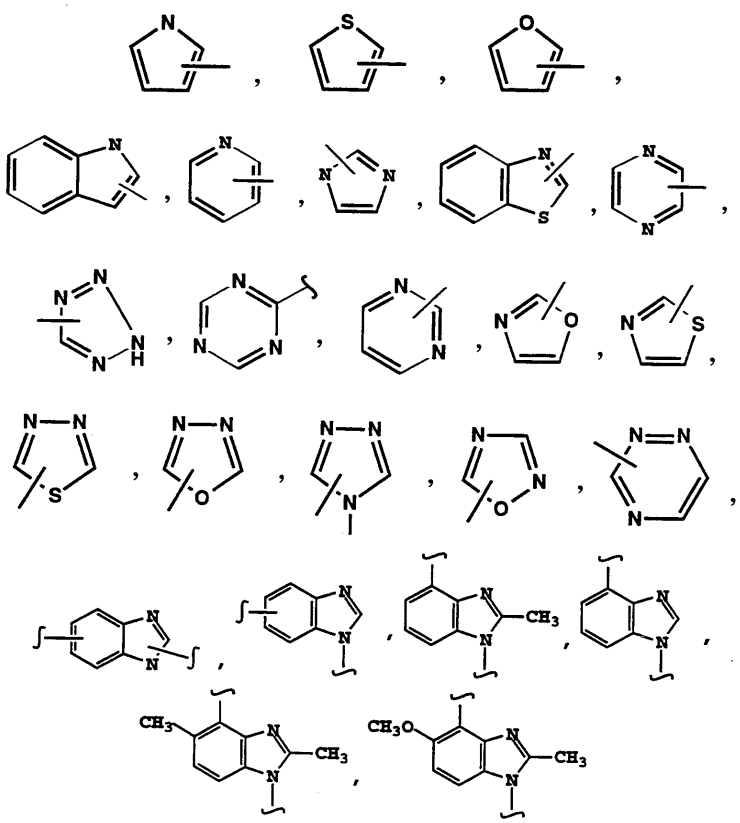
본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '시클로헤테로알킬'은 가능하다면 임의로 링커(CH_2)$_p$(상기 정의됨)를 거쳐 탄소 원자 또는 헤테로 원자를 통해 결합된, 질소, 산소 및(또는) 황과 같은 헤테로 원자 1 내지 2개를 포함하는 5, 6 또는 7원 포화 또는 부분 불포화 고리를 나타내는 것으로,



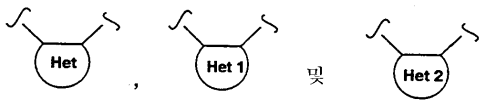
등을 예로 들 수 있다. 상기 기들은 알킬, 할로, 옥

소 및(또는) R^3기 중 어느 하나, 또는 본원에 기재된 R^1 치환기와 같은 1 내지 4개의 치환기를 포함할 수 있다. 또한, 임의의 상기 고리는 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로아릴 고리에 융합될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '헤테로아릴'은 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로 원자 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5 또는 6원 방향족 고리를 나타내며, 상기 고리는 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리(예, 벤조티오페닐, 인돌릴)에 융합되며, 다음과 같은 N-옥사이드를 포함할 수 있다.

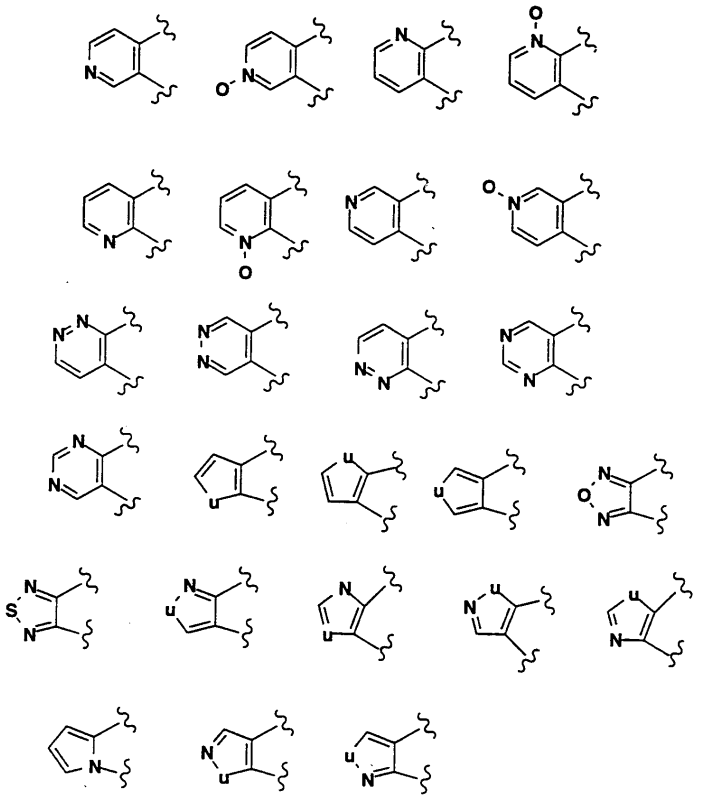


Ar은 상기 정의한 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다.



및

는 상기 정의된 바와 같이 동일하거나 또는 상이하고, 인접 위치(즉, 오르토 또는 제1,2 위치)에서 인데닐 또는 플루오레닐형 기의 중심 고리에 결합된다. 이러한 기들의 예로는 다음이 있다.



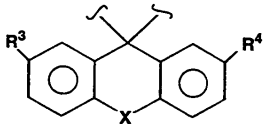
상기 식 중, u는 O, S 및 NR^{7a}[여기서, R^{7a}는 H, 저급 알킬, 아릴, $-C(O)R^{7b}$, $-C(O)OR^{7b}$(R^{7b}는 알킬 또는 아릴임)임]로부터 선택된다.

상기 기를 포함하는 헤테로아릴기는 임의로 R^3 중 어느 하나, 또는 본원에 기재된 R^1 치환기와 같은 1 내지 4개의 치환기를 포함할 수 있다. 또한, 임의의 상기 고리는 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리에 융합될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '시클로헤테로알킬알킬'은 C 원자 또는 헤테로 원자를 통하여 $(CH_2)_p$ 사슬에 결합된 상기 정의된 시클로헤테로알킬기를 나타낸다.

본원에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 '헤테로아릴알킬' 또는 '헤테로아릴알케닐'은 C 원자 또는 헤테로 원자를 통하여 상기 정의된 $-(CH_2)_p-$ 사슬, 알킬렌 또는 알케닐렌에 결합된 상기 정의된 헤테로아릴기를 나타낸다.

본원에서 사용된 용어 '폴리할로알킬'은 2 내지 9개, 바람직하게는 2 내지 5개의 할로 치환기, 예를 들면 F 또는 Cl, 바람직하게는 F를 포함하는 상기한 바와 같은 '알킬'기, 예를 들면 CF_3CH_2, CF_3 또는 $CF_3CF_2CH_2$를 나타낸다.

A가 NH이고, B가  (여기서, X는 결합, 산소 또는 황이고, R^3 및 R^4는 독립적으로 H 또는 F임)인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

바람직한 R^1기는 아릴, 바람직하게는 페닐, 헤테로아릴, 바람직하게는 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴 또는 피리딜(바람직하게는 바람직한 R^1 치환기, 즉 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알콕시카르보닐아미노, 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노 중 하나로 치환됨), $PO(O알킬)_2$, 헤테로아릴티오, 벤즈티아졸-2-티오, 이미다졸-2-티오, 알킬 또는 알케닐, 시클로헥실과 같은 시클로알킬, 또는 1,3-디옥산-2-일이다.

바람직한 R^2기는 알킬, 폴리플루오로알킬(예, 1,1,1-트리플루오로에틸), 알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴(바람직하게는 상기한 바람직한 R^1 치환기 중 하나로 치환됨), 또는 $PO(O알킬)_2$이다.

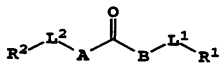
R^2가 알킬, 1,1,1-트리플루오로에틸 또는 알케닐이면, R^1은 알킬 또는 알케닐 이외의 것이 바람직하다.

L^1은 직쇄에 1 내지 5개의 원자를 함유하고, L^2는 결합 또는 저급 알킬렌인 것이 바람직하다.

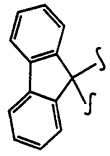
본 발명의 화학식 IA 및 IB의 화합물의 바람직한 실시형태로는 B, L^1, L^2, R^1 및 R^2가 화학식 I의 화합물의

바람직한 실시형태로 기재된 것이고, q가 0 또는 2이고, R^x가 H인 것이다.

또한, 하기 화학식의 화합물이 바람직하다.



상기 식 중,

B는  이고,

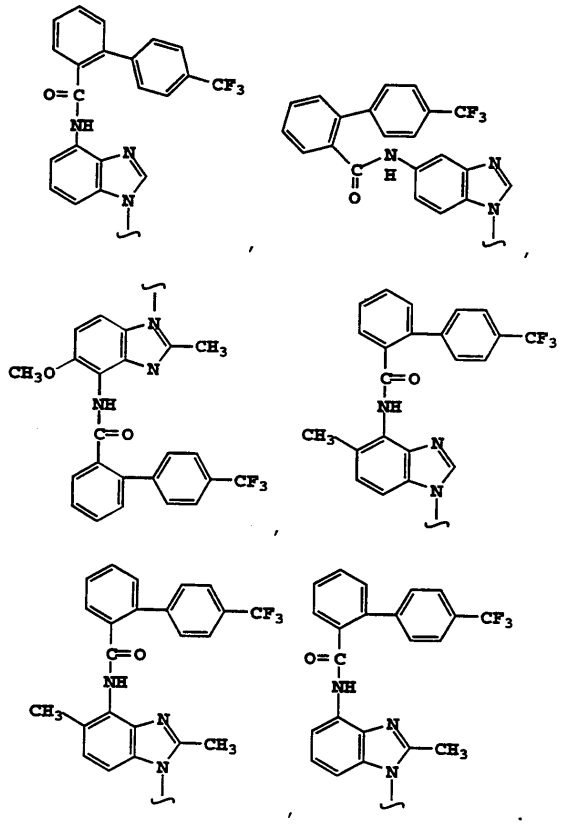
A는 NH이고,

L^2는 결합이고,

R^2는 CF_3CH_2이고,

L^1은 $-CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$이고,

R^1은 2개의 질소를 포함하는 5원 방향족 고리인 헤테로아릴이며, 여기서 고리는 아릴 고리에 융합되고 아릴 잔기 상에서 치환된다. 바람직한 R^1기의 예로는 하기 기를 포함한 치환 벤즈이미다졸이 있다.

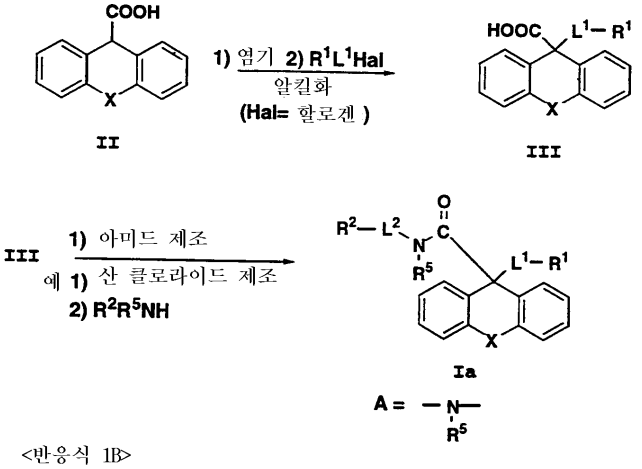


화학식 I, IA 및 IB의 화합물은 다음 반응식에 기재된 예시 방법으로 제조할 수 있다. 이들 반응에서 예시된 시약 및 공정은 이후에 실시예에 나타나 있다.

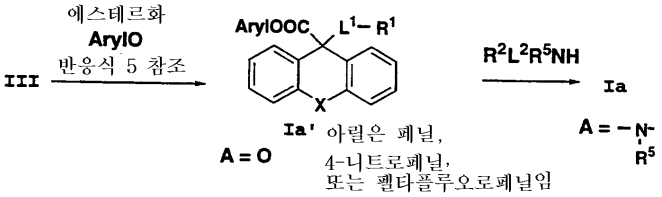
하기 반응식 1에는 A가  인 화학식 I의 화합물(아미드)의 제조 방법이 나타나 있다.

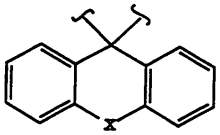
반응식 1

<반응식 1A>

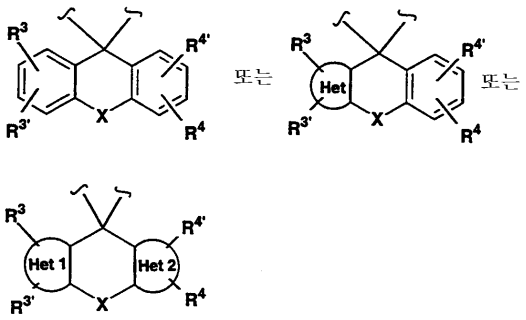


<반응식 1B>

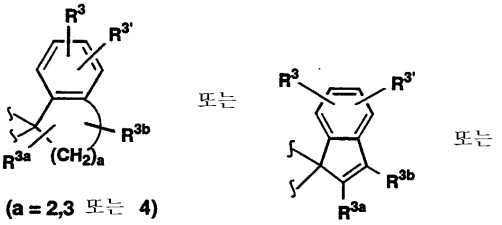


상기 반응 및 후술되는 반응에 있어서 달리 지정되지 않는 한, 출발 물질, 중간체 및 최종 생성물에서의 잔기 'B'는 단지 예시의 목적 상  이라는 것은 이해될 것이다.

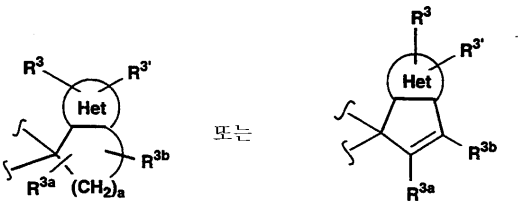
본원에 기재된 모든 반응에 있어서 출발 물질, 중간체 및 최종 생성물에서의 잔기 'B'는 반대의 지시가 없는 한 플루오레닐형 기



중 어느 하나 뿐만 아니라 인데닐형 기

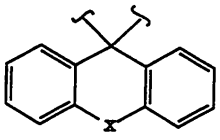


(a = 2,3 또는 4)



중 어느 하나일 수 있다는 것은 이해될 것이다.

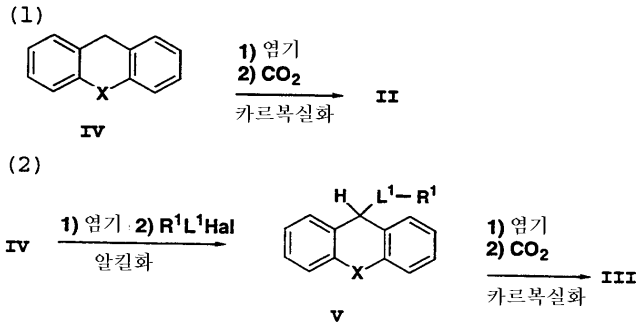
(모든 플루오레닐형 기 및 모든 인데닐형 기를 포함하여) 상기 잔기 B는 집합적으로 '플루오레닐형' 잔기로서 언급된다. 반응식에 있어서 (이전 단락에 기재된 바와 같은) 제1 플루오레닐형 기의 사용은 단지 예시의 목적을 위함이고; 상기 기재된 바와 같은 3 플루오레닐기 또는 4 인데닐기 중 어느 하나가 본원에



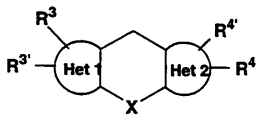
기재된 반응식 중 어느 하나에 대신에 사용될 수 있다.

하기 반응식 1C에는 출발 산 II 및 2가 음이온 III의 제조 방법이 나타나 있다.

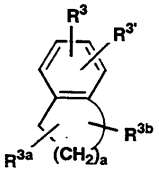
반응식 1C



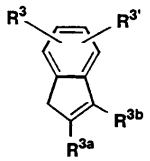
상기한 바와 같이, 출발 화합물 IV는 또한



뿐만 아니라

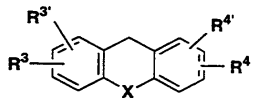


또는

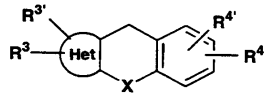


또는

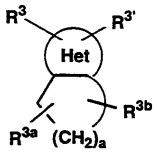
(a = 2,3 또는 4)



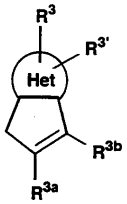
,



또는



또는



일 수 있다.

상기를 집합적으로 '플루오레닐형 화합물'이라 부른다.

반응식 1A에 나타난 바와 같이, 본 발명의 또다른 면에 따라, 약 -40 ℃ 내지 약 실온 범위 내의 감소된 온도에서, 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 디에틸 에테르와 같은 불활성 유기 용매 중의 산 II의 용액을 반응 혼합물의 온도를 약 -40 ℃ 내지 약 실온 미만으로 유지하면서, 헥산, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르와 같은 불활성 용매 중의 수산화칼륨, 포타슘 tert-부톡시드, 리튬 또는 포타슘 비스(트리메틸실릴아미드) 또는 n-부틸리튬과 같은 염기로 처리한다. 반응 혼합물을 알킬할라이드, 예를 들면 3-페닐프로필브로마이드와 같은 R^1할라이드로 처리하여 알킬화 생성물 III을 형성한다.

상기 2가 음이온 형성 반응은 R^1할라이드:산 II의 몰비를 약 10:1 내지 약 0.5:1, 바람직하게는 약 2:1 내지 약 0.8:1의 범위 내로 사용하여 수행한다.

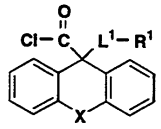
별법으로, 화합물 III을 반응식 1C(2)에 나타나 바와 같이 제조할 수 있으며, 여기서, 플루오레닐형 화합물 IV는 상기한 바와 같은 염기, 예를 들면 n-부틸리튬으로 처리한 후 상기한 바와 같이 알킬할라이드와 같은 R^1할라이드와 반응시켜 화합물 V를 얻는다. 화합물 V를 상기 기재된 바와 같이 n-부틸리튬과 같은

염기로 처리한 후 반응 혼합물을 CO_2로 처리하면(카르복실화) 화합물 III이 얻어진다.

반응식 1C(1)에 나타난 바와 같이, 산 II는 플루오레닐형 화합물 IV를 반응식 1C(2)에 대해서 상기한 바와 같이 염기로 처리한 후 CO_2로 처리함으로써(카르복실화) 화합물 II를 형성할 수 있다.

본 발명의 아미드 Ia는 화합물 III을 (임의로 디메틸포름아미드(DMF)의 존재하에) 디클로로메탄과 같은 불활성 유기 용매 중에서 염화티오닐 또는 염화옥살릴로 처리함으로써 하기 화학식 IIIA의 산 클로라이드를 형성함으로써 제조한다.

화학식 IIIA



산 클로라이드 IIIA는 반응 혼합물로부터 분리하지 않고 약 -40 ℃ 내지 약 실온 범위 내의 감소된 온도에서 아민 $(R^2L^2)R^5NH$로 처리하여 아미드 Ia를 형성한다.

아미드 Ia를 형성하기 위한 상기 반응을 수행할 때, 아민은 임의로 3급 아민 염기 또는 다른 산 스캐빈저의 존재하에, 산 클로라이드에 대한 몰비가 약 4:1 내지 약 1:1의 범위 내로 사용된다.

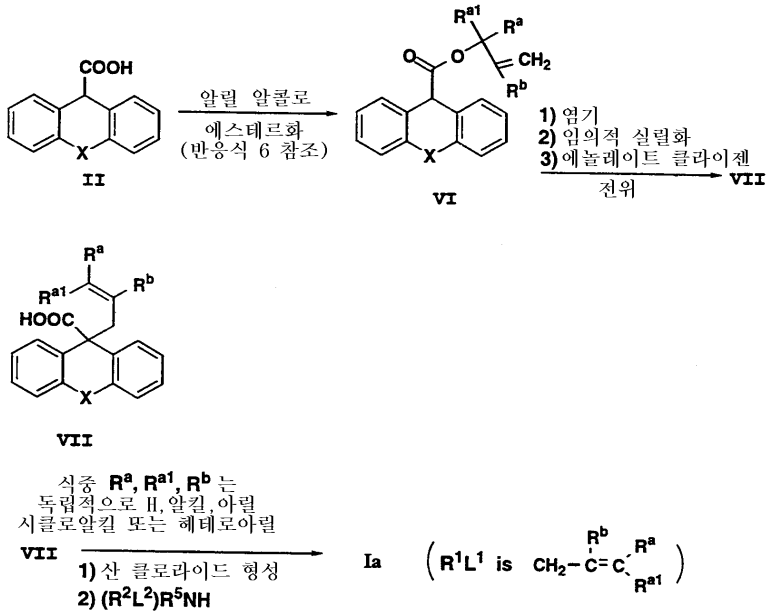
별법으로, 반응식 1B에 나타난 바와 같이, 아미드 I은 (반응식 6에 나타나 바와 같이) 화합물 III을 임의로는 HOBT(1-히드록시벤조트리아졸)의 존재하에 페놀, 4-니트로페놀 또는 펜타플루오로페놀과 같은 페놀 및 DCC(디시클로헥실카르보디이미드) 또는 EDCI[1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드]와 반응시키고 페닐, p-NO_2-페닐 또는 펜타플루오로페닐과 같은 아릴 에스테르의 중간 단계를 통하여 화합물 III을 에스테르화시킨 후, 1급 또는 2급 아민으로 처리하여 화합물 Ia를 얻어 제조할 수 있다.

상기 반응을 수행할 때 아민은 에스테르에 대한 몰비가 약 10:1 내지 약 1:1의 범위 내로 사용한다.

산 III 및 R^2R^5NH로부터 아미드 Ia를 형성하는 별법은 표준 문헌 절차에 의해 수행할 수 있다.

하기 반응식 2에는 A가  인 화학식 Ia의 화합물(아미드)의 별도 제조 방법이 나타나 있다.

반응식 2



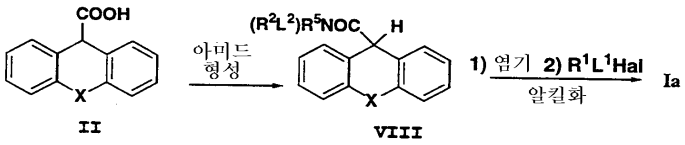
반응식 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화학식 I의 아미드는 또한 산 II를 (반응식 5에 기재된 바와 같은) 알릴 알콜로 에스테르화하여 에스테르 VI를 제조하고 이를 (임의로는 트리메틸실릴클로라이드와 같은 트리오르가노실릴클로라이드의 존재하에) 리튬 디이소프로필 아미드 또는 포타슘 비스(트리메틸실릴아미드)와 같은 염기로 처리하여 에놀레이트 클라이젠(Claisen) 전위 산 생성물 VII을 얻어 제조할 수 있다. 이어서, 산 VII을 반응식 1에 대하여 설명된 바와 같은 조건을 사용하여 본 발명의 아미드 Ia로 전환시킨

다.

상기 반응을 수행할 때 염기 처리 및 에놀레이트 클라이젠 전위는 약 -20 내지 약 100 ℃, 바람직하게는 약 25 내지 약 80 ℃의 온도에서 수행하여 R^1L^1이 상기 반응식 2에 정의된 바와 같은 화합물 Ia를 형성한다.

하기 반응식 3에는 A가  인 화학식 Ic의 화합물(아미드)의 별도 제조 방법이 나타나 있다.

반응식 3

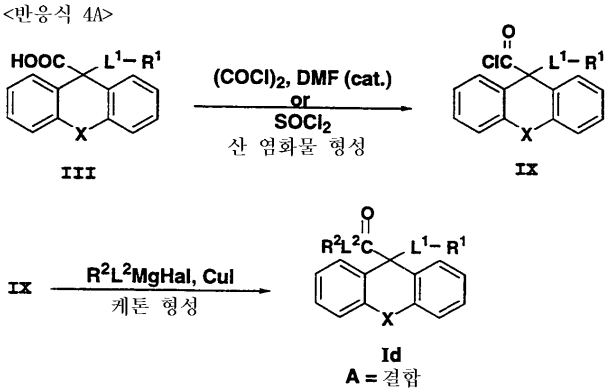


반응식 3에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 임의로 아미드 형성 방법을 통하여(반응식 1에 기재된 바와 같거나 또는 다른 공지된 커플링 과정에 의함) 산 II로부터 화학식 VIII의 화합물을 얻어 제조할 수 있다. 화합물 VIII을 리튬 디이소프로필아미드 또는 n-BuLi, 또는 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 염기로 처리한 후 음이온을 알킬 할라이드로 켄칭하여 화학식 I의 화합물을 얻는다. R^5가 H인 특정 경우에 있어서 염기를 2 당량 이상 필요로 하는 2가 음이온이 제조될 수 있으며, 2가 음이온은 알킬 할라이드로 트랩핑하여 화학식 I을 얻을 수 있다.

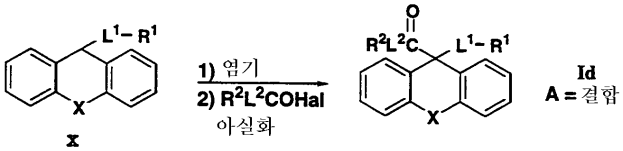
하기 반응식 4에는 케톤 I(A가 결합임)의 제조 방법이 나타나 있다.

반응식 4

<반응식 4A>



<반응식 4B>



A가 결합인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 반응식 4A 및 4B에 나타나 바와 같이 제조할 수 있다.

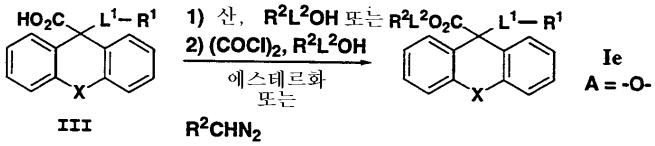
반응식 4A에 나타난 바와 같이, 표준 방법하에 산 클로라이드를 형성하여 화합물 IX를 얻고, 이를 그리냐르 시약 및 요오드화구리(I)과 반응시켜 본 발명의 화학식 I의 화합물을 얻을 수 있다.

반응식 4B에 나타난 바와 같이, 케톤은 화합물 X를 염기로 처리한 후 산 할라이드(R^2L^2COHal), 바람직하게는 클로라이드 또는 플루오라이드로 아실화시켜 본 발명의 화학식 I의 화합물을 얻어 형성할 수 있다.

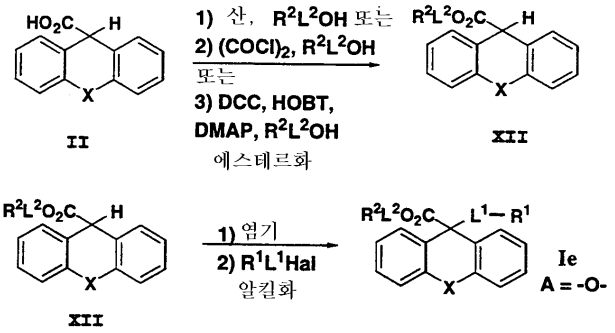
하기 반응식 5에는 에스테르 I(A가 -O-임)의 제조 방법(일군의 에스테르)이 나타나 있다.

반응식 5

<반응식 5A>



<반응식 5B>



반응식 5A에 나타난 바와 같이, A가 산소인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 산 III을 H_2SO_4 또는 p-톨루엔술폰산과 같은 산을 이용하여 알릴 알콜, 에탄올 또는 메탄올과 같은 알콜의 존재하에 산 촉매화된 에스테르화 반응에 의해 제조할 수 있다. 별법으로, 산 III을 (염화옥살릴 또는 염화티오닐에 의해) 산 클로라이드로 활성화시킨 후 임의로 3급 아민 염기 또는 다른 산 스캐빈저의 존재하에 알콜로 처리하여 화학식 I의 화합물을 얻는다.

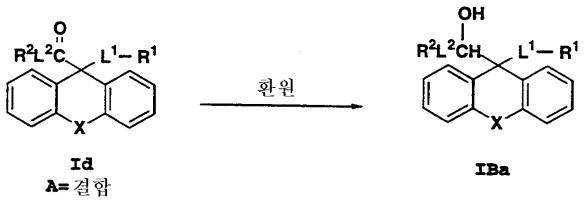
활성화의 각종 추가적인 방법으로는 혼합된 무수물 형성[$(CF_3COO)_2$ 또는 i-BuOCOCl) 또는 아실이미다졸(카르보닐디이미다졸)의 형성 또는 DMAP(4-디메틸아미노피리딘)의 존재하 DCC 및 HOBT에 의한 반응이 있다. 이와 같이 활성화된 중간체는 알콜로 처리할 때 쉽게 에스테르를 형성한다.

반응식 5B는 산 II를 화합물 XII로 에스테르화시키고, 이를 알킬화하여 Ie를 제공하는 것을 포함한다.

하기 반응식 6에는 알콜 IB의 제조 방법(일군의 알콜 IB)이 나타나 있다.

반응식 6

<반응식 6A>



<반응식 6B>



상기 식 중, M은 Li, MgCl, MgBr, $CeCl_2$이다.

A가 결합인 화학식 Id의 화합물을 수소화붕소나트륨과 같은 당업계에 알려진 방법에 의해 환원시켜 본 발명의 IBa 알콜을 얻을 수 있다(반응식 5A).

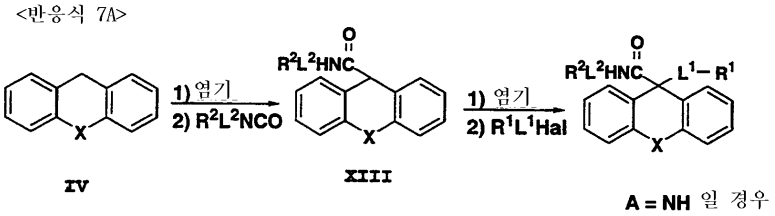
화학식 Id의 케톤을 알킬 리튬 또는 그리냐르 시약과 같은 알킬 금속과 반응시켜 본 발명의 화학식 IBb의

3급 알콜을 얻을 수 있다(반응식 6B).

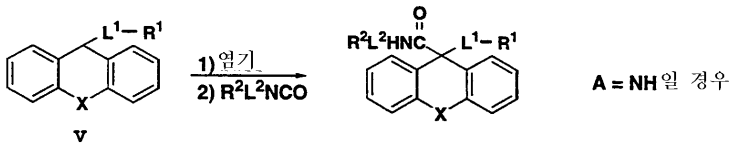
하기 반응식 7에는 아미드 If(A는 NH)의 제조 방법(이소시아네이트로부터의 아미드)이 나타나 있다.

반응식 7

<반응식 7A>

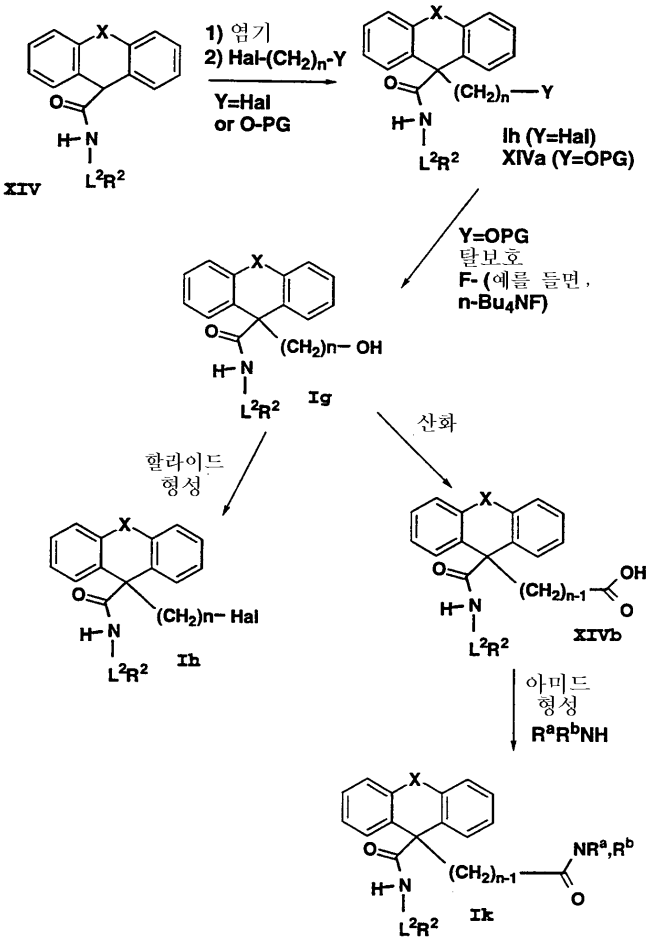


<반응식 7B>



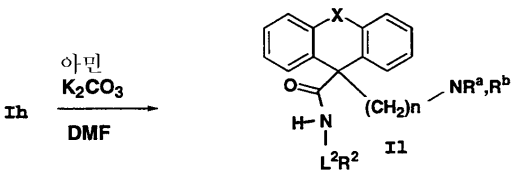
A가 -NH-인 화학식 I의 화합물(아미드)은 공지 화합물 IV로부터 반응식 7A에 나타난 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물 IV를 n-BuLi와 같은 염기로 처리한 후 음이온을 이소시아네이트와 반응시켜 화합물 XIII을 얻는다. 화합물 XIII은 상기한 바와 같이 화합물 If의 화합물로 더 변형시킬 수 있다.

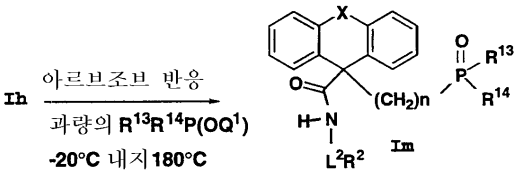
반응식 8a



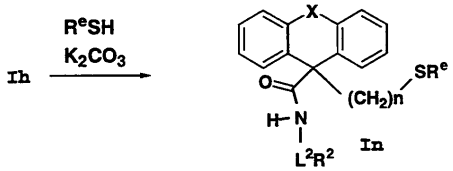
상기 식 중, PG는 t-Bu$(CH_3)_2$Si 또는 t-Bu$(Ph)_2$Si-와 같은 산소 보호기이다.

반응식 8b

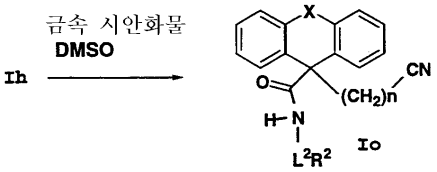




및 Q^1는 알킬, 트리오르가노실릴 (예, 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴), H이며, 후자는 부틸리튬, 수소화나트륨 또는 소듐 비스-(트리메틸실릴아미드)와 같은 염기의 존재 하에서 수행함

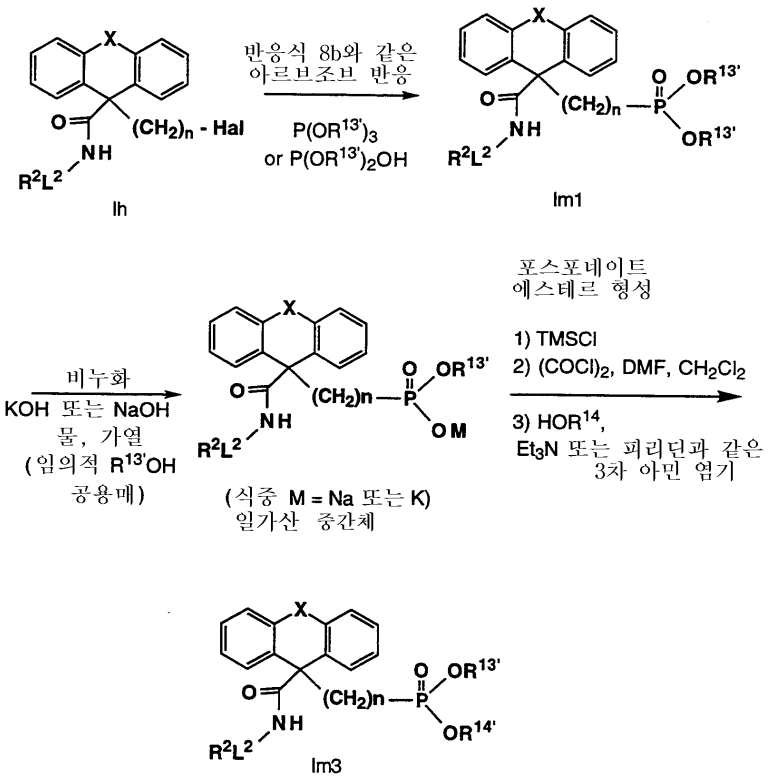


(R^e는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 2-벤즈티아졸릴), 2-이미다졸릴

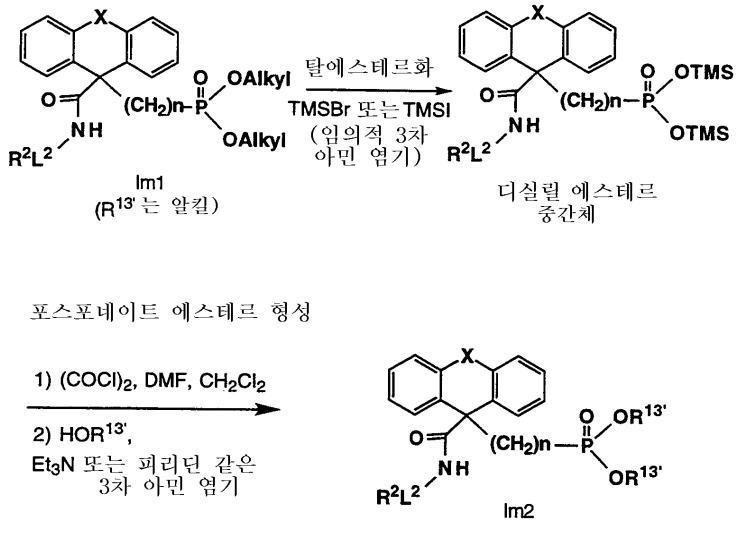


하기 반응식 8A에는 화합물 Im에 대한 별도 반응식이 나타나 있다.

반응식 8A

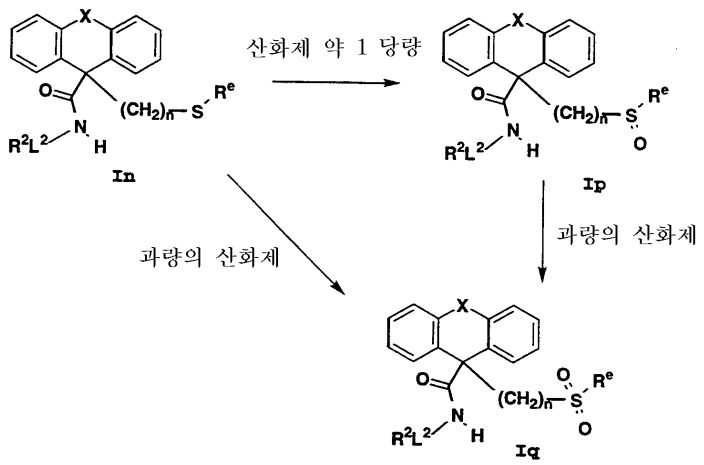


반응식 8B



포스포네이트 에스테르 형성

반응식 9

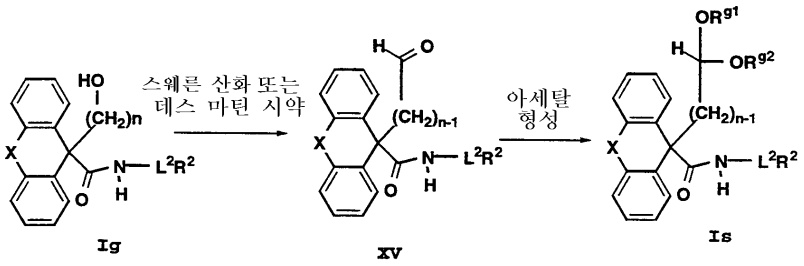


상기 반응식 9에서 황의 술폭시드 또는 술폰으로의 산화 반응은 당업계의 표준 황 산화 방법을 사용하여 수행한다. 적합한 산화제로는 과산(예, m-클로로벤조산) 또는 소듐 페리오데이트가 있다.

본 발명의 화합물 I은 반응식 8에 기재된 각종 변형 방법에 의해 변형시킬 수 있다. 보호된 알콜 XIVa는 할라이드 Ih의 중간 단계를 통하여 광범위한 관능기로 전환될 수 있다. 예를 들면, 알콜 Iq는 술포네이트 에스테르(염화토실 또는 염화메실) 및 요오다이드 치환(아세톤 중 NaI 또는 KI)을 통한 활성화에 의하거나, 또는 트리페닐포스핀, I_2 및 이미다졸과의 반응에 의해 본 발명의 할라이 Ih로 전환시킬 수 있다. 요오다이드 Ih는 아르브조브(Arbuzov) 반응을 통하여 본 발명의 포스포네이트, 포스피네이트 및 포스핀 옥사이드 Im을 형성할 수 있다. 아르브조브 반응은 포스파이트, 포스피나이트 및 포스포나이트(예, $R^{13}R^{14}PO$알킬 또는 $R^{13}R^{14}POSi$(알킬)$_3$ 또는 $R^{13}R^{14}POH$, 후자는 부틸리늄, 수소화나트륨 또는 소듐 비스(트리메틸실릴아미드)와 같은 염기의 존재하에 수행함)에 의해 약 -20 ℃ 내지 약 180 ℃의 온도에서 달성될 수 있다. 별법으로, 아민 II, 티오에테르 In 또는 니트릴 Io를 형성하기 위한 치환 반응을 쉽게 달성할 수 있다. 아민 II을 형성하기 위해서는 요오다이드 Ih를 K_2CO_3를 포함하거나 포함하지 않고 DMF 중에서 아민으로 처리할 수 있다. 티오에스테르 In은 또한 유사 조건하에 형성할 수 있다. 니트릴 If는 고온 DMSO 중에서 KCN 또는 NaCN으로부터 제조한다. 또한, 알콜을 카르복실산으로 산화시킬 수 있다. 또한, 산을 상술된 방법에 의해 본 발명의 아미드 Ik를 형성하기 위한 중간체로서 사용할 수 있다. In의 황 원자는 표준 조건하에 술폭시드 Ip 또는 술폰 Iq로 산화시킬 수 있다.

하기 반응식 10에는 아세탈의 제조 방법이 나타나 있다.

반응식 10

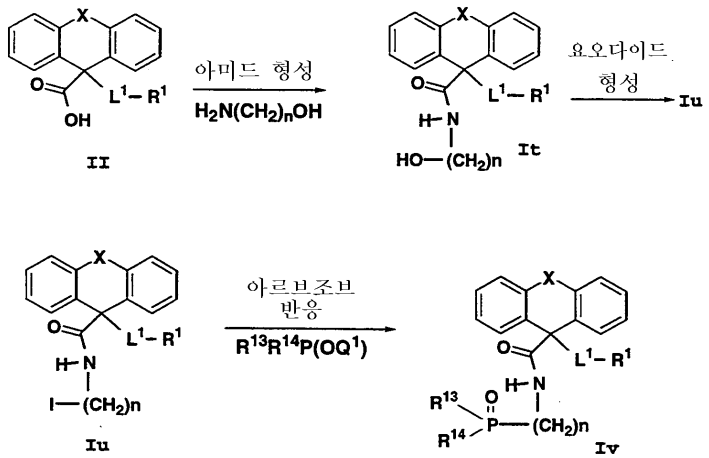


상기 식 중, R^{91} 및 R^{92}는 독립적으로 아릴, 알킬이며, 또한 R^{91} 및 R^{92}는 결합하여 1,3-디옥산과 같은 고리를 형성한다.

본 발명의 아세탈 Is는 알콜을 알데히드 XV로 산화시킴으로써 알콜 Ig로부터 제조할 수 있다. 변형 반응을 달성하는데 바람직한 시약은 스웨른(Swern) 산화제[$(CoCl)_2$, DMSO, 트리에틸아민] 또는 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin Periodinane)이다. 알데히드 XV는 H_2SO_4 또는 p-톨루엔술폰산과 같은 산 촉매량의 존재하에, 임의로는 4A 체 또는 트리메틸 오르토포르메이트와 같은 탈수제의 존재하에 1,3-프로판디올 또는 에틸렌 글리콜과 같은 알콜 과량을 사용하여 아세탈 Is로 전환시킬 수 있다.

하기 반응식 11에는 R^2 중의 포스포네이트의 제조 방법이 나타나 있다.

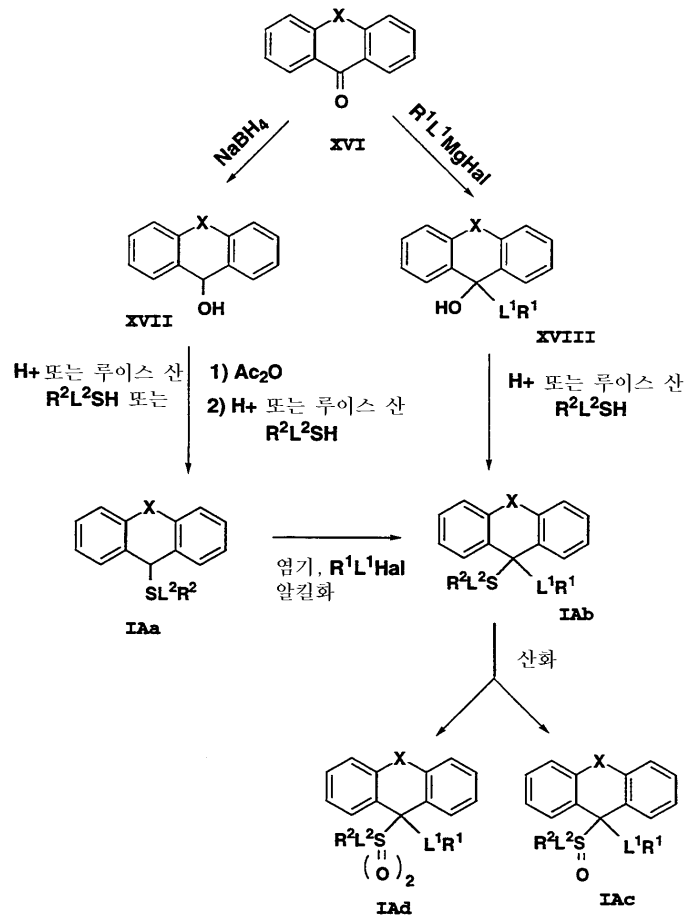
반응식 11



N-알킬쇄에 포스포네이트를 혼입시키는 추가 과정이 반응식 11에 나타나 있다. 카르복실산 II는 다음과 같이 본 발명의 아미드 It로 전환시킨다. (염화옥살릴 또는 염화티오닐에 의해) 산 II를 산 클로라이드로 활성화시킨 후 1,5-아미노펜탄올 또는 1,3-아미노프로판올과 같은 아미노알콜로 처리하여 본 발명의 아미드 It를 얻는다. 활성화의 각종 추가 방법으로는 혼합된 무수물 형성[$(CF_3COO)_2$ 또는 i-BuOCOCl) 또는 아실이미다졸(카르보닐디이미다졸)의 형성 또는 DMAP의 존재하 DCC 및 HOBT에 의한 반응이 있다. 이와 같이 활성화된 중간체는 아미노알콜로 처리할 때 쉽게 아미드를 형성한다. 이어서, 알콜 It를 술포네이트 에스테르(염화토실 또는 염화메실) 및 요오다이드 치환(아세톤 또는 2-부타논 중 NaI 또는 KI)을 통한 활성화에 의하거나, 또는 트리페닐포스핀, I_2 및 이미다졸과의 반응에 의해 본 발명의 요오다이드 Iu로 전환시킬 수 있다. 요오다이드 Iu는 아르브조브 반응에 있어서 인(III) 유도체 $R^{13}R^{14}P(OQ^1)$, 예를 들면 트리에틸포스파이트, 트리부틸포스파이트 또는 $(페닐)_2POC_2H_5$와 반응시켜 본 발명의 포스포네이트 Iv를 얻을 수 있다.

하기 반응식 12에는 티오유도체 IA의 제조 방법이 나타나 있다.

반응식 12

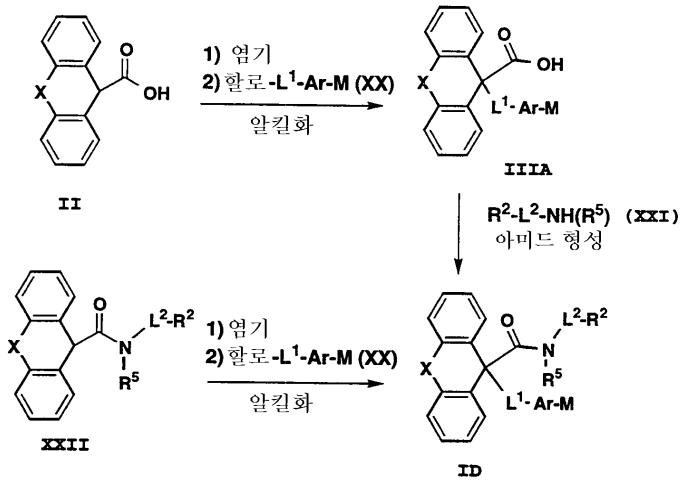


반응식 12는 본 발명의 술파이드, 술폰 및 술폭시드의 제조를 위한 일반적인 방법을 개략적으로 설명한다. 케톤 XVI을 $NaBH_4$로 환원시켜 알콜 XVII를 얻을 수 있다. 알콜 XVII은 부탄티올과 같은 티올(R^2L^2SH)의 존재하에 산(H_2SO_4, 또는 BF_3-에테레이트, $TiCl_4$)으로의 처리에 의하여 가용매분해하여 본 발명의 티오 화합물 IAa를 얻을 수 있다. 화합물 IAa를 얻기 위한 별법은 아세테이트(Ac_2O)를 형성시킨 후 가용매분해 반응을 진행시킨다. 티오에테르 IAa를 염기로 처리하여 알킬화시키고(n-BuLi, R^1L^1Hal) 알킬 할라이드로 트랩핑하여 본 발명의 술파이드 IAb를 얻을 수 있다. 화합물 IAb 중 티오에테르는 mCPBA(m-클로로퍼벤조산) 또는 $NaIO_4$에 의해 술폭시드 IAc로 산화시킬 수 있다. 술폰 IAd는 예를 들어 2 당량 이상의 산화제를 사용하여 mCPBA로 산화시킴으로써 IAb로부터 얻을 수 있다.

별법으로, 케톤 XVI을 그리냐르와 반응시켜 XVII을 얻고, 이를 가용매분해 반응시켜(H_2SO_4, R^2L^2SH, 또는 BF_3-에테레이트, R^2SH) 술파이드 IAb를 얻을 수 있다. 술폰 및 술폭시드는 상기한 바와 같이 얻을 수 있다.

하기 반응식 13에는 A가  이고 R^5가 바람직하게는 H이고, L^1은 상기한 바와 같은 결합기인 본 발명의 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 나타나 있다.

반응식 13



상기에서, 반응 순서는 반응식 18과 동일하게 완결할 수 있고,

1) Ar 또는 Ⓐr은 아릴 또는 헤테로아릴이고,

2) M은 NO_2, N-PG^1, $NHCOR^q$, $NHSO_2R^s$, $N(PG^2)COR^q$, $N(PG^2)SO_2R^s$이고, 질소용 보호기(PG^1)의 예로는 스타베이스(-$Si(CH_3)_2$-CH_2CH_2-$(CH_3)_2Si$-), BOC(t-부틸O-CO-), 비스-BOC 또는 프탈이미도가 있고,

3) PG^2의 예로는 BOC, $(CH_3)_3Si$- 또는 t-Bu$(CH_3)_2Si$-가 있다.

A가  이고 R^5가 바람직하게는 H이고, L^1은 상기한 바와 같은 결합기인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 반응식 13에 나타나 바와 같이 제조할 수 있다.

도 13에 나타난 바와 같이, 산 II를 염기로 처리하고, 반응식 1에 대하여 기재된 바와 같이 할라이드 XX과의 반응에 의해 알킬화시켜 알킬화 중간체 IIIA를 형성한다. 화합물 IIIA를 (반응식 1에 기재된 바와 같은 아미드 형성 방법을 사용하여) 아민 XXI과 반응시켜 본 발명의 아미드 ID를 형성한다.

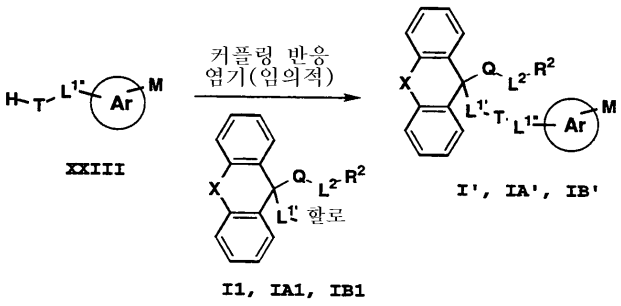
화합물 ID에 있는 M이 NO_2, $NHCOR^q$ 또는 $NHSO_2R^s$일 경우, 화합물 ID는 최종 생성물을 나타낸다.

M이 보호기를 포함하는 경우, 보호기는 반응식 18에 나타나 바와 같이 제거할 수 있다.

필요할 경우, 산 II를 아민 XXI과의 반응에 의한 아미드 형성 반응에 의하여 아미드 XXII를 형성할 수 있고, 이어서 이를 각종 공지 방법을 통하여 알킬화하여 화합물 ID를 형성한다.

하기 반응식 14에는 R^1이 아릴 또는 헤테로아릴인 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물의 제조 방법이 나타나 있다.

반응식 14



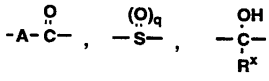
상기에서, 반응 순서는 반응식 18과 동일하게 완결할 수 있고,

결합 헤테로 원자 T는 Ⓐr상의 치환체이고,

M 및 Ⓐr은 반응식 13에 정의된 바와 같고,

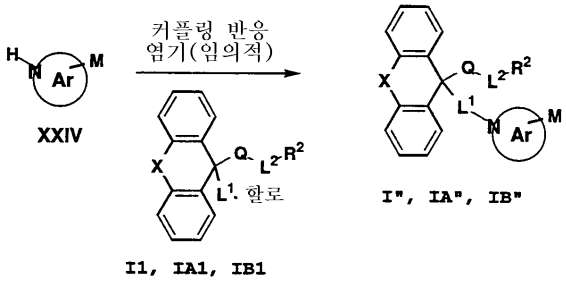
T는 (1) 링커 $L^{1'}$(여기서, $L^{1'}$는 결합이거나 또는 L^{1}에 정의된 바와 같거나, 또는 하기 반응식 14B에 도시된 바와 같음)에 의해 Ⓐr에 결합된 Ⓐr상의 치환기로서의 헤테로 원자(예, O, NH, N(알킬) 또는 S) 또는 (2) Ar의 고리 구성원소로서의 질소 원자(이 경우 $L^{1'}$는 존재하지 않음)이고,

$L^{1'}$는 L^{1}에 정의된 바와 같은 링커이거나 또는 결합이고,

Q는  이고,

기 $-L^{1'}-T-L^{1'}-$는 L^{1}을 의미한다.

반응식 14B



상기에서, 반응 순서는 반응식 18과 동일하게 완결하고,

결합 질소는 Ⓐr의 고리 구성원소이다.

R^{1}이 아릴 또는 헤테로아릴인 본 발명의 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물은 반응식 14A 및 14B에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다.

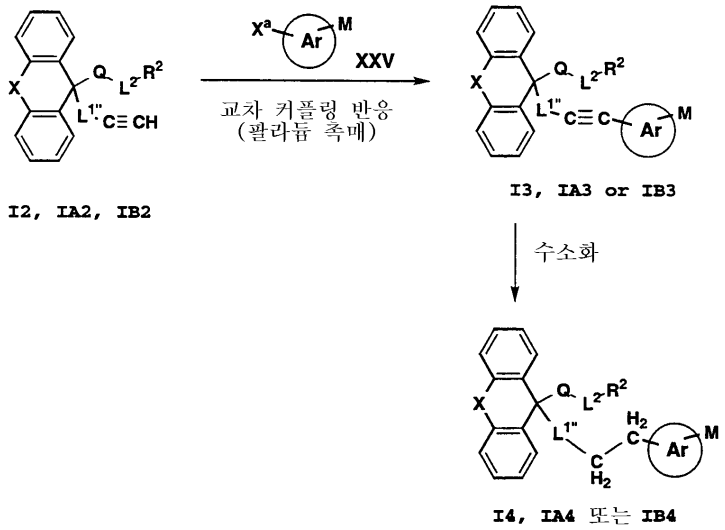
반응식 14A에서 (R^{1}이 헤테로아릴이고, Ⓐr이 고리 질소를 거쳐 L^{1}에 결합된) 화학식 I', IA' 또는 IB'의 화합물은 임의로 반응식 1에 대하여 기재된 바와 같은 염기의 존재하에 화합물 XXIII을 각각 화학식 I1, IA1 또는 IB1의 화합물과 커플링시켜 제조할 수 있다.

화학식 I', IA', IB', I', IIA' 및 IB'의 화합물은 필요할 경우 반응식 18에 나타난 바와 같이 탈보호시키고(시키거나) 더 전환시킬 수 있다.

반응식 14B에서 (R^{1}이 아릴 또는 헤테로아릴인) 화학식 I', IA' 또는 IB'의 화합물은 임의로 염기의 존재하에 화합물 XXIV를 각각 화합물 I1, IA1 또는 IB1과 커플링시켜 제조할 수 있다.

하기 반응식 15에는 R^{1}이 Ⓐr인 본 발명의 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물의 제조 방법이 나타나 있다.

반응식 15



상기에서, 반응 순서는 반응식 18과 동일하게 완결할 수 있고,

X^a는 브로모, 요오도 또는 트리플루오로메탄술포닐옥시이고,

Ⓐr은 아릴 또는 헤테로아릴이고,

$\sim L^{1"}\text{-}C{\equiv}C\sim$ 및 $\sim L^{1"}\text{-}CH_2CH_2\sim$ 는 L^1을 의미한다.

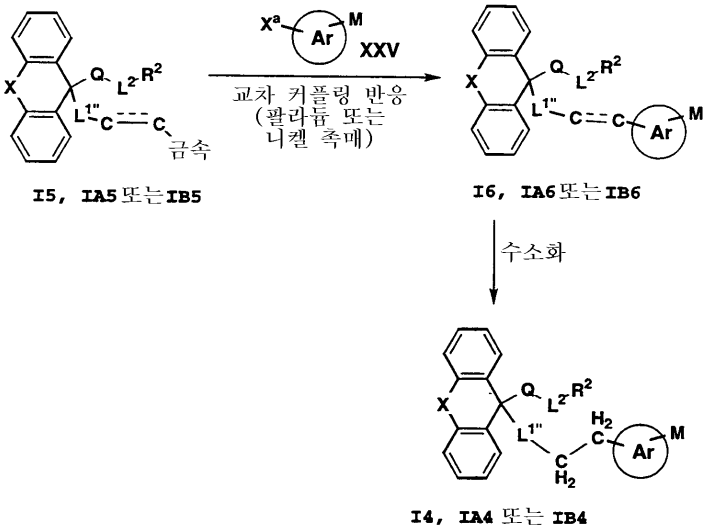
R^1이 Ⓐr인 본 발명의 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물은 반응식 15에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다.

반응식 15에서 아세틸렌계 출발 화합물 I2, IA2 또는 IB2를 아민(예, $BuNH_2$, Et_3N) 및 구리(I) 염(예, CuI)의 존재하 팔라듐, $Pd(Ph_3P)_4$ 또는 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$와 같은 촉매의 존재하에 화합물 XXV와 카스트로-스티븐스(Castro-Stevens) 교환 커플링 반응시켜 각각 본 발명의 화합물 I3, IA3 또는 IB3를 얻고, 화합물 I3, IA3 또는 IB3를 수소첨가 반응시켜 본 발명의 화합물 화합물 I4, IA4 또는 IB4를 형성한다.

화합물 I3, IA3, IB3, I4, IA4 또는 IB4는 필요할 경우 반응식 18에 나타난 바와 같이 탈보호시키고(시키거나) 더 전환시킬 수 있다.

하기 반응식 16에는 R^1이 Ⓐr인 본 발명의 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물의 별도 제조 방법이 나타나 있다.

반응식 16

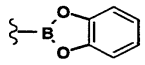


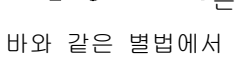
상기에서, 반응 순서는 반응식 18과 동일하게 완결할 수 있고,

X^a는 브로모, 요오도 또는 트리플루오로메탄술포닐옥시이고,

Ⓐr은 아릴 또는 헤테로아릴이고,

C=C 는 단일 또는 이중 C-C 결합을 나타내고, 이중 결합일 경우 시스 또는 트랜스 입체 화학을 가질 수 있고,

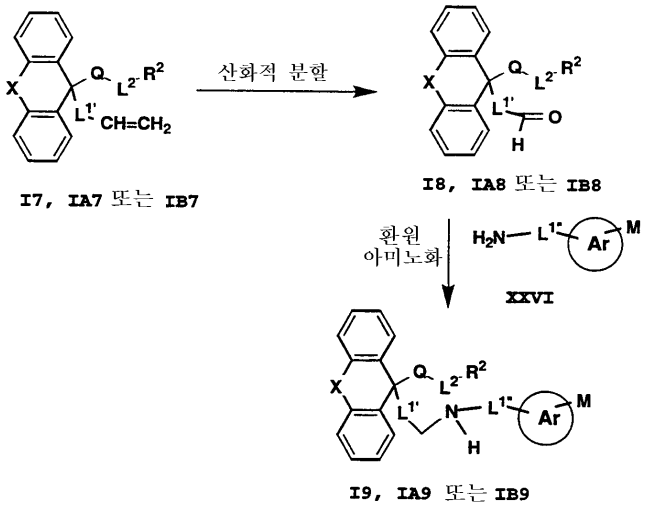
금속은 Zn할로, Mg할로, $SnBu_3$, $B(알킬)_2$, $B(OH)_2$,  (B = 붕소) 일 수 있고,

 및  는 링커 L^1을 의미한다.

반응식 16에 나타난 바와 같은 별법에서 화합물 I4, IA4 또는 IB4는 각각 화합물 I5, IA5 또는 IB5를 출발로 하여 제조할 수 있고, 팔라듐 또는 니켈 촉매의 존재하에 화합물 XXV와 교환 커플링 반응시켜 각각 화합물 I6, IA6 또는 IB6을 형성하고, 이를 수소첨가 반응시켜 각각 화합물 I4, IA4 또는 IB4를 형성할 수 있다.

하기 반응식 17에는 L^1이 N-함유 잔기인 본 발명의 화학식 I, IA 및 IB의 화합물의 제조 방법이 나타나 있다.

반응식 17



상기에서, 반응 순서는 반응식 18과 동일하게 완결할 수 있고,

산화적 분할 반응은 저온(-78 ℃ 내지 25 ℃)에서 CH_2Cl_2 또는 CH_3OH 중의 오존으로 수행한 후 Ph_3P, $(CH_3)_2S$ 또는 Zn, 아세트산을 사용하여 환원적으로 마무리 처리하고, 별법으로는 t-BuOH 또는 THF 중의 $NaIO_4/OsO_4$, 또는 임의로 물이 첨가된 혼합물을 사용한다(Lemieux-Johnson 반응).

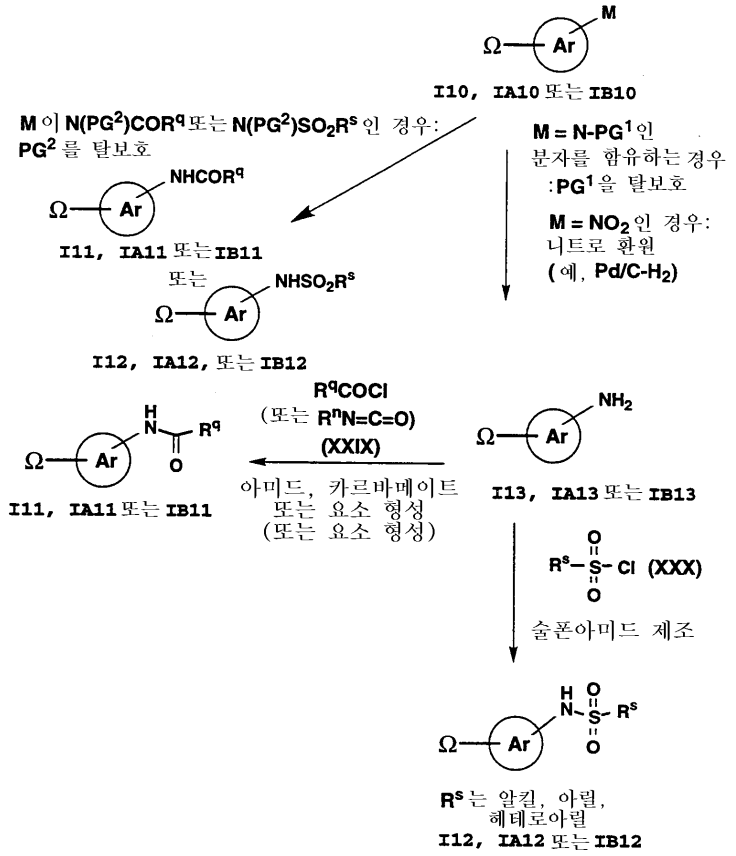
환원적 아미노화 반응은 CH_2Cl_2, MeOH, i-PrOH, t-BuOH, THF, DMF 또는 이들의 혼합물 중의 $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ 또는 $NaB(OAc)_3H$를 임의로는 HCl 또는 $Ti(OCH(CH_3)_2)_4$와 같은 산 촉매의 존재하에 수행한다.

L^1이 N-함유 잔기인 본 발명의 화학식 I, IA 및 IB의 화합물은 반응식 17에 나타난 바와 같이 제조할 수 있는데, 출발 화합물 I7, IA7 또는 IB7을 상기한 바와 같이 산화적 분할 반응시켜 각각 알데히드 I8, IA8 또는 IB8을 형성하고, 이를 상기한 바와 같이 아민 XXVI으로의 반응에 의한 환원 아미노화에 의해 각각 본 발명의 화합물 I9, IA9, IB9를 형성한다.

화합물 I9, IA9 또는 IB9는 필요할 경우 반응식 18에 나타난 바와 같이 탈보호시킬 수 있다.

하기 반응식 18에는 반응식 13 내지 17의 M 함유 중간체로부터 최종 생성물을 제조하는 방법이 나타나 있다.

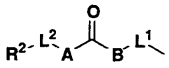
반응식 18

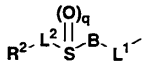


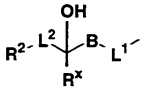
상기 식 중,

R^q는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아미노(여기서, 아미노는 1 또는 2개의 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의 치환됨)이고,

R^n은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,







1) Ω는 를 나타내고,

2) Ⓐr은 아릴 또는 헤테로아릴이고,

3) M은 NO_2, N-PG^1, $NHCOR^q$, $NHSO_2R^s$, N(PG^2)COR^q, N(PG^2)SO_2R^s이고, 질소용 보호기(PG^1)의 예로는 스타베이스(-$Si(CH_3)_2$-CH_2CH_2-$(CH_3)_2Si$-), BOC(t-부틸O-CO-) 및 비스-BOC이 있고,

4) PG^2의 예로는 BOC, $(CH_3)_3Si$- 또는 t-Bu$(CH_3)_2Si$-가 있고,

5) 탈보호는 선행 기술에 따른다.

바람직한 방법으로, 중간체 I13, IA13, IB13의 형성 직 후 중간체 I13, IA13, IB13을 바람직하게는 동일 반응계 내에서 R^9COCl, $R^nN=C=O$ 또는 R^sSO_2Cl과 반응시킬 경우 최종 생성물(I11, IA11, IB11, I12, IA12, IB12)이 우수한 수율로 얻어진다.

본 발명의 화합물은 MTP의 활성을 감소시키는 화합물을 치료 유효량으로 투여함으로써 포유류 종에 아테롬성 동맥경화증을 예방, 안정화 또는 퇴행 유발시키는데 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 1993년 9월 3일자로 출원된 미국 특허 출원 제117,362호에 기재된 방법으로 (1) 소의 간 마이크로솜, (2) $HepG_2$ 세포 (인체의 간 세포) 또는 (3) 바쿨로바이러스에서 발현된 재조합 인체 MTP 중 하나로부터 단리된 MTP를 사용하여 MTP 억제 활성에 대해 시험할 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 MTP의 활성을 감소시키는 화합물을 치료 유효량으로 투여함으로써 포유류 종에서 혈청 지질 농도, 예를 들면 콜레스테롤 또는 트리글리세리드(TG) 농도를 저하시키는데 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 MTP의 활성을 감소시키는 약제를 사용하여 기타 다양한 증상 또는 질병을 치료하는데 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 MTP 활성을 감소시켜서 혈청 콜레스테롤 농도 및 TG 농도, 및 TG, 지방산 및 콜레스테롤 흡수를 감소시키므로 과콜레스테롤혈증, 과트리글리세리드혈증, 과지방혈증, 췌장염, 과혈당증 및 비만증을 치료하는데 유용하다.

본 발명의 화합물은 MTP의 활성을 감소시키는 약제이며 상기 치료를 필요로 하는 각종 포유류 종(예, 원숭이, 개, 고양이, 쥐, 사람 등)에 투여할 수 있다. 이들 약제는 경구 또는 비경구와 같이 전신 투여할 수 있다.

MTP의 활성 또는 양을 감소시키는 약제는 정제, 캡슐, 엘릭서 또는 주사용 제형과 같은, 통상의 전신 투여 형에 주입할 수 있다. 상기 투여형은 또한 필수적인 생리학적으로 허용되는 담체 물질, 부형제, 윤활제, 완충제, 항균제, 벌크제(예, 만니톨), 산화방지제(아스코르브산 또는 중아황산나트륨) 등을 포함한다. 비경구적 형태도 매우 만족스럽지만, 경구 투여형이 바람직하다.

투여량은 환자의 연령, 체중, 및 상태 뿐만 아니라 투여 경로, 투여형 및 양생법, 및 기타 목적하는 결과에 따라서 주의하여 조절해야 한다. 일반적으로, 상술한 투여형은 1일 약 5 내지 약 500 ㎎의 양으로 투여할 수 있는 데, 한번에 또는 1 내지 4회의 분할된 투여량으로 투여할 수 있다.

다음 실시예는 본 발명의 바람직한 실시형태를 나타낸다. 다른 언급이 없는 한, 모든 온도는 ℃이다.

원자가가 채워지지 않은 헤테로 원자를 포함하는 구조가 하기 실시예에 기재되는 경우, 수소가 상기 헤테로 원자에 결합되어 원자가 조건을 충족한다는 것은 이해될 것이다.

<실시예 1>

N-(페닐메틸)-9-(3-페닐프로필)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A. N-(페닐메틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

CH_2Cl_2 50 ㎖ 중 9-플루오렌 카르복실산 2.10 g(10.0 mmol)의 용액을 디클로로메탄 중 염화옥살릴 6.0 ㎖(12.0 mmol) 및 DMF 2방울로 처리하였다. 0.75시간 후 혼합물을 감압하에 농축시켜 백색 고상물을 얻었다. 고상물을 CH_2Cl_2 50 ㎖로 희석시키고, 0 ℃로 냉각시키고, 벤질아민 1.17 g(11.0 mmol) 및 피리딘 0.87 g(11 mmol)으로 처리하였다. 투명 황색 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기 분획물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 백색 고상물을 얻었다. 고상물을 헥산으로 처리하여 정제하고, 고온 메탄올로부터 재결정화하여 표제 화합물 2.60 g(86 %)을 백색 박편물(flakes)로서 얻었다. 융점 : 195-200 ℃.

TLC 실리카 겔 (3:7 에틸 아세테이트/헥산) R_f = 0.30. 질량 스펙트럼 (CI-NH_3, + 이온) m/z 300 (M+H), 317 (M+NH_4).

$C_{21}H_{17}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 84.25; H, 5.72; N, 4.68.

실측치 : C, 83.96; H, 5,68; N, 4.54.

B. N-(페닐메틸)-9-(3-페닐프로필)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

0 ℃에서 THF 10 ㎖ 중 A 부분 화합물 0.35 g(1.17 mmol)의 현탁액에 헥산 중 n-부틸리튬 1.0 ㎖(2.4 mmol)를 내부 온도가 거의 0 ℃로 유지되는 속도로 적가하였다. 얻어진 밝은 오렌지색 용액을 0 ℃에서 0.5시간 동안 교반시키고, 1-브로모-3-페닐프로판 0.26 g(1.30 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시켜 3시간 동안 교반시키고, NH_4Cl 20 ㎖ 및 에틸 아세테이트 50 ㎖로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 유기 분획물을 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 30 g 상에서 2:8의 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.33 g(67 %)을 백색 고상물로서 얻었다. 고상물을 고온 헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 0.25 g(51 %)을 백색 박편물로서 얻었다. 융점 : 94 ℃.

TLC 실리카 겔 (3:7 에틸 아세테이트/헥산) R_f = 0.70. 질량 스펙트럼 (CI-NH_3, + 이온) m/z 418 (M+H), 435 (M+NH_4).

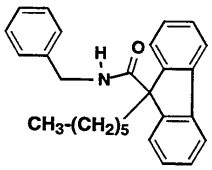
$C_{30}H_{27}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 86.30; H, 6.52; N, 3.35.

실측치 : C, 85.99; H, 6.47; N, 3.21.

실시예 2 내지 4의 화합물은 실시예 1A의 화합물로부터 실시예 1B에 기재된 방법에 의해 제조하였다.

<실시예 2>



MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 384 (M+H).

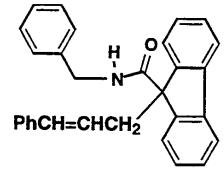
융점 : 79-82 ℃.

$C_{27}H_{29}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 84.56; H, 7.62; N, 3.65.

실측치 : C, 84.22; H, 7.72; N, 3.65.

<실시예 3>



트랜스

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 416 (M+H).

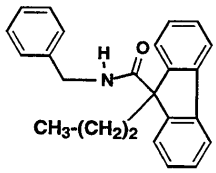
융점 : 134 ℃.

$C_{30}H_{25}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 86.72; H, 6.06; N, 3.37.

실측치 : C, 86.61; H, 6.23; N, 3.31.

<실시예 4>



MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 342 (M+H), 359 ($M+NH_4$).

융점 : 96 ℃.

$C_{24}H_{23}NO$에 대한 원소 분석

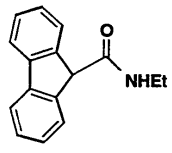
이론치 : C, 84.42; H, 6.79; N, 4.10.

실측치 : C, 84.29; H, 6.72; N, 3.96.

<실시예 5>

(E)-N-에틸-9-(3-페닐-2-프로페닐)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A.



CH_2Cl_2 50 ㎖ 중 9-플루오렌 카르복실산 2.10 g(10.0 mmol)의 용액을 디클로로메탄 중 염화옥살릴 6.0 ㎖ (12.0 mmol) 및 DMF 2방울로 처리하였다. 0.75시간 후 혼합물을 감압하에 농축시켜 백색 고상물을 얻었다. 고상물을 CH_2Cl_2 50 ㎖로 희석시키고, 0 ℃로 냉각시키고, 에틸아민 1.0 g(22 mmol)으로 처리하였다. 투명 황색 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기 분획물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 백색 고상물을 얻었다. 고상물을 헥산으로 처리하여 정제하고, 고온 메탄올로부터 재결정화하여 표제 화합물 2.60 g(86 %)을 백색 박편물로서 얻었다. 융점 : 233-234

℃.

B. (E)-N-(에틸)-9-(3-페닐-2-프로페닐)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

0 ℃에서 THF 25 ㎖ 중 A 부분 화합물 1.00 g(4.21 mmol)의 현탁액에 헥산 중 n-부틸리튬 3.53 ㎖(8.84 mmol)를 내부 온도가 거의 0 ℃로 유지되는 속도로 적가하였다. 얻어진 밝은 오렌지색 용액을 0 ℃에서 0.5시간 동안 교반시키고, 신나밀 클로라이드 0.70 g(4.63 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고 2시간 동안 교반시키고 물 40 ㎖ 및 에틸 아세테이트 40 ㎖로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 유기 분획물을 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로 처리하고, 얻어진 고상물을 고온 메탄올로부터 재결정화하여 표제 화합물 1.20 g(79 %)을 백색 침상물(needles)로서 얻었다. 융점 : 144 ℃.

TLC 실리카 겔 (3:7 에틸 아세테이트/헥산) R_f = 0.6.

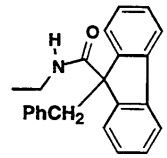
$C_{25}H_{23}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 84.95; H, 6.56; N, 3.96.

실측치 : C, 84.53; H, 6.74; N, 3.95.

실시예 6 내지 10의 화합물은 실시예 5A의 화합물로부터 실시예 5B 부분에 기재된 방법에 의해 제조하였다.

<실시예 6>



MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 328 (M+H).

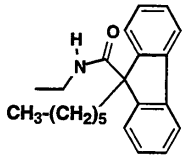
융점 : 126-128 ℃.

$C_{23}H_{21}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 84.37; H, 6.46; N, 4.29.

실측치 : C, 84.22; H, 6.42; N, 4.58.

<실시예 7>



MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 322 (M+H).

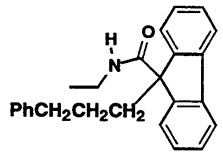
융점 : 70 ℃.

$C_{22}H_{27}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 82.20; H, 8.47; N, 4.36.

실측치 : C, 82.07; H, 8.55; N, 4.74.

<실시예 8>



MS (CI, + 이온) m/e 356 (M+H).

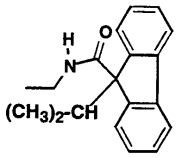
융점 : 72-73 ℃.

$C_{25}H_{25}NO$ + 0.3 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 83.08; H, 7.16; N, 3.88.

실측치 : C, 82.84; H, 7.89; N, 3.78.

<실시예 9>



MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 280 (M+H).

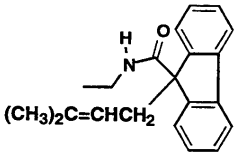
융점 : 66-67 ℃.

$C_{19}H_{21}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 81.68; H, 7.58; N, 5.01.

실측치 : C, 81.60; H, 7.87; N, 5.08.

<실시예 10>



MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 306 (M+H).

융점 : 78 ℃.

$C_{21}H_{23}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 82.59; H, 7.59; N, 4.59.

실측치 : C, 82.37; H, 7.74; N, 4.57.

<실시예 11>

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A. N-프로필-9-플루오렌-9-카르복스아미드

CH_2Cl_2 200 ㎖ 중 9-플루오렌 카르복실산 20.0 g(95 mmol)의 용액을 염화옥살릴 12.5 g(105 mmol) 및 DMF 0.2 ㎖로 처리하였다. 0.75시간 후 혼합물을 감압하에 농축시켜 백색 고상물을 얻었다. 고상물을 THF 100 ㎖로 희석시키고, -40 ℃로 냉각시키고, 프로필아민 11.8 g(200 mmol)으로 처리하였다. 현탁액을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기 분획물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 백색 고상물을 얻었다. 고상물을 고온 헥산으로 처리하여 정제하고, 고온 메탄올로부터 재결정화하여 표제 화합물 17.5 g(87 %)을 백색 박편물로서 얻었다. 융점 : 197-199 ℃.

TLC 실리카 겔 (3:7 에틸 아세테이트/헥산) R_f = 0.30.

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 252 (M+H).

B. 디부틸 (4-브로모부틸)포스포네이트

1,4-디브로모부탄 129 g(600 mmol) 및 트리부틸 포스파이트 15.0 g(60 mmol)의 혼합물을 118 ℃(조 온도)로 6시간 동안 가열하였다. 휘발물을 단경로 증류(0.4 ㎜ Hg, 40 ℃)에 의해 제거하여 B 부분 화합물 20 g(100 %)을 호박색 오일로서 남겼다. 오일을 실리카 겔 상에서 1:9의 아세톤/디클로로메탄을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제할 수 있다.

TLC (1:9 아세톤/디클로로메탄) R_f = 0.55.

^{13}C NMR (d_6-아세톤) δ 64.4 (d, J=6 Hz), 33.1, 33.0 (d, J=22 Hz), 32.4 (d, J=6 Hz), 24.0 (d, J=140 Hz), 21.1 (J=5 Hz), 18.5, 13.0 ppm.

C. 디부틸 (4-요오도부틸)포스포네이트

B 부분 화합물 4.8 g(14.58 mmol), 요오드화칼륨 20.0 g(120 mmol) 및 아세톤 200 ㎖의 혼합물을 2.5시간 동안 가열 환류시키고 실온으로 냉각시켰다. 고상물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 희석시키고 여과시켰다. 에테르 분획물을 농축시켜 표제 화합물 5.32 g(97 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

TLC (1:9 아세톤/디클로로메탄) R_f = 0.55.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 65.2 (d, J=7 Hz), 33.7 (d, J=17 Hz), 32.4 (d, J=6 Hz), 24.2 (J=140 Hz), 18.6, 13.5, 5.5 ppm.

D. 9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

-40 ℃에서 THF 30 ㎖ 중 A 부분 화합물 3.00 g(11.95 mmol)의 용액을 헥산 중 n-BuLi 5.20 ㎖(13 mmol)로 내부 온도가 -35 ℃ 미만이 되는 속도로 처리하였다. 오렌지빛 황색 용액을 0.5시간 동안 교반시키고, C 부분 화합물 4.30 g(11.50 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 0.5시간에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 실온에서 2시간 후 NH_4Cl 100 ㎖ 및 에틸 아세테이트 100 ㎖로 켄칭하였다. 유기 분획물을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 400 g 상에서 1:9의 아세톤/디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 4.30 g(75 %)을 무색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (7:3 에틸 아세테이트/헥산) R_f = 0.5.

질량 스펙트럼 (ES, + 이온) m/e 500 (M+H).

$C_{29}H_{42}NO_4P$ + 0.6 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 68.29; H, 8.53; N, 2.75; P, 6.07.

실측치 : C, 68.34; H, 8.45; N, 2.70; P, 6.03.

<실시예 12>

(E)-9-(3-페닐-2-프로페닐)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

아르곤하 0 ℃에서 THF 10 ㎖ 중 실시예 11A 화합물 500 ㎎(1.99 mmol)의 현탁액에 n-BuLi(헥산 중 1.6 M) 2.5 ㎖(3.98 mmol)를 적가하였다. 얻어진 오렌지색 용액을 0 ℃에서 0.5시간 동안 교반시키고 신나밀 클로라이드 305 ㎕(2.19 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온시켜 1시간 동안 교반시키고 1:1의 에틸 아세테이트/물(30 ㎖)로 희석시켰다. 유기물을 $NaSO_4$로 건조시키고 증발 건조시켰다. 고온 메탄올로부터 결정화에 의해 정제하여 표제 화합물 350 ㎎(48 %)을 백색 고상물로서 얻었다. 융점 : 95-97 ℃.

TLC 실리카 겔 (1:1 헥산/에틸 아세테이트) R_f = 0.59. MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 368 (M+H).

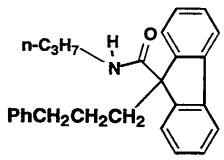
$C_{26}H_{25}NO$ + 0.62몰 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 82.47; H, 6.98; N, 3.70.

실측치 : C, 82.67; H, 6.92; N, 3.50.

실시예 13 내지 21의 화합물을 실시예 11A의 화합물로부터 실시예 11D 또는 실시예 12A의 방법에 의해 제조할 수 있다.

<실시예 13>



MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 370 (M+H).

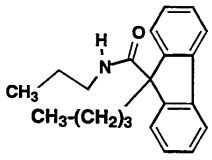
융점 : 57-59 ℃.

$C_{26}H_{27}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 84.51; H, 7.36; N, 3.79.

실측치 : C, 84.53; H, 7.41; N, 3.70.

<실시예 14>



MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 308 (M+H).

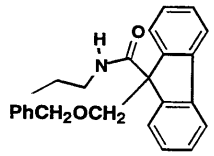
융점 : 60-62 ℃.

$C_{21}H_{25}NO$ + 0.05몰 C_6H_{14}에 대한 원소 분석

이론치 : C, 82.07; H, 8.32; N, 4.49.

실측치 : C, 82.12; H, 8.76; N, 4.65.

<실시예 15>



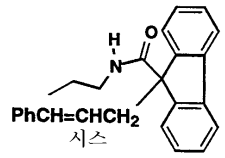
MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 372 (M+H).

$C_{25}H_{25}NO_2$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 80.83; H, 6.78; N, 3.77.

실측치 : C, 80.48; H, 6.90; N, 3.71.

<실시예 16>



시스

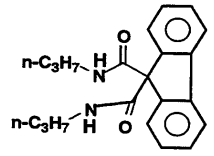
MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 368 (M+H).

$C_{26}H_{25}NO_2$ + 0.31몰 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 83.71; H, 6.92; N, 3.75.

실측치 : C, 83.84; H, 6.95; N, 3.62.

<실시예 17>



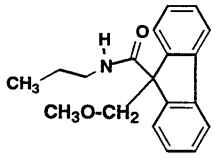
MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 337 (M+H).

$C_{21}H_{24}N_2O_2$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 74.97; H, 7.19; N, 8.33.

실측치 : C, 74.94; H, 7.17; N, 7.80.

<실시예 18>



MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 296 (M+H).

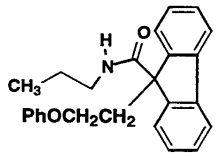
융점 : 69-73 ℃.

$C_{19}H_{21}NO_2$ + 0.09몰 $C_{21}H_{25}NO_3$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 76.98; H, 7.19; N, 4.68.

실측치 : C, 76.71; H, 7.42; N, 4.65.

<실시예 19>



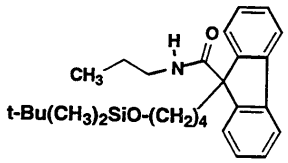
MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 372 (M+H).

$C_{25}H_{25}NO_2$ + 0.86몰 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 77.60; H, 6.96; N, 3.62.

실측치 : C, 77.92; H, 6.54; N, 3.88.

<실시예 20>



MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 438 (M+H).

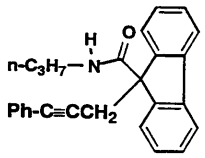
융점 : 45-47 ℃.

$C_{27}H_{39}NSiO_2$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 74.09; H, 8.98; N, 3.20.

실측치 : C, 73.83; H, 9.34; N, 3.25.

<실시예 21>



MS (ES, + 이온) m/z 366 (M+H).

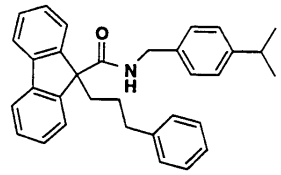
융점 : 120-123 ℃.

$C_{26}H_{23}NO$ + 0.15몰 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 84.76; H, 6.38; N, 3.80.

실측치 : C, 84.81; H, 6.29; N, 3.75.

<실시예 22>



A. 9-(3-페닐프로필)-9H-플루오렌-9-카르복실산

0 ℃에서 THF 200 ㎖ 중 (9H)-플루오렌-9-카르복실산 10 g(48 mmol, 1 eq)의 용액에 헥산 중 n-부틸리튬의 2.5 M 용액 40 ㎖(100 mmol, 2.1 eq)를 15분에 걸쳐 적가하였다. (제1 당량은 카르복실레이트의 Li 염으로 침전하였고, 용액은 2가 음이온이 형성됨에 따라 균질해졌다.) 얻어진 2가 음이온의 녹색 용액을 0 ℃에서 10분 동안 교반시키고, 1-브로모-3-페닐프로판 10.1 ㎖(66 mmol, 1.4 eq)를 3분에 걸쳐 빠르게 첨가하였다. 반응 용액을 0 ℃에서 교반시켰고, 얼음조가 용해됨에 따라 실온으로 가온되었다. 16시간 후 염기성 반응 혼합물(pH 약 14)을 물 200 ㎖로 1회 및 50 ㎖씩으로 2회 추출하였다. 한데 합한 수성층을 5 N HCl을 사용하여 산성화시키고(pH 약 1), 에테르 100 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 에테르 용액을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 농축시켜 점성의 금색 오일 16.4 g을 얻었다. 오일을 실리카 겔 250 g 상에서 0.1 % 아세트산을 함유하는 톨루엔 중 20 % 아세톤으로 용출시켜 플래시 크로마토그래피하여 황색 오일 12.6 g을 얻었다. 에테르/헥산 용액을 서서히 증발시켜 생성물을 결정화한 후 에테르/헥산으로 재결정화하여 표제 화합물 10.5 g(67 %)을 백색 결정질 고상물로서 얻었다. 융점 : 123-125 ℃.

TLC (실리카 겔, CH_2Cl_2 중 10 % MeOH, UV 및 I_2) R_f = 0.67.

B. 9-(3-페닐프로필)-9H-플루오렌-9-카르복실산, 4-니트로페닐 에스테르

CH_2Cl_2 100 ㎖ 중 A 부분 화합물 10 g(30.4 mmol, 1 eq)의 용액에 DMF 100 ㎕를 첨가하였다. 용액을 0 ℃로 냉각시키고, CH_2Cl_2 중 2.0 M 염화옥살릴 용액 22.8 ㎖(45.7 mmol, 1.5 eq)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 얻어진 버블링 용액을 (버블링이 멈출 때까지) 0 ℃에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 용액을 농축시키고, 잔류 오일을 CH_2Cl_2 50 ㎖에 용해시켜 재농축시켰다. 얻어진 오일을 CH_2Cl_2 150 ㎖에 용해시키고, 4-디메틸아미노피리딘 188 ㎎(1.5 mmol, 0.05 eq)을 첨가하였다. 용액을 0 ℃로 냉각시키고 트리에틸아민 5.1 ㎖(36.5 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 얻어진 암갈색의 흐린 용액에 p-니트로페놀 12.7 g(91.3 mmol, 3 eq)을 고상물로서 첨가하였다. 첨가하자 마자 반응 용액은 빠르게 투명해졌으며 얻어진 투명 반응 혼합

물은 얼음조가 용해됨에 따라 실온으로 가온되었다. (TLC는 반응이 40분 후 본질적으로 완결되었음을 나타내었다.) 15시간 후, 반응 혼합물을 1 N 빙냉 HCl 100 ㎖로 세척하였다. 유기 용액을 솜을 통하여 여과시키고 농축시켜 점성의 금갈색 오일 24.84 g을 얻었고, 이를 실리카 겔 25 g에 흡착시키고, 실리카 겔 200 g 상에서 헥산 중 10 % 에틸 아세테이트로 용출시켜 크로마토그래피하여 황색 고상물 13.54 g을 얻었다. 고상물을 에테르/헥산으로부터 재결정화하여 더 정제함으로써 표제 화합물 13.2 g(97 %)을 연황색 결정질 고상물로서 얻었다. 융점 : 110-112 ℃.

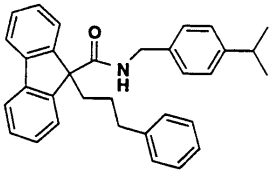
TLC (실리카 겔, 헥산 중 25 % EtOAc, UV 및 I_2) R_f = 0.39.

MS (CI, 양이온) : m/z 467 ($M+NH_4$), 450 (M+H).

$C_{29}H_{23}NO_4$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 77.49; H, 5.16; N, 3.12.

실측치 : C, 77.27; H, 4.90; N, 2.99.



C.

하기 절차를 이용하여 자이마크 벤치메이트(Zymark Benchmate$^{(R)}$) 워크스테이션 상에서 수행하는 자동화 공정을 통하여 표제 화합물을 제조하였다.

벤치메이트$^{(R)}$는 THF 80 ㎎/㎖ 중 B 부분 화합물의 원료 용액 1 ㎖(80 ㎎, 0.18 mmol, 1 eq)를 16 ㎜ × 100 ㎜ 배양 튜브로 전달하였다. 튜브를 옮겨 밸런스 상에 놓고 여기에 4-이소프로필벤질아민 40 ㎎(0.27 mmol, 1.5 eq)을 피펫맨에 의해 수동적으로 첨가하였다. TLC(실리카 겔, CH_2Cl_2 중 2 % MeOH, R_f 0.88, UV 및 I_2로 가시화)가 B 부분 화합물의 소실을 나타내어 진행 중인 모든 반응이 완결될 때까지 반응을 진행시켰다.

생성물을 하기 설명된 절차에 의해 벤치메이트$^{(R)}$ 상에서 배라이언(Varian) SAX 음이온 교환 칼럼을 사용하여 고체상 추출에 의해 정제하였다.

1) 주사기를 MeOH 중 300 ㎜ KOH 5 ㎖로 세척하였다.

2) 주사기를 MeOH 중 300 ㎜ KOH 5 ㎖로 세척하였다.

3) 칼럼을 MeOH 중 300 ㎜ KOH(aq) 10 ㎖로 콘디션닝하였다(0.25 ㎖/초).

4) 칼럼을 MeOH 10 ㎖로 콘디셔닝하였다(0.25 ㎖/초).

5) 칼럼을 CH_2Cl_2 10 ㎖로 콘디셔닝하였다(0.25 ㎖/초).

6) THF 1 ㎖를 반응 혼합물에 첨가하였다.

7) 반응 혼합물을 SAX 칼럼 상에 놓고(0.05 ㎖/초), 용출액은 제2 튜브에 수집하였다.

8) 칼럼을 THF 1 ㎖로 헹구고, 용출액은 제2 튜브에 수집하였다.

9) 칼럼을 CH_2Cl_2 2 ㎖로 헹구고, 용출액은 제2 튜브에 수집하였다.

10) 주사기를 CH_2Cl_2 10 ㎖로 세척하였다.

11) 주사기를 MeOH 5 ㎖로 세척하였다.

12) 주사기를 MeOH 중 300 ㎜ KOH(aq) 4 ㎖로 세척하였다.

13) 주사기를 MeOH 중 300 ㎜ KOH(aq) 4 ㎖로 세척하였다.

이 과정 후 하기 설명된 절차에 의해 벤치메이트$^{(R)}$ 상에서 배라이언 SCX 양이온 교환 칼럼을 사용하여 제2 고체상 추출을 실시하였다.

1) 칼럼을 CH_2Cl_2 10 ㎖로 콘디셔닝하였다(0.25 ㎖/초).

2) 반응 혼합물을 SCX 칼럼 상에 놓고(0.05 ㎖/초), 용출액은 생성물 튜브(용기의 무게를 잼)에 수집하였다.

3) 칼럼을 CH_2Cl_2 2 ㎖로 헹구고, 용출액은 생성물 튜브에 수집하였다.

4) 주사기를 CH_2Cl_2 5 ㎖로 세척하였다.

5) 주사기를 CH_2Cl_2 5 ㎖로 세척하였다.

생성물 용액 약 5 ㎖를 고속 진공기를 사용하여 14시간 동안 농축시켜 표제 화합물 78 ㎎(94 %)을 담황색

오일로서 얻었다.

HPLC 순도 = 94 %; 체류 시간 = 9.5분.

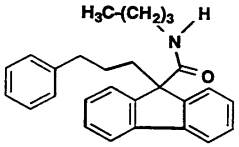
칼럼 : 4×23 mM OSDA S-5 ㎛ 가드 칼럼이 장착된 YMC-팩(Pack) ODS 6.0×150 ㎜ C18. 완충액 : 10 mM KH_2PO_4(pH 5.4, 조정하지 않음). 용출 : 85:15의 완충액:아세토니트릴로 5분 동안 이소크래틱; 85:15로부터 5:95의 완충액:아세토니트릴로 9분에 걸쳐 선형 기울기 용리 후 5:95의 완충액:아세토니트릴로 2분 동안 이소크래틱하고 85:15의 완충액:아세토니트릴로 2분에 걸쳐 복귀.

MS (CI, + 이온) : m/z 460 (M+H).

<실시예 23-58>

실시예 23 내지 58의 화합물은 실시예 22B의 화합물로부터 실시예 22의 방법에 의해 제조할 수 있다.

<실시예 23>



융점 : 73-75 ℃.

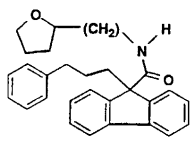
MS (CI, 양이온) 384 (M+H).

$C_{27}H_{29}NO$ + 0.04 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 84.40; H, 7.63; N, 3.65.

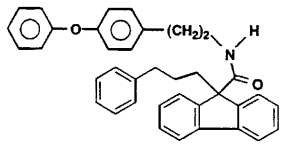
실측치 : C, 84.02; H, 7.73; N, 3.66.

<실시예 24>



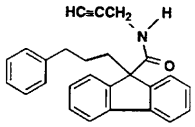
MS (CI, 양이온) 412 (M+H).

<실시예 25>



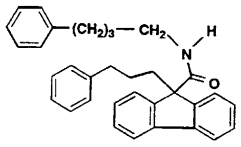
MS (CI, 양이온) 524 (M+H).

<실시예 26>



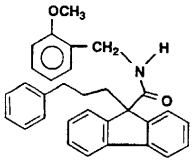
MS (CI, 양이온) 366 (M+H).

<실시예 27>



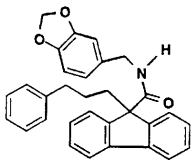
MS (CI, 양이온) 460 (M+H).

<실시예 28>



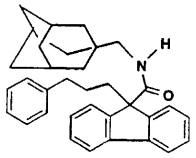
MS (CI, 양이온) 448 (M+H).

<실시예 29>



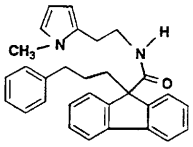
MS (전자분무, 양이온) 462 (M+H).

<실시예 30>

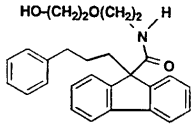


MS (전자분무, 양이온) 476 (M+H).

<실시예 31>

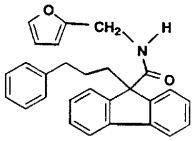


<실시예 32>



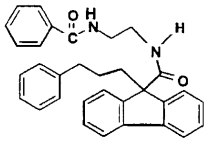
MS (전자분무, 양이온) 416 (M+H).

<실시예 33>



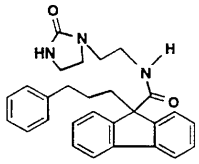
MS (전자분무, 양이온) 408 (M+H).

<실시예 34>



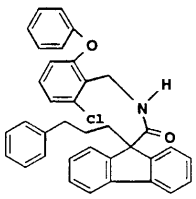
MS (전자분무, 양이온) 475 (M+H).

<실시예 35>



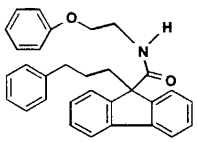
MS (전자분무, 양이온) 440 (M+H).

<실시예 36>



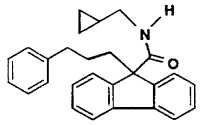
MS (전자분무, 양이온) 544 (M+H).

<실시예 37>



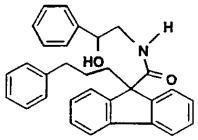
MS (전자분무, 양이온) 448 (M+H).

<실시예 38>



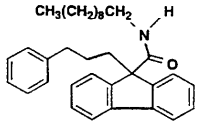
MS (전자분무, 양이온) 382 (M+H).

<실시예 39>



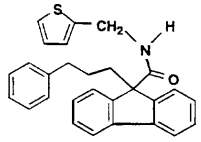
MS (전자분무, 양이온) 448 (M+H).

<실시예 40>



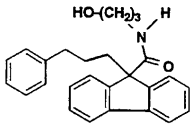
MS (전자분무, 양이온) 468 (M+H).

<실시예 41>



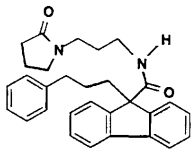
MS (전자분무, 양이온) 424 (M+H).

<실시예 42>



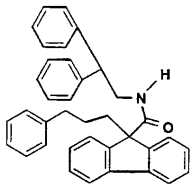
MS (전자분무, 양이온) 386 (M+H).

<실시예 43>



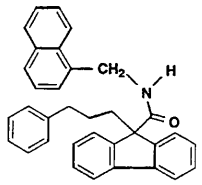
MS (전자분무, 양이온) 453 (M+H).

<실시예 44>



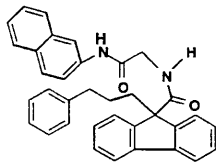
MS (전자분무, 양이온) 508 (M+H).

<실시예 45>



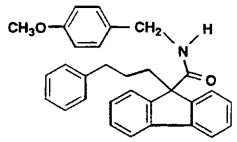
MS (전자분무, 양이온) 468 (M+H).

<실시예 46>



MS (전자분무, 양이온) 511 (M+H).

<실시예 47>



융점 : 105-107 ℃.

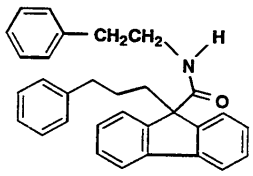
MS (CI, + 이온) m/z 448.

$C_{31}H_{29}NO_2$ + 0.15 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 82.69; H, 6.56; N, 3.11.

실측치 : C, 82.36; H, 6.37; N, 2.99.

<실시예 48>



융점 : 104-105 ℃.

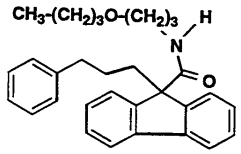
MS (CI, + 이온) m/z 432.

$C_{31}H_{29}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 86.27; H, 6.77; N, 3.25.

실측치 : C, 85.87; H, 6.60; N, 3.14.

<실시예 49>



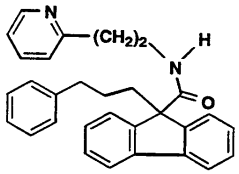
MS (CI, + 이온) m/z 442.

$C_{30}H_{35}NO_2$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 81.59; H, 7.99; N, 3.17.

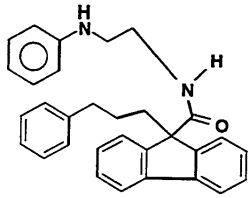
실측치 : C, 81.93; H, 8.11; N, 3.04.

<실시예 50>



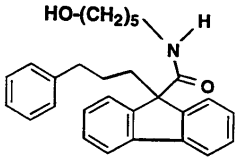
MS (전자분무, 양이온) 433 (M+H).

<실시예 51>



MS (전자분무, 양이온) 447 (M+H).

<실시예 52>



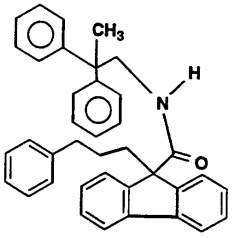
MS (CI, + 이온) m/z 414 (M+H).

$C_{28}H_{31}NO_2$ + 0.1 CH_2Cl_2에 대한 원소 분석

이론치 : C, 79.97; H, 7.45; N, 3.32.

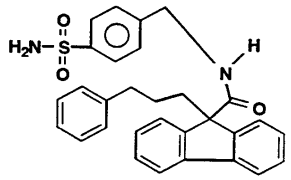
실측치 : C, 80.29; H, 7.57; N, 3.27.

<실시예 53>



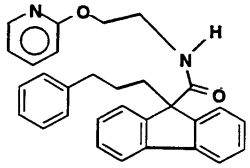
MS (전자분무, 양이온) 458 (M+H).

<실시예 54>



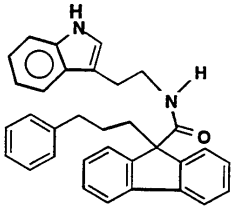
MS (전자분무, 양이온) 497.

<실시예 55>



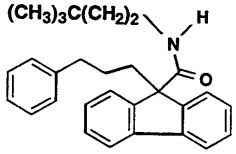
MS (전자분무, 양이온) 449 (M+H).

<실시예 56>



MS (전자분무, 양이온) 471 (M+H).

<실시예 57>



MS (전자분무, 양이온) 412 (M+H).

<실시예 58>

9-(3-페닐프로필)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

디클로로메탄 중 염화옥살릴 용액 1 ㎖(2.0 mmol)를 디클로로메탄 5 ㎖ 중 실시예 22A 화합물 0.30 g(0.90 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 DMF 한방울로 처리하고, 2시간 동안 교반시켜 농축시켰다. 잔류물을 THF 10 ㎖로 희석시키고, -40 ℃로 냉각시키고 2,2,2-트리플루오로에틸아민 0.44 g(7.5 mmol)으로 처리하고, 3시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 물 20 ㎖ 및 에틸 아세테이트 50 ㎖로 희석시켰다. 유기 분획물을 1 M KOH 15 ㎖로 추출하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 50 g 상에서 헥산 100 ㎖에 이어 2:8의 에틸 아세테이트/헥산 300 ㎖를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.28 g(88 %)을 백색 고상물로서 얻었다. 얻어진 고상물을 10:1의 에탄올/물 용액 1.5 ㎖로부터 재결정화하여 표제 화합물 0.19 g(52 %)을 침상물로서 얻었다. 융점 : 86-88 ℃.

TLC 실리카 겔 (3:7 에틸 아세테이트/헥산) R_f = 0.7.

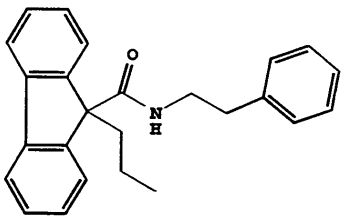
질량 스펙트럼 (ES, + 이온) m/z 410 (M+H).

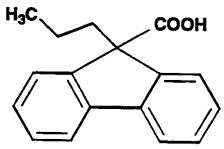
$C_{25}H_{22}NOF_3$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 73.34; H, 5.42; N, 3.42.

실측치 : C, 72.98; H, 4.94; N, 3.35.

<실시예 59>





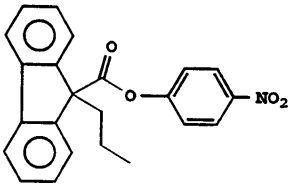
A.

THF 250 ㎖ 중 (9H)-9-플루오렌카르복실산 12 g(57 mmol)의 용액을 아르곤 분위기하에서 0 ℃로 냉각시키고, 헥산 중 1.6 M n-부틸 리튬 용액 2 당량(71.25 ㎖)에 이어 n-프로필 요오다이드 7.5 ㎖(13.1 g, 77 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 6시간 동안 교반시켰다. TLC(실리카, MeOH:CH_2Cl_2(1:9))는 출발 산이 여전히 존재함을 나타내었으므로 n-프로필 요오다이드 1 ㎖를 추가로 첨가하고 반응 혼합물을 0 ℃에서 4시간 동안 교반하였다. 물 75 ㎖를 첨가하여 반응을 켄칭하고, pH는 3 N HCl을 사용하여 1로 조정하였다. 반응 혼합물을 헥산 200 ㎖씩으로 3회 추출하고, 헥산 추출물을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 조 생성물을 황색 오일로서 얻고, 이를 에탄올 약 250 ㎖에 용해시키고 다르코(Darco) G-60을 사용하여 환류하에 가열하고, 셀라이트를 통하여 여과시키고, 원래 부피의 약 절반으로 농축시켰다. 혼합물이 흐려질 때까지 물을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 재가열하고 실온으로 서시히 냉각시켜 표제 화합물 10.5 g(73 %)을 무색 결정으로서 얻었다. 융점 : 120-122 ℃.

$C_{17}H_{16}O_2$(MW 252.3)에 대한 원소 분석

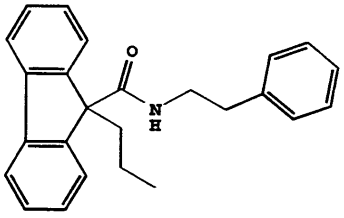
이론치 : C, 80.93; H, 6.39.

실측치 : C, 81.01; H, 6.22.



B.

실시예 59B의 화합물은 실시예 59A 화합물 1.5 g(5.95 mmol), 염화옥살릴 4.5 ㎖(8.92 mmol), 디메틸포름아미드 6방울(촉매량), 4-니트로페놀 2.5 g(17.8 mmol) 및 트리에틸아민 1 ㎖(7.14 mmol)를 출발 물질로 사용하여 실시예 22B와 유사하게 제조하였다.



C.

실시예 59의 화합물은 하기 절차를 이용하여 자이마크 벤치메이트(R) 워크스테이션 상에서 수행하는 자동화 공정을 통하여 제조하였다.

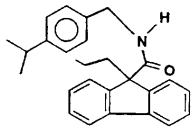
벤치메이트(R)는 THF 44 ㎎/㎖ 중 실시예 59B 화합물의 원료 용액 1 ㎖(44 ㎎, 0.11 mmol, 1 eq)를 16 ㎜ × 100 ㎜ 배양 튜브로 전달하였다. 튜브를 옮겨 밸런스 상에 놓고 여기에 펜에틸아민 24 ㎎(0.17 mmol)을 수동적으로 첨가하였다. TLC(실리카 겔, CH_2Cl_2 중 2 % MeOH, UV 및 I_2로 가시화)가 실시예 59B 화합물의 소실을 나타내어 진행 중인 모든 반응이 완결될 때까지 반응을 진행시켰다.

생성물을 실시예 22C와 유사한 방법으로 정제하여 표제 화합물을 무색 고상물로서 얻었다(수율 81 %). MS (전자분무, + 이온) m/z 356 (M+H).

<실시예 60-84>

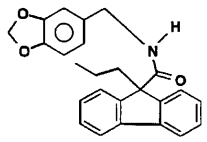
실시예 60 내지 84의 화합물은 실시예 59B의 화합물로부터 실시예 59C의 방법에 의해 제조할 수 있다.

<실시예 60>



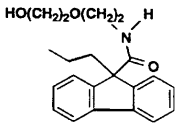
MS (전자분무, 양이온) 384 (M+H).

<실시예 61>



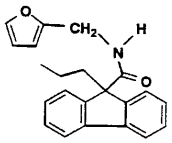
MS (전자분무, 양이온) 386 (M+H).

<실시예 62>



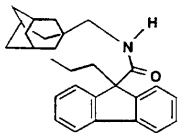
MS (전자분무, 양이온) 340 (M+H).

<실시예 63>



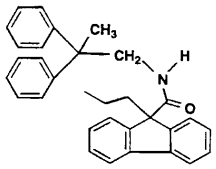
MS (전자분무, 양이온) 399 (M+H).

<실시예 64>



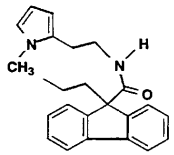
MS (전자분무, 양이온) 400 (M+H).

<실시예 65>



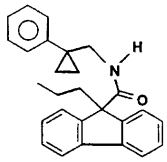
MS (전자분무, 양이온) 446 (M+H).

<실시예 66>



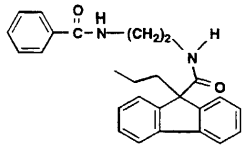
MS (전자분무, 양이온) 359 (M+H).

<실시예 67>



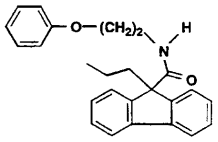
MS (전자분무, 양이온) 382 (M+H).

<실시예 68>



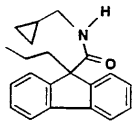
MS (전자분무, 양이온) 399 (M+H).

<실시예 69>



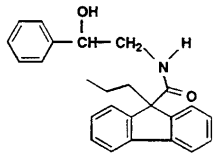
MS (전자분무, 양이온) 372 (M+H).

<실시예 70>



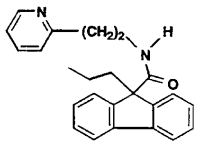
MS (전자분무, 양이온) 306 (M+H).

<실시예 71>



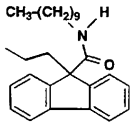
MS (전자분무, 양이온) 372 (M+H).

<실시예 72>



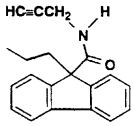
MS (전자분무, 양이온) 357 (M+H).

<실시예 73>



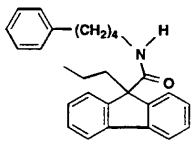
MS (전자분무, 양이온) 392 (M+H).

<실시예 74>



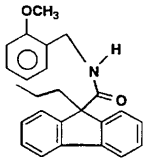
MS (전자분무, 양이온) 291 (M+H).

<실시예 75>



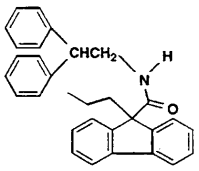
MS (전자분무, 양이온) 384 (M+H).

<실시예 76>



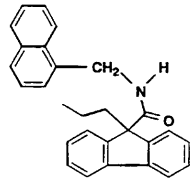
MS (전자분무, 양이온) 372 (M+H).

<실시예 77>



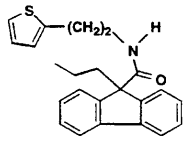
MS (전자분무, 양이온) 432 (M+H).

<실시예 78>



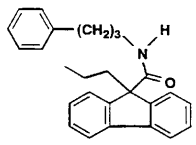
MS (전자분무, 양이온) 392 (M+H).

<실시예 79>



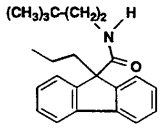
MS (전자분무, 양이온) 362 (M+H).

<실시예 80>



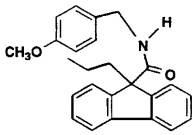
MS (전자분무, 양이온) 370 (M+H).

<실시예 81>



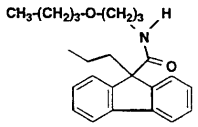
MS (전자분무, 양이온) 336 (M+H).

<실시예 82>



MS (전자분무, 양이온) 372 (M+H).

<실시예 83>

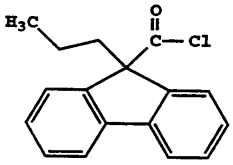


MS (전자분무, 양이온) 366 (M+H).

<실시예 84>

N-메틸-N-(페닐메틸)-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A.



건조 디클로로메탄 15 ㎖ 중 실시예 59A 화합물 2.02 g(8 mmol)의 용액을 아르곤 분위기하에 0 ℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드 50 ㎕를 첨가한 후, 염화옥살릴 0.77 ㎖(1.12 g, 8.8 mmol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 0 ℃에서 15분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반시켰다. 휘발물을 진공하에 제거하고, 유상 잔류물을 디클로로메탄에 수회 재용해시키고 증발시켜 표제 산 클로라이드를 무색 고상물로서 얻었고, 이를 더 이상 정제하지 않고 사용하였다.

B. N-메틸-N-(페닐메틸)-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

건조 THF 8 ㎖ 중 실시예 84A 화합물 1 mmol의 용액을 아르곤 분위기하에 0 ℃로 냉각시키고, N-메틸-N-벤질아민 2.1 당량(255 ㎎, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 주위 온도에서 2시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 25 ㎖로 희석시키고 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 중탄산나트륨, 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 머크(Merck) EM 실리카 겔 상에서 5 %의 EtOAc/헥산으로 용출시켜 플래시 크로마토그래피함으로써 정제하여 순수 표제 생성물 186 ㎎(53 %)을 무색 고상물로서 얻었다. 융점 : 73-74 ℃.

$C_{25}H_{25}NO$(FW 355.48)에 대한 원소 분석

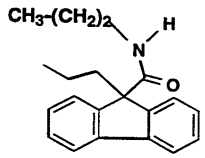
이론치 : C, 84.47; H, 7.09; N, 3.94.

실측치 : C, 84.57; H, 7.16; N, 3.90.

<실시예 85-92>

실시예 85 내지 92의 화합물은 실시예 84A의 화합물로부터 실시예 84B의 방법에 의해 제조할 수 있다.

<실시예 85>



융점 : 96-98 ℃.

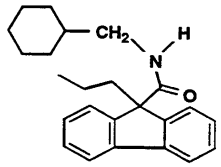
질량 스펙트럼 (CI) $(M+H)^+ = 308^+$.

$C_{21}H_{25}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 82.04; H, 8.20; N, 4.56.

실측치 : C, 82.06; H, 8.46; N, 4.48.

<실시예 86>



융점 : 105-107 ℃.

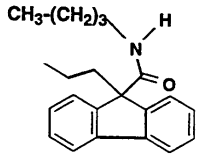
질량 스펙트럼 (CI) $(M+H)^+ = 348$.

$C_{24}H_{29}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 82.95; H, 8.41; N, 4.03.

실측치 : C, 82.71; H, 8.22; N, 3.82.

<실시예 87>



융점 : 60-62 ℃.

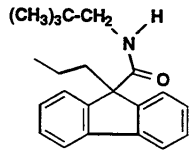
질량 스펙트럼 (CI) (M+H) = 308.

$C_{21}H_{25}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 82.04; H, 8.20; N, 4.56.

실측치 : C, 82.09; H, 8.35; N, 4.42.

<실시예 88>



융점 : 62-64 ℃.

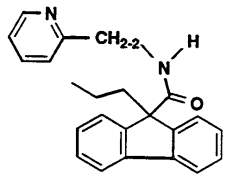
질량 스펙트럼 (CI) (M+H) = 322.

$C_{22}H_{27}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 82.20; H, 8.47; N, 4.36.

실측치 : C, 81.86; H, 8.19; N, 4.41.

<실시예 89>



융점 : 102-103 ℃.

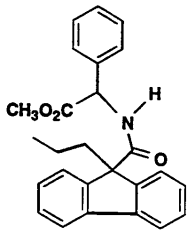
질량 스펙트럼 (CI) (M+H) = 343.

$C_{23}H_{22}N_2O$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 80.67; H, 6.48; N, 8.18.

실측치 : C, 80.51; H, 6.46; N, 8.04.

<실시예 90>



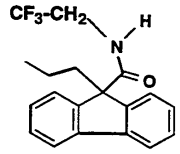
질량 스펙트럼 (CI) (M+H) = 400.

$C_{26}H_{25}NO_3$ + 0.1 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 77.87; H, 6.33; N, 3.49.

실측치 : C, 77.87; H, 6.35; N, 3.53.

<실시예 91>



융점 : 113-115 ℃.

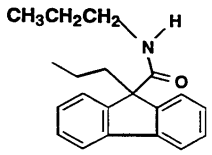
MS (CI, + 이온) m/z 344 (M+H).

$C_{19}H_{18}NOF_3$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 68.46; H, 5.44; N, 4.20; F, 17.10.

실측치 : C, 68.24; H, 5.70; N, 4.18; F, 17.22.

<실시예 92>



융점 : 75-77 ℃.

MS (CI, + 이온) m/z 294 (M+H).

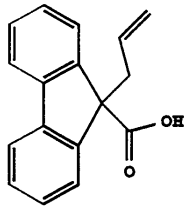
$C_{20}H_{23}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 81.87; H, 7.90; N, 4.77.

실측치 : C, 81.88; H, 8.18; N, 4.70.

<실시예 93>

9-(2-프로페닐)-N-(2-피리디닐메틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



A.

아르곤하 9H-플루오렌-9-카르복실산 10.83 g(0.0515 mol)의 메톡시에탄올 용액 100 ㎖에 고체 KOH 6.8 g(0.103 mol)을 첨가하였다. 약 15분 후 KOH를 용해시켜 청록색 용액을 얻었다. 브롬화알릴 8.9 ㎖(0.526 mol)를 첨가한 후 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc/H_2O 사이에 분배하고, 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 수성층을 1N HCl을 사용하여 pH 2가 되게하고 EtOAc로 2회 추출하고, 한데 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 진공 중에서 증발시켜 갈색의 유상 고상물 11.63 g을 얻었다. 잔류물을 CH_2Cl_2, Et_2O, EtOAc 및 헥산으로 공동 증발시켜 오렌지색 고상물 9.19 g(70 % 회수율)을 얻었다. 이 물질의 일부 400 ㎎을 3 %의 MeOH:CH_2Cl_2로 용출시켜 플래시 크로마토그래피(2회, 3×13 ㎝)에 의해 정제하여 표제 화합물 160 ㎎을 무색 고상물로서 얻었다. 융점 : 128-130 ℃.

MS (CI, $M+NH_4^+$) : m/z 268.

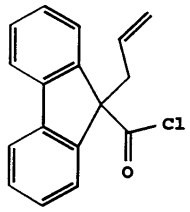
$C_{17}H_{14}O_2 \cdot 0.13\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 80.80; H, 5.69.

실측치 : C, 80.80; H, 5.61.

<A 부분 화합물의 별도 제조 방법>

아르곤하 0 ℃에서 9-플루오렌카르복실산 5.28 g(0.025 mol)의 THF 15 ㎖ 현탁액에 소듐 헥사메틸디실라잔 50 ㎖(0.05 mol, THF 중 1M)를 첨가하여 먼저 고상물이 형성되었고, 최종 녹갈색 용액을 5분 동안 교반하였다. 브롬화알릴 2.3 ㎖(0.0265 mol)를 첨가하고, 1시간 후 혼합물을 찬물에 부었다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 물로 세척하였다. 한데 합한 수성층을 3N HCl을 사용하여 pH 1이 되게 하고 EtOAc로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 휘발물을 진공 중에서 제거하여 유상 고상 잔류물 6.96 g을 얻었다. 잔류물을 EtOH/물로 결정화하여 무색 고상물 2.81 g을 얻었다. 모액, 제2 수확물 1.04 g 및 제3 수확물 0.5 g을 농축시킨 후 A 부분 화합물 4.35 g(수율 69 %)을 얻었다. 융점 : 128-130 ℃.



B.

아르곤하 0 ℃에서 A 부분 화합물 3.83 g(0.015 mol)의 CH_2Cl_2 40 ㎖ 용액에 염화옥살릴 2 ㎖(0.023 mol)에 이어 DMF 90 ㎕를 첨가하였다. 0 ℃에서 15분 및 실온에서 1.5시간 후, 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2로 공동 증발시켜 표제 화합물을 얻었고, 이를 직접 사용하였다.

C. 9-(2-프로페닐)-N-(2-피리디닐메틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

아르곤하 -5 ℃에서 B 부분 산 클로라이드 0.015 mol의 THF 35 ㎖의 용액에 2-(아미노메틸)피리딘 3.4 ㎖(0.033 mol)를 첨가하고, 교반력을 향상시키기 위하여 THF 10 ㎖를 추가로 첨가하였다. 15분 후 혼합물을 4시간 동안 실온이 되게 하였다. 0 ℃에서 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 켄칭시키고, 수성층을 EtOAc로 3회 추출하고, 한데 합한 유기층을 H_2O, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 휘발물을 진공 중에서 제거하여 유색 고상물 5.1 g을 얻었다. 잔류물을 2.5 %의 MeOH:CH_2Cl_2로 용출시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 10×20 ㎝)에 의해 정제하여 표제 화합물 2.67 g(수율 51 %)을 무색 고상물로서 얻었다. 융점 : 110-111 ℃.

MS (CI, $M+H)^+$) : 341 m/z.

$C_{23}H_{20}N_2O$에 대한 원소 분석

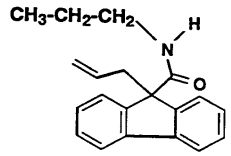
이론치 : C, 81.15; H, 5.92; N, 8.23.

실측치 : C, 80.95; H, 5.99; N, 8.21.

<실시예 94-102>

실시예 94 내지 102의 화합물은 실시예 93B의 화합물로부터 실시예 93C의 방법에 의해 제조할 수 있다.

<실시예 94>



융점 : 85.5-86.5 ℃.

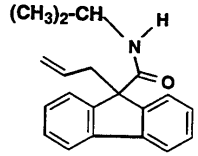
MS (CI, M+H)$^+$) : m/z 292.

$C_{20}H_{21}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 82.44; H, 7.26; N, 4.81.

실측치 : C, 82.31; H, 7.44; N, 4.77.

<실시예 95>



융점 : 74-75.5 ℃.

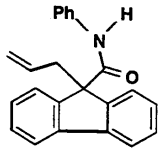
MS (CI, M+H)$^+$) : m/z 292.

$C_{20}H_{21}NO \cdot 0.09\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 81.98; H, 7.29; N, 4.78.

실측치 : C, 82.02; H, 7.33; N, 4.74.

<실시예 96>



융점 : 112.5-114 ℃.

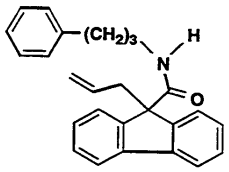
MS (CI, M+H)$^+$) : m/z 326.

$C_{23}H_{19}NO \cdot 0.12\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 84.32; H, 5.92; N, 4.27.

실측치 : C, 84.35; H, 5.76; N, 4.24.

<실시예 97>



융점 : 74.5-75.5 ℃.

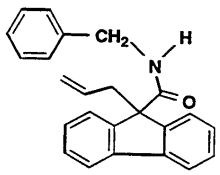
MS (CI, M+H)$^+$) : m/z 368.

$C_{26}H_{25}NO \cdot 0.13\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 84.42; H, 6.88; N, 3.79.

실측치 : C, 84.48; H, 6.84; N, 3.73.

<실시예 98>



융점 : 80.5-81.5 ℃.

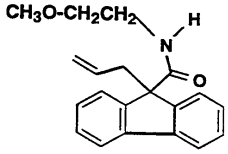
MS (CI, $M+H)^+$) : m/z 340.

$C_{24}H_{21}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 84.92; H, 6.24; N, 4.13.

실측치 : C, 84.58; H, 6.15; N, 4.10.

<실시예 99>



융점 : 87-88.5 ℃.

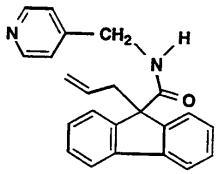
MS (CI, $M+H)^+$) : m/z 308.

$C_{20}H_{21}NO_2$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 78.15; H, 6.89; N, 4.56.

실측치 : C, 78.05; H, 6.83; N, 4.47.

<실시예 100>



융점 : 127-128 ℃.

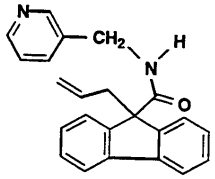
MS (CI, $M+H)^+$) : m/z 341.

$C_{23}H_{20}N_2O$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 81.15; H, 5.92; N, 8.23.

실측치 : C, 81.27; H, 5.88; N, 8.11.

<실시예 101>



융점 : 68-71 ℃.

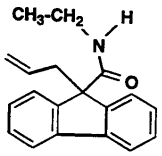
MS (CI, $M+H)^+$) : m/z 341.

$C_{23}H_{20}N_2O$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 81.15; H, 5.92; N, 8.23.

실측치 : C, 81.11; H, 5.86; N, 8.12.

<실시예 102>



융점 : 87.5-88.5 ℃.

$C_{19}H_{19}NO \cdot 0.13\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 81.57; H, 6.94; N, 5.01.

실측치 : C, 81.58; H, 6.79; N, 5.00.

<실시예 103>

9-(1-피페리디닐카르보닐)-9-(2-프로페닐)-9H-플루오렌

아르곤하 0 ℃에서 DMF 6 ㎖ 중 실시예 93A 화합물 0.495 g(1.98 mmol), 피페리딘 0.39 ㎖(3.94 mmol), 히드록시벤조트리아졸 수화물 0.40 g(2.96 mmol) 및 N-메틸모르폴린 0.22 ㎖(2.00 mmol)의 현탁액에 EDCI 0.44 g(2.27 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온이 되게 하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 켄칭하고, 수성층을 EtOAc로 2회 추출하고, 한데 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 밤새 건조시켰다. 휘발물을 진공 중에서 제거하여 오일 600 ㎎을 얻었다. 잔류물을 CH_2Cl_2로 용출시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 3×17 ㎝)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.265 g(수율 42 %)을 무색 고상물로서 얻었다. 융점 : 64-66 ℃.

MS (CI, + 이온) : m/z 318 (M+H).

$C_{22}H_{23}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 83.24; H, 7.30; N, 4.41.

실측치 : C, 83.25; H, 7.32; N, 4.36.

<실시예 104>

N-부틸-9-(2-프로페닐)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

아르곤하 실시예 93A의 화합물 400 ㎎(1.60 mmol)의 CH_2Cl_2 8 ㎖ 및 피리딘 0.28 ㎖의 용액에 불화시아누르 0.27 ㎖(3.20 mmol)를 첨가하였다. 1.5시간 후 흐린 반응 혼합물을 얼음물 및 CH_2Cl_2 사이에 분배시켰다. 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 휘발물을 진공 중에서 제거하여 유상 고상 잔류물 420 ㎎을 얻었다. 조 잔류물을 후속 반응에 직접 사용하였다.

아르곤하 0 ℃에서 상기 조 잔류물 1.5 mmol의 THF 7 ㎖의 용액에 n-부틸아민 0.3 ㎖(3.04 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물이 실온에 되게 하였다. 16시간 후, 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 켄칭하고, 수성층을 EtOAc로 2회 추출하고, 한데 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 휘발물을 진공 중에서 제거하여 유상 고상물 470 ㎎을 얻었다. 잔류물을 12.5 % EtOAc:헥산으로 용출시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 5×6 ㎝)에 의해 정제하여 표제 화합물 362 ㎎(수율 79 %)을 무색 고상물로서 얻었다. 융점 : 62.5-64 ℃.

MS (CI, $M+H^+$) : m/z 306.

$C_{21}H_{23}NO$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 82.59; H, 7.59; N, 4.59.

실측치 : C, 82.72; H, 7.45; N, 4.46.

<실시예 105>

9-[[2,2-비스(트리플루오로메틸)-1,3-디옥솔란-4-일]-메틸-N-에틸-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

실시예 102의 화합물 35 ㎎(0.125 mmol) 및 헥사플루오로아세톤 수화물 40 ㎎(0.207 mmol)의 CH_2Cl_2 용액 0.5 ㎖에 30 %의 H_2O_2 25 ㎕를 첨가하였다. 수시간 후 $MgSO_4$를 첨가하고 반응 혼합물을 24시간 동안 교반시키고, 이 때 두 번째 양의 케톤 및 30 %의 H_2O_2를 첨가하였다. 48시간 후 반응을 수성 티오황산나트륨 및 포화 $NaHCO_3$로 켄칭하였다. 수성층을 CH_2Cl_2로 2회 추출하고, 한데 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기물을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 1 % EtOAc:CH_2Cl_2로 용출시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 2×6 ㎝)에 의해 정제하여 표제 화합물 20 ㎎(수율 34 %)을 무색 고상물로서 얻었다. 융점 : 91-93 ℃.

MS (CI, $M+H^+$) : m/z 460.

$C_{22}H_{19}F_6NO_3$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 57.52; H, 4.17; N, 3.05.

실측치 : C, 57.51; H, 4.00; N, 2.93.

<실시예 106>

9-(2,3-디히드록시프로필)-N-에틸-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

아르곤하 실시예 102의 화합물 191 ㎎(0.689 mmol) 및 N-메틸모르폴린-N-옥사이드 215 ㎎(1.59 mmol)의 아세톤:H_2O(9:1, 4 ㎖)의 현탁액에 OsO_4(수개의 소결정)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 반응 혼합물을 냉각시킨 후 수성 메타비스황산나트륨으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반시키고, 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 오일 220 ㎎을 얻었다. 잔류물을 4:1 EtOAc:CH_2Cl_2로 용출시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 3×9 ㎝)에 의해 정제하여 표제 화합물 106 ㎎(수율 49 %)을 무색 흡습성 발포체로서 얻었다.

MS (CI, $M+H^+$) : m/z 312.

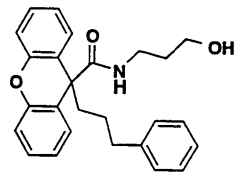
$C_{19}H_{21}NO_3 \cdot 0.4\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 71.64; H, 6.90; N, 4.40.

실측치 : C, 71.68; H, 6.84; N, 4.36.

<실시예 107>

9-(3-페닐프로필)-N-(3-히드록시)프로필-9H-크산텐-9-카르복스아미드



A. 9-(3-페닐프로필)-9H-크산텐-9-카르복실산

0 ℃에서 THF 200 ㎖ 중의 9-크산테닐카르복실산 10 g(44 mmol, 1 eq)의 용액에 헥산 중 n-부틸리튬의 2.5 M 용액 37.2 ㎖(93 mmol, 2.1 eq)를 15분에 걸쳐 적가하였다. (제1 당량은 카르복실레이트의 Li 염으로 침전하였고, 용액은 2가 음이온이 형성됨에 따라 균질해졌다.) 얻어진 2가 음이온의 오렌지색 용액을 0 ℃에서 10분 동안 교반시키고, 1-브로모-3-페닐프로판 9.4 ㎖(62 mmol, 1.4 eq)를 3분에 걸쳐 빠르게 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 교반시켰고, 얼음조가 용해됨에 따라 실온으로 가온되었다. 16시간 후 염기성 반응 혼합물(pH 약 14)을 물 100 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 수성층을 6 N HCl을 사용하여 산성화시키고(pH 약 1), 에테르 100 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 에테르 용액을 $MgSO_4$로 건조시키고 여과 농축시켜 점성의 금색 오일 17.04 g을 얻었다. 오일을 소량의 CH_2Cl_2를 사용하여 고온 헥산에 용해시켜 완전히 용해시켰다. 이 용액의 농축으로 황색 고상물을 얻었고, 이를 에테르/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 13.3 g(88 %)을 백색 결정질 고상물로서 얻었다. 융점 : 137-138 ℃.

TLC (실리카 겔, CH_2Cl_2 중 10 % MeOH, UV 및 I_2) R_f = 0.52.

B. 9-(3-페닐프로필)-9H-크산텐-9-카르복실산, 4-니트로페닐 에스테르

CH_2Cl_2 100 ㎖ 중 A 부분 화합물 10 g(29.0 mmol, 1 eq)의 용액에 DMF 100 ㎕를 첨가하였다. 용액을 0 ℃로 냉각시키고, CH_2Cl_2 중 2.0 M 염화옥살릴 용액 22.0 ㎖(43.6 mmol, 1.5 eq)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 얻어진 버블링 용액을 (버블링이 멈출 때까지) 0 ℃에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 용액을 농축시키고, 잔류 오일을 CH_2Cl_2 50 ㎖에 용해시켜 재농축시켰다. 얻어진 오일을 CH_2Cl_2 150 ㎖에 용해시키고, 4-디메틸아미노피리딘 188 ㎎(1.52 mmol, 0.05 eq)을 첨가하였다. 용액을 0 ℃로 냉각시키고 트리에틸아민 4.9 ㎖(34.8 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 얻어진 암갈색의 흐린 용액에 p-니트로페놀 12.1 g(87.1 mmol, 3 eq)을 고상물로서 첨가하였다. 첨가하자 마자 반응 용액은 빠르게 투명해졌으며 얻어진 투명 반응 혼합물은 얼음조가 용해됨에 따라 실온으로 가온되었다. (TLC는 반응이 40분 후 본질적으로 완결되었음을 나타내었다.) 15시간 후, 반응 혼합물을 1 N 빙냉 HCl 100 ㎖로 세척하였다. 유기 용액을 솜을 통하여 여과시키고 농축시켜 점성의 금갈색 오일 24.22 g을 얻었고, 이를 실리카 겔 200 g 상에서 CH_2Cl_2 중 25 % 헥산으로 용출시켜 크로마토그래피하여 점성 금색 오일 13.45 g을 얻었다. 생성물을 에테르/헥산 용액 아래로 농축시켜 결정화한 후, 조 고상물을 에테르/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 11.8 g(87 %)을 회백색 결정질 고상물로서 얻었다. 융점 : 93-94 ℃.

TLC (실리카 겔, 헥산 중 25 % EtOAc, UV 및 I_2) R_f = 0.39.

MS (CI, 양이온) : m/z 483 ($M+NH_4$), 466 (M+H).

$C_{29}H_{23}NO_5$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 74.83; H, 4.98; N, 3.01.

실측치 : C, 74.61; H, 4.71; N, 2.88.

C. 9-(3-페닐프로필)-N-(3-히드록시)프로필-9H-크산텐-9-카르복스아미드

하기 절차를 이용하여 자이마크 벤치메이트(R) 워크스테이션 상에서 수행하는 자동화 공정을 통하여 표제 화합물을 제조하였다.

벤치메이트(R)는 THF 80 ㎎/㎖ 중 표제 화합물의 원료 용액 1 ㎖(80 ㎎, 0.18 mmol, 1 eq)를 16 ㎜×100 ㎜ 배양 튜브로 전달하였다. 튜브를 옮겨 밸런스 상에 놓고 여기에 3-아미노-1-프로판올 24 ㎎(0.27 mmol)을 수동적으로 첨가하였다. TLC(실리카 겔, CH_2Cl_2 중 2 % MeOH, UV 및 I_2로 가시화)가 표제 화합물의 소실을 나타내어 진행 중인 모든 반응이 완결될 때까지 반응을 진행시켰다.

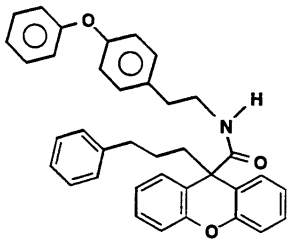
생성물을 실시예 22C와 유사한 방법으로 정제하여 표제 화합물 55 ㎎(수율 69 %)을 연한 오일로서 얻었다.

MS (전자분무, 양이온) = 402 (M+H).

<실시예 108-140>

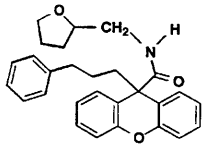
실시예 108 내지 140의 화합물은 실시예 107B의 화합물로부터 실시예 107C의 방법에 의해 제조할 수 있다.

<실시예 108>



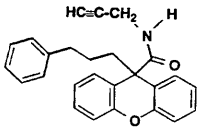
MS (CI, 양이온) 540 (M+H).

<실시예 109>



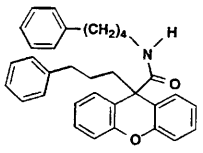
MS (CI, 양이온) 428 (M+H).

<실시예 110>



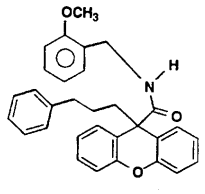
MS (CI, 양이온) 382 (M+H).

<실시예 111>



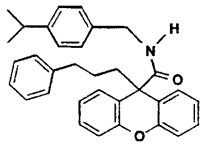
MS (CI, 양이온) 476 (M+H).

<실시예 112>



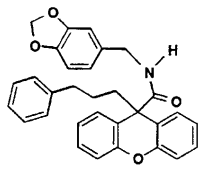
MS (CI, 양이온) 464 (M+H).

<실시예 113>



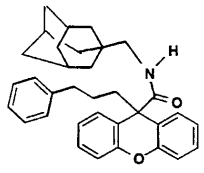
MS (CI, 양이온) 476 (M+H).

<실시예 114>



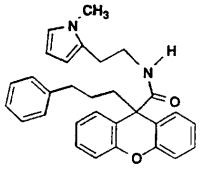
MS (전자분무, 양이온) 478 (M+H).

<실시예 115>



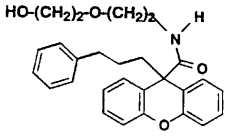
MS (전자분무, 양이온) 492 (M+H).

<실시예 116>



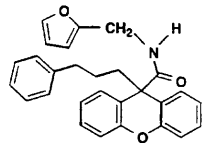
MS (전자분무, 양이온) 451 (M+H).

<실시예 117>



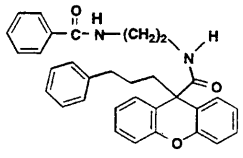
MS (전자분무, 양이온) 432 (M+H).

<실시예 118>



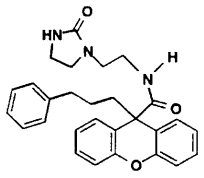
MS (전자분무, 양이온) 424 (M+H).

<실시예 119>



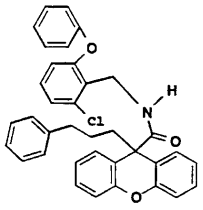
MS (전자분무, 양이온) 491 (M+H).

<실시예 120>



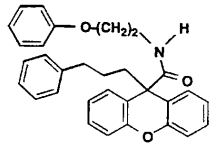
MS (전자분무, 양이온) 456 (M+H).

<실시예 121>



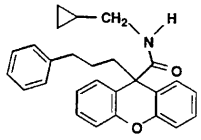
MS (전자분무, 양이온) 560 (M+H).

<실시예 122>



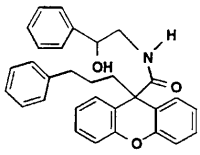
MS (전자분무, 양이온) 464 (M+H).

<실시예 123>



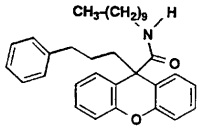
MS (전자분무, 양이온) 398 (M+H).

<실시예 124>



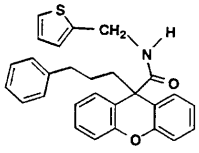
MS (전자분무, 양이온) 464 (M+H).

<실시예 125>



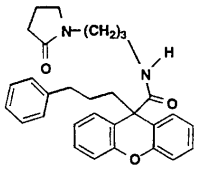
MS (전자분무, 양이온) 484 (M+H).

<실시예 126>



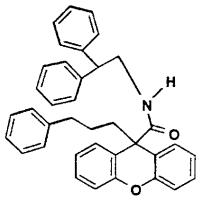
MS (전자분무, 양이온) 440 (M+H).

<실시예 127>



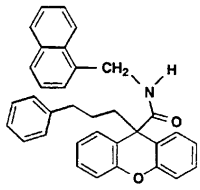
MS (전자분무, 양이온) 469 (M+H).

<실시예 128>



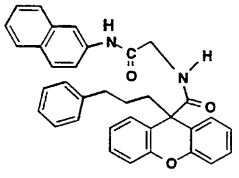
MS (전자분무, 양이온) 524 (M+H).

<실시예 129>



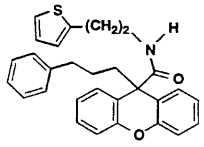
MS (전자분무, 양이온) 484 (M+H).

<실시예 130>



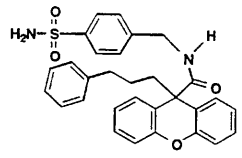
MS (전자분무, 양이온) 527 (M+H).

<실시예 131>



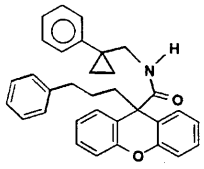
MS (전자분무, 양이온) 454 (M+H).

<실시예 132>



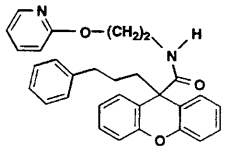
MS (전자분무, 양이온) 513 (M+H).

<실시예 133>



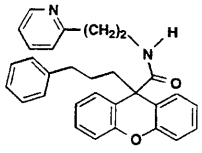
MS (전자분무, 양이온) 474 (M+H).

<실시예 134>



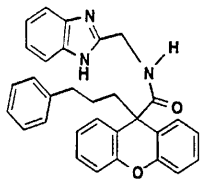
MS (전자분무, 양이온) 465 (M+H).

<실시예 135>



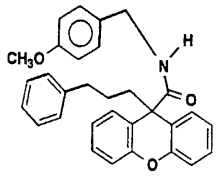
MS (전자분무, 양이온) 449 (M+H).

<실시예 136>



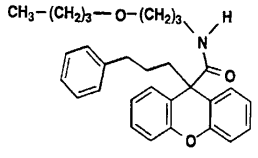
MS (전자분무, 양이온) 474 (M+H).

<실시예 137>



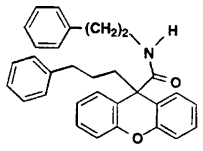
MS (전자분무, 양이온) 464 (M+H).

<실시예 138>



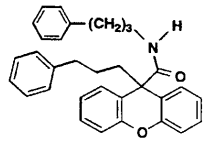
MS (전자분무, 양이온) 458 (M+H).

<실시예 139>



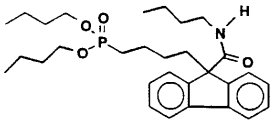
MS (전자분무, 양이온) 448 (M+H).

<실시예 140>

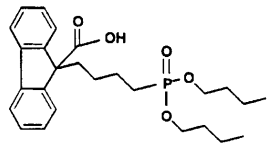


MS (전자분무, 양이온) 462 (M+H).

<실시예 141>

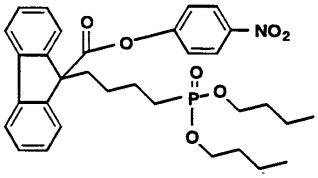


A.



-78 ℃의 THF 5 ㎖ 중 플루오렌-(9H)-9-카르복실산 0.45 g(2.18 mmol)의 현탁액에 헥산 중 n-부틸리튬 1.70 ㎖(4.20 mmol)를 내부 온도가 -40 ℃ 미만으로 유지되는 속도로 적가하였다. 얻어진 밝은 황색 용액을 -40 ℃에서 0.5시간 동안 교반시키고, 실시예 11B의 화합물 0.60 g(1.82 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고 6시간 교반시킨 후 혼합물을 테트라부틸암모늄 요오다이드 0.1 g(10 몰%)으로 처리하고 밤새 교반시켰다. 혼합물을 0.1 N HCl 25 ㎖(2.50 mmol) 및 에틸 아세테이트 50 ㎖로 희석하였다. 층들을 분리하고, 유기 분획물을 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켜 조 오일 1 g을 얻었다. 이 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 5 % MeOH:에틸 아세테이트로 용출)에 의해 정제하고 헥산/에틸 아세테이트/염화메틸렌으로 결정화하여 표제 화합물을 무색 고상물로서 얻었다. 융점 : 123-125 ℃.

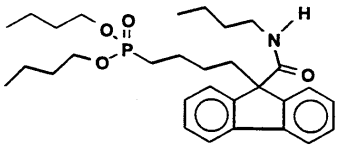
TLC 실리카 겔(3:7:1 아세톤/디클로로메탄/아세트산) R_f = 0.45.



B.

B 부분 화합물은 CH_2Cl_2 ㎖ 중 실시예 144A 화합물 7.59 g(16.5 mmol), 염화옥살릴 12.4 ㎖(24.9 mmol), 디메틸포름아미드 100 ㎕(촉매량), 4-디메틸아미노피리딘 101 ㎎(0.8 mmol), 트리에틸아민 2.01 g(19.8 mmol) 및 4-니트로페놀 6.91 g(49.6 mmol)을 사용하여 실시예 22B의 화합물에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 조 생성물을 실리카 겔 400 g 상에서 염화메틸렌 3 ℓ에 이어 염화메틸렌 중 2 % 메탄올로 용출시켜 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 실리카 겔 150 g 상에서 7:3 헥산:에틸 아세테이트 3 ℓ에 이어 6:4 헥산:에틸 아세테이트 3 ℓ로 용출시켜 플래시 크로마토그래피에 의해 더 정제하여 표제 화합물 6.29 g(73 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔(9:1 톨루엔:아세톤, UV, I_2로 가시화) R_f = 0.27.



C.

THF 1 ㎖ 중 B 부분 화합물 104 ㎎(0.18 mmol)의 용액을 n-부틸아민 20 ㎎(0.36 mmol)으로 16시간 동안 처리하였다. 생성물을 하기 설명된 절차에 의해 배라이언 SAX 음이온 교환 칼럼(흡착제 1 g, 염화물 형태)을 사용하여 고체상 추출에 의해 정제하였다.

1) 칼럼을 MeOH 중 300 mM KOH(aq) 10 ㎖로 콘디션닝하였다.

2) 칼럼을 MeOH 10 ㎖로 콘디셔닝하였다.

3) 칼럼을 CH_2Cl_2 10 ㎖로 콘디셔닝하였다.

4) 반응 혼합물을 SAX 칼럼 상에 놓고 용출액은 생성물 튜브에 수집하였다.

5) 칼럼을 THF 1 ㎖로 헹구고, 용출액은 생성물 튜브에 수집하였다.

6) 칼럼을 CH_2Cl_2 2 ㎖로 헹구고, 용출액은 생성물 튜브에 수집하였다.

이 과정 후 하기 설명된 절차에 의해 배라이언 SCX 양이온 교환 칼럼(흡착제 1 ㎎)을 사용하여 제2 고체상 추출을 실시하였다.

1) 칼럼을 CH_2Cl_2 10 ㎖로 콘디셔닝하였다.

2) 반응 혼합물을 SCX 칼럼 상에 놓고 용출액은 생성물 튜브(중량법에 쓰이는 용기)에 수집하였다.

3) 칼럼을 CH_2Cl_2 2 ㎖로 헹구고, 용출액은 생성물 튜브에 수집하였다.

생성물 용액 약 5 ㎖를 고속 진공기를 사용하여 14시간 동안 농축시켜 표제 화합물 59 ㎎(63 %)을 투명 오일로서 얻었다.

HPLC 순도 = 90 %; 체류 시간 = 13.0분.

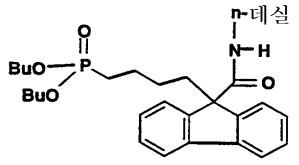
칼럼 : EM 리크롭쉬어(Lichropshere) C8 셀렉트(Select)-B 250 ㎜. 용매 A : 10 % 메탄올:90 % 물:0.2 % H_3PO_4. 용매 B : 90 % 메탄올:10 % 물:0.2 % H_3PO_4. 용출 : 30:70의 A:B로 10분에 걸쳐 선형 기울기 용리 후 100 % B로 10분 동안 이소크래틱.

MS (전자분무, + 이온) : m/z 598 (M+H).

<실시예 142-185>

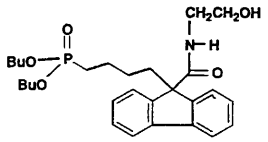
실시예 142 내지 175의 화합물은 실시예 141B의 화합물로부터 실시예 141C의 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어 출발 아민이 염일 경우, 아민은 THF와 수성 포화 중탄산나트륨 사이에 분배함으로써 또는 등몰량의 트리에틸아민을 첨가함으로써 유리시켰다. Bu는 n-부틸을 나타낸다.

<실시예 142>



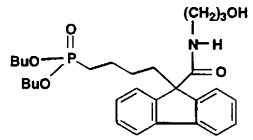
MS (ES, + 이온) m/z 598 (M+H).

<실시예 143>



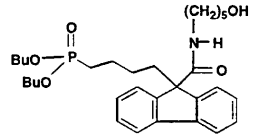
MS (ES, + 이온) 501 (M+H).

<실시예 144>



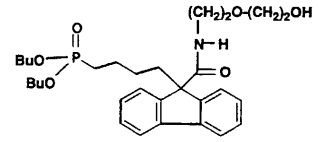
MS (ES, + 이온) 516 (M+H).

<실시예 145>



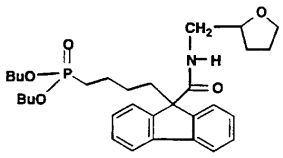
MS (ES, + 이온) 544 (M+H).

<실시예 146>



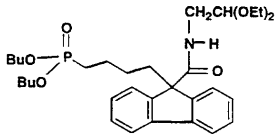
MS (ES, + 이온) 546 (M+H).

<실시예 147>



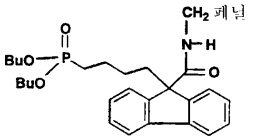
MS (ES, + 이온) 542 (M+H).

<실시예 148>



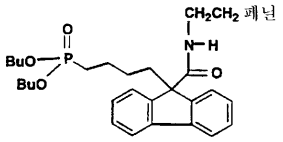
MS (ES, + 이온) 596 (M+Na).

<실시예 149>



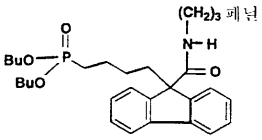
MS (ES, + 이온) 548 (M+H).

<실시예 150>



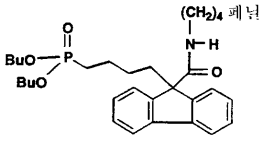
MS (ES, + 이온) 562 (M+H).

<실시예 151>



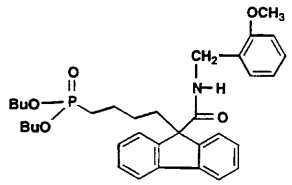
MS (ES, + 이온) 576 (M+H).

<실시예 152>



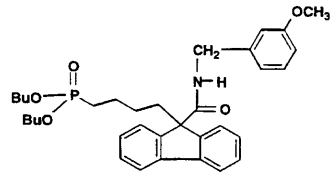
MS (ES, + 이온) 590 (M+H).

<실시예 153>



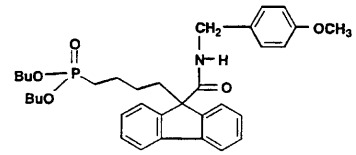
MS (ES, + 이온) 578 (M+H).

<실시예 154>



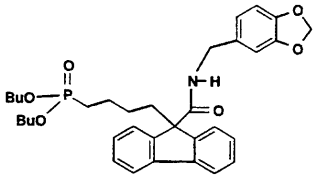
MS (ES, + 이온) 578 (M+H).

<실시예 155>



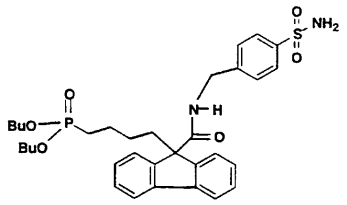
MS (ES, + 이온) 578 (M+H).

<실시예 156>



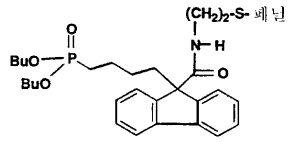
MS (ES, + 이온) 592 (M+H).

<실시예 157>



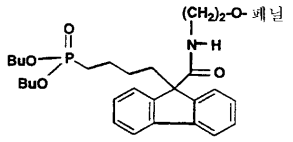
MS (ES, + 이온) 627 (M+H).

<실시예 158>



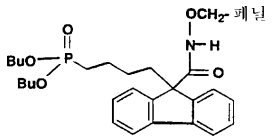
MS (ES, + 이온) 594 (M+H).

<실시예 159>



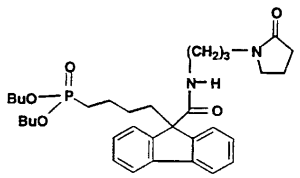
MS (ES, + 이온) 578 (M+H).

<실시예 160>



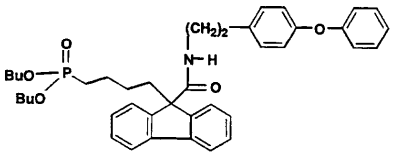
MS (ES, + 이온) 564 (M+H).

<실시예 161>



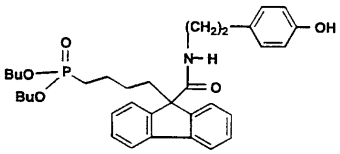
MS (ES, + 이온) 583 (M+H).

<실시예 162>



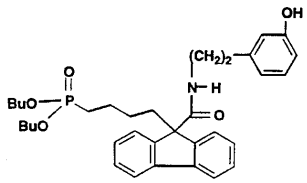
MS (ES, + 이온) 654 (M+H).

<실시예 163>



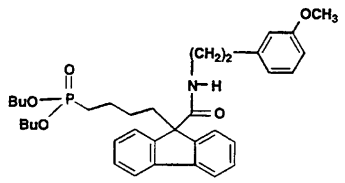
MS (ES, + 이온) 578 (M+H).

<실시예 164>



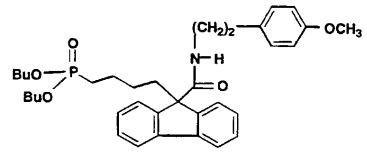
MS (ES, + 이온) 578 (M+H).

<실시예 165>



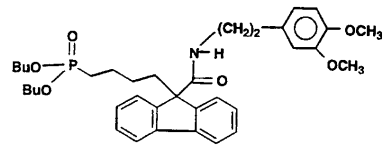
MS (ES, + 이온) 592 (M+H).

<실시예 166>



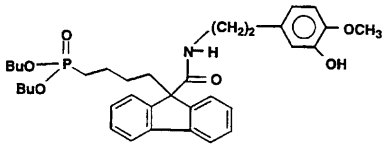
MS (ES, + 이온) 592 (M+H).

<실시예 167>



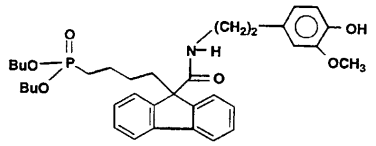
MS (ES, + 이온) 622 (M+H).

<실시예 168>



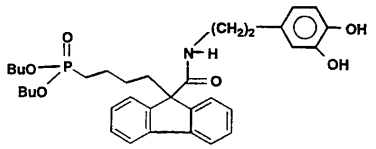
MS (ES, + 이온) 608 (M+H).

<실시예 169>



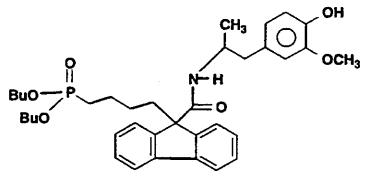
MS (ES, + 이온) 608 (M+H).

<실시예 170>



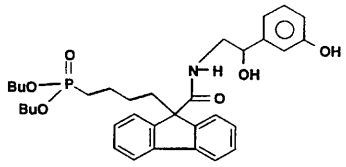
MS (ES, + 이온) 594 (M+H).

<실시예 171>



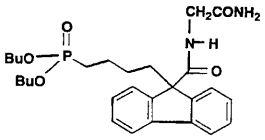
MS (ES, + 이온) 622 (M+H).

<실시예 172>



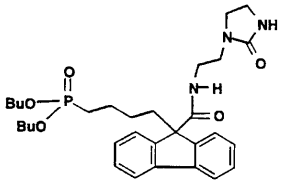
MS (ES, + 이온) 594 (M+H).

<실시예 173>



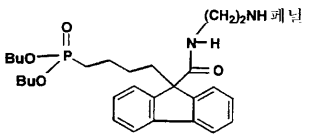
MS (ES, + 이온) 515 (M+H).

<실시예 174>



MS (ES, + 이온) 570 (M+H).

<실시예 175>



THF 1 ㎖ 중 실시예 141B의 화합물 104 ㎎(0.18 mmol)의 용액을 N-펜에틸아민디아민 22 ㎎(0.16 mmol, 0.9 eq)으로 48시간 동안 처리하였다. 생성물을 하기 설명된 절차에 의해 SCX 음이온 교환 칼럼(흡착제

1 g, 0.6 meq/g)을 사용하여 고체상 추출을 실시하였다.

1) 칼럼을 CH_2Cl_2 10 ㎖로 콘디셔닝하였다(0.25 ㎖/초).

2) 반응 혼합물을 SCX 칼럼 상에 놓았다(0.05 ㎖/초).

3) 칼럼을 메탄올 10 ㎖로 헹구었다.

4) 칼럼을 1M NH_3/메탄올 4 ㎖로 헹구고, 용출액은 생성물 튜브에 수집하였다.

5) 주사기를 메탄올 2 ㎖로 세척하였다.

이 과정 후 하기 설명된 절차에 의해 벤치메이트(R) 상에서 배라이언 SAX 양이온 교환 칼럼(흡착제 1 g, 0.7 meq/g)을 사용하여 제2 고체상 추출을 실시하였다.

1) 주사기를 메탄올 4 ㎖로 세척하였다.

2) 칼럼을 CH_2Cl_2 10 ㎖로 콘디셔닝하였다(0.25 ㎖/초).

3) SCX 칼럼으로부터의 생성물 용액을 SAX 칼럼 상에 놓고(0.05 ㎖/초), 용출액은 생성물 튜브(중량법에 쓰이는 용기)에 수집하였다.

4) 칼럼을 CH_2Cl_2 2 ㎖로 헹구고, 용출액은 생성물 튜브에 수집하였다.

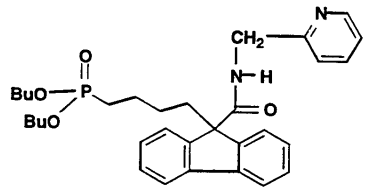
5) 주사기를 메탄올 4 ㎖로 세척하였다.

생성물 용액 약 5 ㎖를 고속 진공기를 사용하여 14시간 동안 농축시켜 표제 화합물 66 ㎎(72 %)을 황색 반고상물로서 얻었다.

MS (전자분무, + 이온) : m/z 577 (M+H).

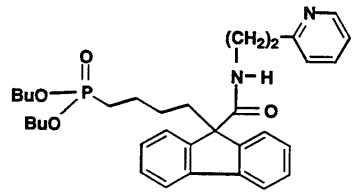
실시예 176 내지 185의 화합물은 실시예 141B의 화합물로부터 실시예 175의 방법에 의해 제조할 수 있다.

<실시예 176>



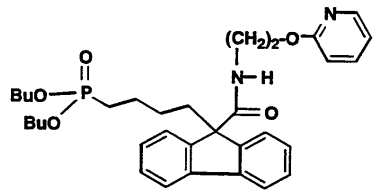
MS (ES, + 이온) 549 (M+H).

<실시예 177>



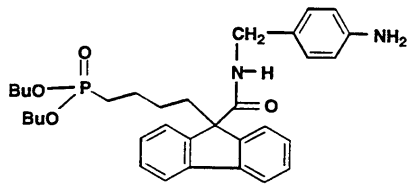
MS (ES, + 이온) 563 (M+H).

<실시예 178>



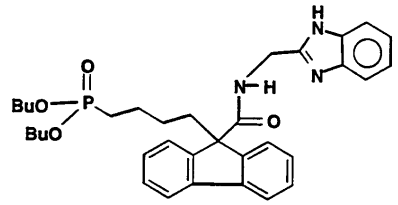
MS (ES, + 이온) 579 (M+H).

<실시예 179>



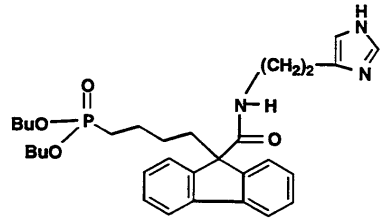
MS (ES, + 이온) 563 (M+H).

<실시예 180>



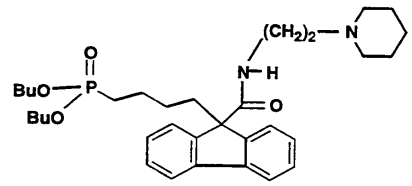
MS (ES, + 이온) 588 (M+H).

<실시예 181>



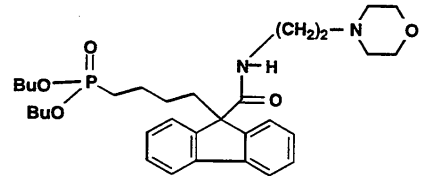
MS (ES, + 이온) 522 (M+H).

<실시예 182>



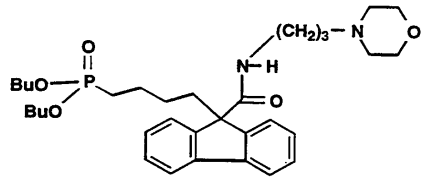
MS (ES, + 이온) 569 (M+H).

<실시예 183>



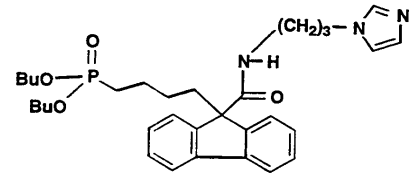
MS (ES, + 이온) 571 (M+H).

<실시예 184>



MS (ES, + 이온) 585 (M+H).

<실시예 185>



MS (ES, + 이온) 566 (M+H).

<실시예 186>

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

CH_2Cl_2 5 ㎖ 중 실시예 141A 화합물 0.90 g(2 mmol)의 용액을 디클로로메탄 중 염화옥살릴 1.5 ㎖(3.00 mmol) 및 DMF 2방울로 처리하였다. 0.5시간 후 혼합물을 감압하에 농축시켜 황색 오일을 얻었다. 오일을 테트라히드로푸란 10 ㎖로 희석하고, 0 ℃로 냉각시키고 2,2,2-트리플루오로에틸아민 0.39 g(4.00 mmol) 및 트리에틸아민 0.2 g(2.0 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 에틸 아세테이트 50 ㎖ 및 물 50 ㎖로 희석시켰다. 유기 분획물을 1N HCl 5 ㎖로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 황색 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 100 g 상에서 1:9 아세톤/디클로로메탄으로 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.69 g(전체 수율 59 %)을 투명 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (1:9 아세톤/디클로로메탄) R_f = 0.3. 질량 스펙트럼 (CI-NH_3, + 이온) m/e 540 (M+H).

$C_{28}H_{37}F_3NO_4P$ + 0.3 H_2O에 대한 원소 분석

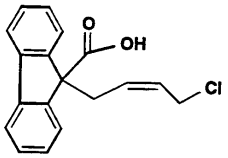
이론치 : C, 61.76; H, 6.95; N, 2.57; F, 10.47; P, 5.69.

실측치 : C, 61.71; H, 6.78; N, 2.62; F, 10.66; P, 5.47.

<실시예 186 - 별법>

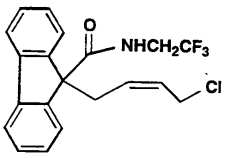
9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A.



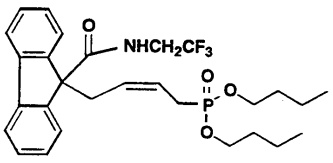
부틸리튬 8.4 ㎖(헥산 중 2.5M, 21 mmol)를 아르곤하 0 ℃에서 THF 50 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산 2.10 g(10 mmol)의 용액에 10분에 걸쳐 적가하였다. BuLi 제1 당량을 첨가하는 동안, 반응 혼합물은 백색 침전물로 탁하게 되었고, 제2 당량을 첨가한 후 황색으로 투명하게 되었다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 20분 동안 교반시킨 후 시스-1,4-디클로로-2-부텐 1.2 ㎖(11 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 첨가하는 동안 반응 혼합물은 색이 엷어졌고, 0 ℃에서 3시간 동안 교반시킨 후 1N HCl 50 ㎖에 붓고, CH_2Cl_2 50 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기층을 염수 30 ㎖로 세척한 후 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 증발시켜 결정질 고상물을 함유하는 황색 오일 3.5 g을 얻었다. 조 잔류물을 헥산 20 ㎖로 처리하였다. 상등액을 따라 버리고, 잔류물을 고진공하에 펌핑하여 표제 화합물 2.93 g을 갈색 고상물로 얻었다.

B.



실온에서 디클로로메탄 100 ㎖ 중의 A 부분 화합물 10.0 g(33.5 mmol)의 교반 용액에 디클로로메탄 중 2M 염화옥살릴 20.0 ㎖(40 mmol)에 이어 DMF 30 ㎕를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 용매를 증발시키고 반고상 잔류물을 0.5시간 동안 펌핑하였다(약 1 ㎜ 압력). 잔류물을 에테르 300 ㎖를 첨가하여 용해시키고 0 ℃로 냉각시켰다. 혼합물을 2,2,2-트리플루오로에틸아민 7.30 g(67 mmol)으로 처리하고 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 150 ㎖ 및 05M HCl 100 ㎖로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 250 g 상에서 1:9 에틸 아세테이트/헥산 800 ㎖에 이어 1:5 에틸 아세테이트/헥산 1 ℓ로 용출시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수 분획물을 합해 농축시켜 표제 화합물 9.25 g(73 %)을 백색 고상물로서 얻었다. 융점 : 87-89 ℃.

C.



B 부분 화합물 7.60 g(20 mmol) 및 트리부틸포스파이트 25 g(100 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 120 ℃로 가열하였다. 휘발물을 단경로 증류(0.2 ㎜Hg, 118 ℃)에 의해 제거하여 무색 오일 11.5 g을 얻었다. 오일을 실리카 겔 500 g 상에서 5:95 아세톤/디클로로메탄 1 ℓ에 이어 1:5 아세톤/디클로로메탄 1 ℓ로 용출시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수 분획물을 합해 표제 화합물 8.80 g(82 %)을 무색 오일로서 얻었고, 이는 점차 왁스상 고상물로 변하였다.

TLC 실리카 겔 (1:5 아세톤/디클로로메탄) R_f = 0.5.

D. 9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

에탄올 200 ㎖ 중 C 부분 화합물 8.50 g(15.8 mmol)의 현탁액을 수분 동안 40 ℃로 가온시켜 결정질 고상

물을 완전히 용해시켰다. 얻어진 무색 용액을 10 % Pd/탄소 0.5 g으로 처리하고, 반응 용기를 H_2 분위기하에(기구압) 놓았다. 반응 혼합물을 25시간 동안 교반시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과시켰다. 무색 여액을 셀라이트 패드를 통하여 여과시키고 농축시켜 표제 화합물 8.3 g(95 %)을 무색 오일로서 얻었다. 오일은 정치시키자 점차 백색 고상물로 변하였다. 융점 : 71-74 ℃.

TLC 실리카 겔 (1:5 아세톤/디클로로메탄) R_f = 0.5. MS (ES, + 이온) m/z 540 (M+H).

$C_{28}H_{37}F_3NO_4P$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 62.33; H, 6.91; F, 10.56; N, 2.60; P, 5.74.

실측치 : C, 62.36; H, 7.00; F, 10.63; N, 2.56; P, 5.86.

<실시예 187>

9-(2-프로페닐)-9H-플루오렌-9-카르복실산, 에틸 에스테르

실시예 93B의 화합물 275 ㎎(1.04 mmol)의 에탄올 7 ㎖의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후 -20 ℃에서 밤새 저장하였다. 가온시킨 후, 휘발물을 진공 중에서 제거하여 오일 300 ㎎을 얻었다. 잔류물을 5 % EtOAc:헥산으로 용출시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 3×9 ㎝)에 의해 정제하여 표제 화합물 211 ㎎(수율 73 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS (CI) : m/z 296 $(M+NH_4)^+$.

<실시예 188>

9-(4-시아노부틸)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

아르곤하 실온에서 DMSO 1 ㎖ 중 실시예 11C의 화합물 400 ㎎(0.92 mmol)의 용액에 시안화칼륨(KCN) 180 ㎎(2.77 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시키고, 이 때 반응 혼합물을 에테르로 희석시키고, 중아황산나트륨, $NaHCO_3$, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 증발시켰다. 고온 헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 225 ㎎(74 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 : 102-104 ℃. TLC 실리카 겔 (95:5 디클로로메탄/이소프로판올) R_f = 0.43. MS ($CI-NH_3$, + 이온) m/e 333 (M+H).

$C_{22}H_{24}N_2O_1$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 79.48; H, 7.28; N, 8.43.

실측치 : C, 79.17; H, 7.40; N, 8.34.

<실시예 189>

1-[9-(3-페닐프로필)-9H-플루오렌-9-일]-1-부타논

테트라히드로푸란 15 ㎖ 중 실시예 22B의 산 클로라이드 4 mmol의 용액을 아르곤 분위기하에서 -20 ℃로 냉각시키고, 무수 요오드화구리 50 ㎎을 첨가하였다. 에테르 2 ㎖(4 mmol) 중 n-프로필 마그네슘 클로라이드의 2M 용액을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20 ℃에서 2.5시간에 이어 0 ℃에서 30분 동안 교반시켰다. 반응을 염화암모늄 포화 용액으로 켄칭시키고 에틸 아세테이트 20 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 케톤을 머크 EM 실리카 칼럼 상에서 5 %의 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜 정제하여 표제 화합물 850 ㎎(64 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS (CI, + 이온) 355 (M+H).

$C_{26}H_{26}O$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 87.74; H, 7.41.

실측치 : C, 87.70; H, 7.45.

<실시예 190>

9-(3-페닐프로필)-α-프로필-9H-플루오렌-9-메탄올

메탄올 25 ㎖ 중 실시예 189 화합물 400 ㎎(1.13 mmol)의 용액을 아르곤 분위기하에서 0 ℃로 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨 93 ㎎(2.45 mmol)을 10분에 걸쳐 소량씩 첨가한 후 혼합물을 0 ℃에서 30분 이상 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.1N 염산으로 희석시켜 pH 4가 되게 하였다. 반응 혼합물을 물 30 ㎖로 희석시키고 에틸 아세테이트 20 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 물, 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 머크 EM 실리카 칼럼 상에서 10 %의 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜 정제하여 표제 화합물 345 ㎎(86 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS (CI, + 이온) 374 $(M+NH_4)$.

$C_{26}H_{28}O$ + 0.65 H_2O(FW 368.21)에 대한 원소 분석

이론치 : C, 84.79; H, 8.02.

실측치 : C, 84.83; H, 7.94.

<실시예 191>

4-히드록시-1-(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)부탄논

아르곤하 THF 10 ㎖ 중 실시예 59B 화합물 1.07 g(3.97 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 요오드화구리(I) 38 ㎎(0.20 mmol)을 첨가한 후 ClMg⌒OMgCl (문헌 Umio 등, J. Med. Chem. 1972, 15, 855와 유사하게 제조함) 14.5 ㎖(THF 중 0.3 M, 4.37 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 암적색이 나타났지만 교반하자 신속히 사라졌다. 불투명한 황색 반응 혼합물을 0 ℃에서 45분 동안 교반시킨 후 포화 NH_4Cl 10 ㎖를 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 물 10 ㎖로 희석시키고, EtOAc 30 ㎖씩으로 8회 추출하였다. 한데 합한 유기층들을 포화 NH_4Cl, 물 및 염수 각각 10 ㎖씩으로 세척한 후 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 증발시켜 황색 오일 1.3 g을 얻었고, 이를 50 % EtOAc/헥산이 충전된 실리카 겔 150 g 상에서 25 % EtOAc/헥산으로 용출시켜 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 885 ㎎(76 %)을 무색 오일로서 얻었다.

$C_{20}H_{22}O_2 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석

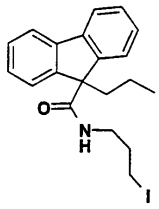
이론치 : C, 79.19; H, 7.64.

실측치 : C, 79.07; H, 7.32.

<실시예 192>

N-[3-(디부톡시포스피닐)프로필]-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A.



디클로로메탄 중 염화옥살릴의 용액 1 ㎖(2.0 mmol)를 디클로로메탄 10 ㎖ 중 실시예 59A 화합물 0.44 g(1.74 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 DMF 1 방울로 처리하고 0.5시간 동안 교반시키고 농축시켰다. 잔류물을 THF 10 ㎖로 희석시키고 -40 ℃로 냉각시키고, 1,3-프로판올아민 0.26 g(3.50 mmol)로 처리하고 3시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 물 20 ㎖ 및 에틸 아세테이트 50 ㎖로 희석시켰다. 유기 분획물을 물로 3회 추출하고 $MgSO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 조 알콜을 더 이상 특성화하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

아르곤하 실온에서 THF 10 ㎖ 중의 조 알콜 0.50 g(1.58 mmol), 트리페닐포스핀 0.46 g(1.74 mmol) 및 이미다졸 0.21 g(3.15 mmol)의 교반 용액에 THF 10 ㎖ 중 요오드 0.44 g(1.74 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 적가하였다. 첨가를 완료한 후 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고 에틸 아세테이트 100 ㎖로 희석시키고 Na_2SO_3의 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 100 g 상에서 15:85 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.42 g(64 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (1:3 에틸 아세테이트/헥산) R_f = 0.6.

질량 스펙트럼 (CI-NH_3, + 이온) m/e 420 (M+H).

B. N-[3-(디부톡시포스피닐)프로필]-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A 부분 화합물 0.35 g(0.83 mmol) 및 트리부틸포스파이트 1.2 ㎖(1.9 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 120 ℃로 가온시켰다. 혼합물을 단경로 증류(0.2 ㎜Hg, 110 ℃)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.34 g을 무색 오일로서 얻었다. 오일을 실리카 겔 50 g 상에서 1:9 이소프로판올/디클로로메탄으로 용출시켜 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.30 g(78 %)을 무색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (5:95 2-프로판올/디클로로메탄) R_f = 0.3.

질량 스펙트럼 (ES, + 이온) m/z 486 (M+H).

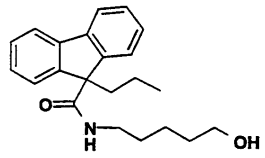
$C_{28}H_{40}NO_4P + 0.90\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 67.04; H, 8.39; N, 2.79.

실측치 : C, 67.09; H, 8.54; N, 2.72.

<실시예 193>

N-[5-(디부톡시포스피닐)펜틸-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



A.

N-(5-히드록시페닐)-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

디클로로메탄 중 염화옥살릴 용액 1 ㎖(2.0 mmol)를 디클로로메탄 10 ㎖ 중 실시예 59A 화합물 0.40 g(1.58 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 DMF 1 방울로 처리하고 0.5시간 동안 교반시키고 농축시켰다. 잔류물을 THF 10 ㎖로 희석시키고 -78 ℃로 냉각시키고, 1,5-펜탄올아민 0.41 g(4 mmol)으로 처리하고 3시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 물 20 ㎖ 및 에틸 아세테이트 50 ㎖로 희석시켰다. 유기 분획물을 물로 3회 추출하고 $MgSO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 100 g 상에서 1:1 에틸 아세테이트/헥산 500 ㎖에 이어 7:3 에틸 아세테이트/헥산 400 ㎖로 용출시켜 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.53 g(98 %)을 오일로서 얻었다. 얻어진 오일은 (4일 동안 정치시키자) 점차 백색 고상물로 고상화하였다. 융점 : 48-51 ℃.

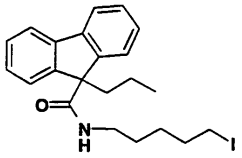
TLC 실리카 겔 (1:1 에틸 아세테이트/헥산) R_f = 0.3.

질량 스펙트럼 (CI, + 이온) m/z 338 (M+H).

$C_{22}H_{27}NO_2$ + 0.3 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 77.13; H, 8.11; N, 4.09.

실측치 : C, 77.10; H, 8.23; N, 4.00.



B.

아르곤하 실온에서 THF 10 ㎖ 중의 A 부분 화합물 0.50 g(1.50 mmol), 트리페닐포스핀 0.47 g(1.80 mmol) 및 이미다졸 0.20 g(3.00 mmol)의 교반 용액에 THF 10 ㎖ 중 요오드 0.46 g(1.8 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 적가하였다. 첨가를 완료한 후 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고 에틸 아세테이트 100 ㎖로 희석시키고 Na_2SO_3의 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 100 g 상에서 15:85 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.58 g(87 %)을 무색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (1:9 에틸 아세테이트/헥산) R_f = 0.3.

질량 스펙트럼 (CI-NH_3, + 이온) m/e 448 (M+H).

C. N-[5-(디부톡시포스피닐)펜틸]-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

B 부분 화합물 0.28 g(0.63 mmol) 및 트리부틸포스파이트 2 ㎖(8 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 120 ℃로 가온시켰다. 휘발물을 단경로 증류(0.2 ㎜Hg, 110 ℃)에 의해 제거하여 표제 화합물 0.30 g(88 %)을 무색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (5:95 2-프로판올/디클로로메탄) R_f = 0.3.

질량 스펙트럼 (ES, + 이온) m/z 536 (M+Na), 515 (M+H).

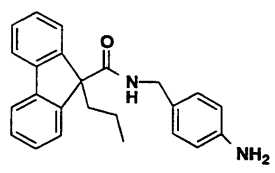
$C_{30}H_{44}NO_4P$ + 1.0 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 67.62; H, 8.73; N, 2.63; P, 5.81.

실측치 : C, 67.31; H, 8.33; N, 2.94; P, 6.05.

<실시예 194>

N-[[4-(1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]메틸]-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

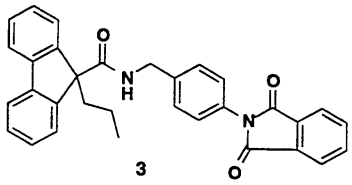


A.

-20 ℃에서 THF 10 ㎖ 중 실시예 59A 화합물 1.0 g(3.91 mmol) 및 트리에틸아민 0.6 ㎖(4.30 mmol)의 교반 용액에 이소부틸 클로로포르메이트 0.56 ㎖(4.30 mmol)를 적가하였다. -20 ℃에서 30분 동안 교반시킨 후 백색 침전물을 함유하는 반응 혼합물을 유리 원료의 깔때기를 통하여 여과하여 투명 용액을

얻었다. -20 ℃에서 THF 10 ㎖ 중 4-아미노벤질아민 0.49 ㎖(4.30 mmol)의 교반 용액에 혼합된 무수물 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -20 ℃에서 3시간 동안 교반시킨 후 실온으로 가온시켰다. 디클로로메탄 300 ㎖를 첨가하여 반응 혼합물을 희석시켰다. 얻어진 용액을 H_2O 50 ㎖씩으로 2회, 중탄산나트륨 포화 수용액 50 ㎖씩으로 2회, 염수 50 ㎖씩으로 2회 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하여 표제 화합물 1.2 g(85 %)을 고상물로서 얻었다. (이소프로판올/헥산으로부터 재결정함. 융점 : 96-99 ℃.)

B.



3

A 부분 화합물 500 ㎎(1.39 mmol) 및 프탈산 무수물 206 ㎎(1.39 mmol)의 혼합물을 150 ℃에서 30분 동안 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 메탄올 5 ㎖로 처리하고, 고상물을 여과하고 진공하에 건조시켜 표제 화합물 440 ㎎(65 %)을 황색 고상물로서 얻었다.

C. N-[[4-(1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]메틸]-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

0 ℃에서 THF/MeOH(1:1) 8 ㎖ 중 B 부분 화합물 420 ㎎(0.86 mmol)의 교반 용액에 수소화붕소나트륨 33 ㎎(0.86 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반시킨 후 실온으로 가온시켰다. 교반을 2시간 동안 계속하였다. 반응 pH가 5가 될 때까지 반응을 아세트산으로 켄칭시켰다. 디클로로메탄 150 ㎖를 첨가하여 반응 혼합물을 희석시키고, 용액을 포화 중탄산나트륨 30 ㎖씩으로 2회, H_2O 30 ㎖씩으로 2회, 염수 30 ㎖씩으로 2회 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 증발시켜 황색 고상물을 얻었다. 잔류물을 실온에서 트리플루오로아세트산 4 ㎖에 용해시켰다. 트리에틸실란 0.42 ㎖(2.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시킨 후 증발 건조시켰다. 잔류물을 메탄올 2 ㎖로 처리하고 여과시키고 건조시켜 표제 화합물 260 ㎎(64 %)을 백색 분말로서 얻었다. 융점 : 238-240 ℃.

$C_{32}H_{28}N_2O_2 \cdot 0.4H_2O$에 대한 원소 분석

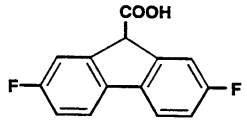
이론치 : C, 80.11; H, 6.05; N, 5.84.

실측치 : C, 79.96; H, 5.84; N, 5.85.

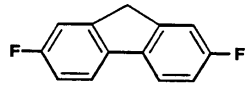
<실시예 195>

(E)-9-[4-(디부톡시포스피닐)-2-부테닐]-2,7-디플루오로-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A.



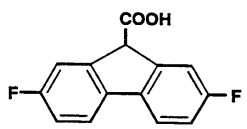
A(1).



아르곤하 -10 ℃에서 2,7-디아미노플루오렌 7.17 g(0.036 mmol)의 THF 25 ㎖ 현탁액에 수성 HBF_4 71 ㎖(1.13 mol, 48-50 %)를 첨가하였다. 첨가 말기 부근에서는 고상물 형성으로 인하여 교반이 어려워졌지만, 산 첨가가 완료된 후 대부분의 고상물은 용액이 되었다. 아질산나트륨 7.1 g(11 ㎖ 중, 0.103 mol)의 포화 수용액을 첨가하고 1.5시간 후 혼합물을 여과하고 5 % 수성 HBF_4, MeOH에 이어 에테르로 세척하고, 수집된 고상물을 필터 플라스크 상에서 짧게 건조시켰다. 얻어진 갈색 고상물 9.7 g을 후속 단계에 사용하였다.

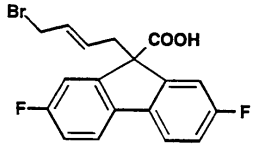
상기 고상물을 크실렌 100 ㎖에 현탁시키고 2시간 동안 110 ℃로 가열하여 가스 발생이 관찰되었으며, 이후 추가 2시간 동안 환류시켰다. 용액을 반응 플라스크 중의 흑색 타르로부터 따라 버리고, 휘발물을 고진공하에 제거하여 암갈색 고상물 7.5 g을 얻었다. 고상물을 고온 EtOH로부터 결정화하여 표제 화합물 1.4 g을 무색 고상물로서 얻었다. 흑색 타르의 에테르 세척액을 모액과 합쳐 진공중에서 농축시켰다. 유상 고상 잔류물 4.3 g을 헥산에 이어 2.5 % EtOAc:헥산으로 용출시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 9×16 ㎝)에 의해 정제하여 표제 화합물 2.44 g(전체 3.84 g, 수율 52 %)을 무색 고상물로서 얻었다.

A(2).



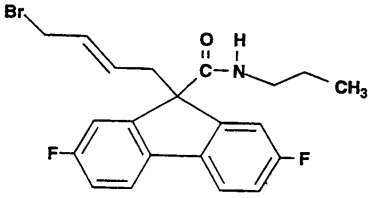
아르곤하 -5 ℃(얼음/염수 조)에서 A(1) 부분 화합물 1.38 g(6.82 mmol)의 THF 15 ㎖ 용액에 n-BuLi 3.4 ㎖(8.50 mmol, 헥산 중 2.5M)를 적가하였다. 1.15시간 후 분쇄된 고상물 CO_2 과량에 이어 Et_2O 약 5 ㎖를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반시켰다. 갈색 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고 2N

HCl로 켄칭시키고, 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 한데 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 중에서 증발시켜 조 표제 화합물 1.64 g(회수율 98 %, ^1H NMR로 관찰하여 A(1) 화합물로 오염됨)을 다음 반응에 적합한 무색 고상물로서 얻었다. 헥산으로 처리하여 미반응 출발 물질 화합물 A(1)을 제거할 수 있다.



B.

THF 5 ㎖ 중 A 부분 2,7-디플루오로플루오렌-9-카르복실산 500 ㎎(2.05 mmol)의 용액을 아르곤 분위기하에서 -30 ℃로 냉각시키고, 헥산 중 n-부틸 리튬의 2.5M 용액 2 당량(1.64 ㎖, 4.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -30 ℃에서 5분 동안 교반시킨 후 THF 4 ㎖ 중 1,4-디브로모-2-부텐 2.14 g(10 mmol)의 냉각(-30 ℃) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -30 ℃에서 30분 동안 교반시킨 후 1N HCl로 켄칭시키고 에틸 아세테이트 10 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 표제 물질을 머크 EM 실리카 칼럼 상에서 5 % 이소프로판올/디클로로메탄으로 용출시켜 정제함으로써 무색 고상물 480 ㎎(62 %)을 얻었다. 융점 : 142-146 ℃. (질량 스펙트럼 M+H = 380).



C.

B 부분 카르복실산 476 ㎎(1 mmol)을 디클로로메탄 12 ㎖에 용해시키고, DMF 50 ㎕를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 분위기하에 0 ℃로 냉각시키고, 염화옥살릴 178 ㎎(1.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도로 가온시키고 2.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로부터 수회 증발시켜 조 산 클로라이드를 연황색 고상물로서 얻었다.

산 클로라이드를 THF 8 ㎖에 용해시키고 아르곤 분위기하에서 0 ℃로 냉각시켰다. 트리에틸아민 152 ㎎(1.5 mmol)에 이어 n-프로필 아민 77 ㎎(1.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물에 포화 중탄산나트륨을 첨가하여 켄칭하고 디클로로메탄 20 ㎖씩으로 4회 추출하였다. 조 생성물을 머크 EM 실리카 칼럼 상에서 5 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜 정제함으로써 표제 화합물 420 ㎎(80 %)을 연황색 오일로서 얻었다. (질량 스펙트럼, M+H = 421).

D. (E)-9-[4-(디부톡시포스피닐)-2-부테닐]-2,7-디플루오로-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

트리부틸 포스파이트 1.8 ㎖ 중 C 부분 화합물 400 ㎎(0.95 mmol)의 용액을 90 ℃에서 밤새 가열하였다. 과량의 트리부틸 포스파이트를 100 ℃에서 진공하에 제거하고 유상 잔류물을 머크 EM 실리카 칼럼 상에서 3 % 이소프로판올/디클로로메탄으로 용출시켜 정제함으로써 표제 화합물 353 ㎎(70 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS (CI, + 이온) 534 (M+H).

$C_{29}H_{38}NF_2PO_4$ + 0.3 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 64.61; H, 7.22; N, 2.60.

실측치 : C, 64.69; H, 7.50; N, 2.52.

<실시예 196>

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-2,7-디플루오로-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

탄소 상의 10 % 팔라듐 50 ㎎을 함유하는 실시예 195 화합물 260 ㎎(0.49 mmol)의 에탄올 용액을 수소 분위기하에서(기구) 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.2 ㎛ 나일론 필터를 통하여 여과시켜 촉매를 제거하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물 235 ㎎(90 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS (CI, + 이온) 536 (M+H).

$C_{29}H_{40}NF_2PO_4$ + 0.5 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 64.73; H, 7.54; N, 2.60.

실측치 : C, 67.78; H, 7.50; N, 2.55.

<실시예 197>

9-[4-(디에톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

실시예 11C 화합물 400 ㎎(0.92 mmol)에 트리에틸 포스파이트(순수) 475 ㎕(2.77 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 120 ℃로 가열시키고 벌브 대 벌브(bulb to bulb) 증류시켜(5 ㎜, 100 ℃) 저비점

불순물을 제거하여 황색 오일을 얻었다. 실리카 겔 50 g 상에서 97:3 디클로로메탄/이소프로판올로 용출시켜 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 300 ㎎(75 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (95:5 디클로로메탄/이소프로판올) R_f = 0.38.

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 444 (M+H).

$C_{25}H_{34}NO_4P$ + 0.75몰 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 65.20; H, 7.85; N, 3.04; P, 6.73.

실측치 : C, 65.30; H, 7.57; N, 2.94; P, 6.53.

<실시예 198>

9-[4-(디페닐포스피닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

실시예 11C 화합물 400 ㎎(0.92 mmol)에 에틸디페닐 포스파이트(순수, Aldrich) 600 ㎕(2.77 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 120 ℃로 가열시켰다. 실리카 겔 100 g 상에서 97:3 디클로로메탄/이소프로판올로 용출시켜 플래시 크로마토그래피하여 백색 고상물을 얻었고, 이를 물로 처리한 고온 메탄올로부터 결정화시킴으로써 더 정제하여 표제 화합물 100 ㎎(22 %)을 백색 고상물로서 얻었다. 융점 : 163-165 ℃.

TLC 실리카 겔 (95:5 디클로로메탄/이소프로판올) R_f = 0.34.

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 508 (M+H).

$C_{33}H_{34}NO_2P$에 대한 원소 분석

이론치 : C, 78.08; H, 6.75; N, 2.76; P, 6.10.

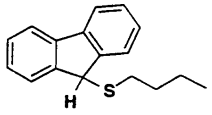
실측치 : C, 77.75; H, 6.76; N, 2.73; P, 5.97.

^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$)은 제시된 화합물과 일치하였다.

<실시예 199>

[4-[9-(부틸티오)-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산, 디부틸 에스테르

A.



-20 ℃에서 디클로로메탄 10 ㎖ 중 9-아세톡시-(9H)-플루오렌 1.00 g(4.46 mmol) 및 부탄티올 0.34 g(3.79 mmol)의 용액을 삼불화붕소 에테레이트 0.59 g(4.17 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 -20 ℃에서 1시간 동안 교반시키고 실온으로 가온시켰다. 18시간 동안 교반시킨 후 플라스크 내용물을 실리카 겔 100 g 상에서 헥산에 이어 1:9 디클로로메탄/헥산으로 용출시켜 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.76 g(98 %)을 무색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (1:9 디클로로메탄/헥산) R_f = 0.5.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 145.1, 140.6, 127.8, 127.4, 125.4, 119.7, 48.8, 31.1, 27.4, 21.8, 13.5 ppm.

B. [4-[9-(부틸티오)-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산, 디부틸 에스테르

-78 ℃에서 THF 10 ㎖ 중 A 부분 화합물 0.76 g(2.99 mmol)의 용액을 헥산 중 n-부틸리튬 1.64 ㎖(4.9 mmol)에 이어 실시예11B 브로마이드 1.15 g(3.50 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반시키고 18시간 동안 실온으로 가온시켰다. 플라스크 내용물을 NH_4Cl 수용액 30 ㎖ 및 에틸 아세테이트 30 ㎖로 희석시켰다. 유기 분획물을 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 50 g 상에서 2:98 아세톤/디클로로메탄 500 ㎖에 이어 5:95 아세톤 디클로로메탄으로 용출시켜 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.90 g(66 %)을 무색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (5:95 아세톤/디클로로메탄) R_f = 0.6.

질량 스펙트럼 (ES, + 이온) m/e 520 ($M+NH_4$), 503 (M+H).

$C_{29}H_{43}O_3PS$ + 1.35 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 66.10; H, 8.74; P, 5.88; S, 6.08.

실측치 : C, 65.72; H, 8.29; P, 5.99; S, 5.71.

<실시예 200>

[4-[9-(부틸술포닐)-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산, 디부틸 에스테르

0 ℃에서 디클로로메탄 5 ㎖ 중 실시예 199B 화합물 0.35 g(0.69 mmol)의 현탁액에 3-클로로퍼옥시벤조산(m-CPBA) 0.52 g(50 중량% = 약 0.152 mmol)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 0.1 M KOH 20 ㎖ 및 에테르 30 ㎖로 희석시켰다. 유기 분획물을 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 50 g 상에서 1:9의 아세톤/디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.32 g(86 %)을 무색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (1:9 아세톤/디클로로메탄) R_f = 0.5.

질량 스펙트럼 (CI-NH_3, + 이온) m/e 535 (M+H), 413 (M+H-$C_4H_9SO_2$).

$C_{29}H_{43}O_5SP$ + 0.3 H_2O에 대한 원소 분석

이론치 : C, 64.40; H, 8.14; P, 5.73; S, 5.93.

실측치 : C, 64.38; H, 7.94; P, 5.63; S, 5.52.

<실시예 201>

[4-[9-(부틸술피닐)-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산, 디부틸 에스테르

0 ℃에서 디클로로메탄 5 ㎖ 중 실시예 199B의 술파이드 0.40 g(0.80 mmol)의 현탁액에 3-클로로퍼옥시벤조산 0.34 g(50 중량% = 약 0.80 mmol)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반시키고 0.1 M KOH 10 ㎖ 및 에테르 30 ㎖로 희석하였다. 유기 분획물을 건조시키고(Na_2SO_4) 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 50 g 상에서 2:8 아세톤/디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.25 g(60 %)을 무색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (1:4 아세톤/디클로로메탄) R_f = 0.3.

질량 스펙트럼 (ES, + 이온) m/e 1054 (2M+H), 519 (M+H).

$C_{29}H_{43}O_4SP$ + 0.85 H_2O에 대한 원소 분석

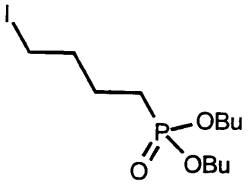
이론치: C, 65.23; H, 8.44; P, 5.80; S, 6.00.

실측치: C, 65.23; H, 8.30; P, 5.99; S, 5.71.

<실시예 202>

5-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-5H-인데노[1,2-b]피리딘-5-카르복스아미드

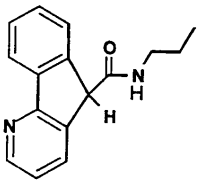
A.



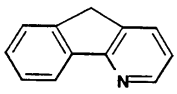
디부틸 포스파이트 4 g(0.021 몰)의 THF 10 ㎖의 용액에 소듐 헥사메틸디실라잔 21 ㎖(THF 중 1 M)를 아르곤 하에 0 ℃에서 적가하자마자 반응 혼합물은 황색이 되었다. 20분 후, 1,4-디요오도부탄 6.58 g(0.021 mol)을 첨가하고 반응물을 0 ℃에서 1.15시간 동안 및 5 ℃에서 밤새 유지시켰다. 반응물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하고 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 오일 8 g을 얻었다. 잔류물을 CH_2Cl_2에 이어 10 % EtOAc:CH_2Cl_2로 용출하며 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 5 x 15 ㎝)로 정제하여 표제 화합물 1.9 g(수율 24 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS: (CI, $M+H^+$): m/z 377.

B.



B(1).



히드라진 하이드레이트 4 ㎖ 중 4-아자-9-플루오레논 4 g(0.022 몰) 및 디에틸렌 글리콜 40 ㎖의 현탁액을 아르곤 하에서 1시간 동안 105-110 ℃로 가열한 후, 얻어진 오렌지색 현탁액을 1.5시간 동안 200 ℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 후, H_2O에 부었다. 수성층을 EtOAc로 2회 추출하고 한데 합한 유기물을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 무색 고상물 3.8 g을 얻었다. 잔류물을 고온 헥산으로부터 접종에 의해 결정화하여 표제 화합물 2.91 g(수율 76 %, 4 % 디에틸렌 글리콜로 오염됨)을 무색

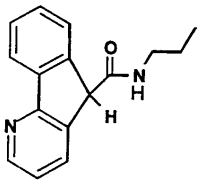
고상물(융점 91-93 ℃)로서 얻었다.

MS: (CI, $M+H^+$): m/z 168.

$C_{12}H_9NO \cdot 0.07\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 85.56; H, 5.47; N, 8.31.

실측치: C, 85.56; H, 5.39; N, 8.31.



B(2).

B(1) 부분의 화합물 405 ㎎(2.42 mmol) 및 프로필 이소시아네이트 227 ㎎(2.67 mmol)의 THF 7 ㎖의 용액에 소듐 헥사메틸디실라잔 3 ㎖(THF 중 1 M)를 아르곤 하에 -10 ℃에서 적가하자마자 반응 혼합물은 적색이 되었다. 15분 및 35분 후, 보다 많은 프로필 이소시아네이트 200 ㎎에 이어 136 ㎎(3.95 mmol)을 첨가하였다. 이소시아네이트를 세 번째로 첨가하자마자 반응 용액은 녹색이 되었고, 반응물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc로 2회 추출하고 한데 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 유상 고상물 1 g을 얻었다. 잔류물을 유사한 반응물[B(1) 부분의 화합물 0.55 mmol로부터]과 합하고 30 35, 40에 이어 50 % EtOAc:CH_2Cl_2로 용출하며 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 5 x 9.5 ㎝)로 정제하여 표제 화합물 287 ㎎(수율 39 %)을 무색 고상물(융점 171-172 ℃)로서 얻었다.

MS: (전자분무, $M+H^+$): m/z 253.

C. 5-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-5H-인데노[1,2-b]피리딘-5-카르복스아미드

B 부분의 화합물 200 ㎎(0.793 mmol)의 THF 3 ㎖(탈기됨)의 현탁액에 n-BuLi 0.7 ㎖(헥산 중 2.5 M)를 아르곤 하에 0 ℃에서 적가하였는데 모든 염기를 첨가한 후에 용액으로부터 적색 고상물이 침전되었다. 10분 후, A 부분의 화합물 325 ㎎(0.864 mmol)을 첨가하고 반응물을 2시간 동안 추가로 교반시켰다. 갈색 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하고 수성층을 EtOAc로 2회 추출하고 한데 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 갈색 오일 400 ㎎을 얻었다. 잔류물을 27 % 및 35 % CH_3CN:CH_2Cl_2에 이어 4 % 및 10 % iPrOH:CH_2Cl_2로 용출하며 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 5 x 9.5 ㎝)로 정제하여 표제 화합물 184.5 ㎎(수율 46 %)을 무색 고상물(융점 93.5-96 ℃)로서 얻었다.

MS: (CI, $M+H^+$): m/z 501.

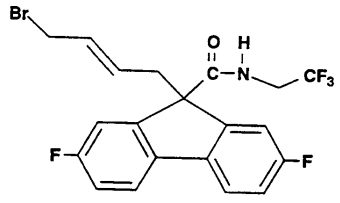
$C_{26}H_{41}N_2O_4P$에 대한 원소 분석

이론치: C, 67.18; H, 8.25; N, 5.60; P, 6.19.

실측치: C, 67.24; H, 8.28; N, 5.61; P, 5.83.

<실시예 203>

(E)-9-[4-(디부톡시포스피닐)-2-부테닐]-2,7-디플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



A.

실시예 195B의 카르복실산 465 ㎎(1.23 mmol)을 디클로로메탄 10 ㎖에 용해하고 DMF 50 ㎕를 첨가하였다. 아르곤 분위기 하에서 혼합물을 0 ℃로 냉각하고 염화옥살릴 165 ㎎(1.3 mmol)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도로 가온시키고 2.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로부터 여러 번 증발시켜 조 산 클로라이드를 연황색 고상물로서 수득하였다.

산 클로라이드를 THF 5 ㎖에 용해하고 아르곤 분위기 하에서 0 ℃로 냉각하였다. 트리에틸아민 142 ㎎(1.4 mmol)에 이어 2,2,2-트리플루오로에틸아민 139 ㎎(1.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 켄칭하고 에틸 아세테이트 20 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 조 생성물을 10 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하며 머크 EM 실리카 칼럼 상에서 정제하여 표제 화합물 230 ㎎(38 %)을 연황색 고상물로서 수득하였다 (질량 스펙트럼, M+H = 461).

B. (E)-9-[4-(디부톡시포스피닐)-2-부테닐]-2,7-디플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

트리부틸 포스파이트 3 ㎖ 중 A 부분의 화합물 230 ㎎(0.5 mmol)의 용액을 밤새 110 ℃에서 가열하였다. 과량의 트리부틸 포스파이트를 진공 하에 100 ℃에서 제거하고 유상 잔류물을 3 % 이소프로판올/디클로로메탄으로 용출하며 머크 EM 실리카 칼럼 상에서 정제하여 표제 화합물 186 ㎎(68 %)을 무색 고상물(융점 142-144 ℃)로서 수득하였다.

MS (CI, + 이온) 574 (M+H).

$C_{28}H_{33}NF_5PO_4$ + 0.3 H_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 58.63; H, 5.80; N, 2.44; F, 16.56; P, 5.40.

실측치: C, 58.91; H, 5.88; N, 2.47; F, 16.24; P, 5.50.

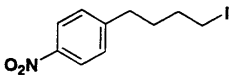
<실시예 204>

9-[4-[4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A. 9-[4-(4-아미노페닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A(1). 9-[4-(4-니트로페닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A(1)a.



THF 5 ㎖ 중 요오드 1.40 g(5.5 mmol)의 용액을 아르곤 하에 실온에서 THF 10 ㎖ 중 4-(4-니트로페닐)-1-부탄올 975 ㎎(5 mmol), 트리페닐포스핀 1.44 g(5.5 mmol) 및 이미다졸 749 ㎎(11 mmol)의 용액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 진한 오렌지색 용액을 실온에서 15분 동안 교반시키고 헥산 50 ㎖로 희석한 후, 10 % 중아황산나트륨, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수 각 20 ㎖씩으로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하였다. 여액에 실리카 겔 4 g을 첨가하고 혼합물을 진공에서 농축하여 황색 분말을 얻었고, 이를 25 % CH_2Cl_2/헥산으로 용출하며 실리카 겔 120 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.33 g(87 %)을 연황색 결정질 고상물(융점 44-45 ℃)로서 얻었다.

A(1)b. 9-[4-(4-니트로페닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

부틸리튬 1.8 ㎖(헥산 중 2.5 M, 4.4 mmol)를 THF 10 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산(Aldrich Chemical Co. 제품) 420 ㎎(2.0 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0 ℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가하는 동안 반응물은 투명 용액에서 백색 현탁액으로 변한 후 황색 용액이 되었다. 반응물을 0 ℃에서 20분 동안 교반시키고 THF 4 ㎖ 중 A(1) 부분의 요오다이드 671 ㎎(2.2 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1.5시간 동안 교반시키고 실온으로 가온시킨 후, 실온에서 3.5시간 동안 교반시켰다. 반응물을 1 N HCl에 의해 pH < 2으로 켄칭하고 물 10 ㎖로 희석한 후, EtOAc 20 ㎖씩으로 2회 추출하였다. 한데 합한 유기층을 물 및 염수 각각 10 ㎖씩으로 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 잔류물을 얻었고, 이를 톨루엔 10 ㎖와 공비하여 진한색 발포체 870 ㎎을 얻었다.

아르곤 하에 실온에서 CH_2Cl_2 6 ㎖ 중 DMF 3방울을 함유하는, 상기 제조된 조 산 용액에 염화옥살릴 1.5 ㎖(CH_2Cl_2 중 2.0 M, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 버블링시킨 후, 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 반응물을 진공에서 농축하여 진한색 오일을 얻었고, 이를 CH_2Cl_2 5 ㎖로 희석하고 아르곤 하에서 0 ℃로 냉각하였다. 프로필아민 493 ㎕(6.0 mmol)를 2분에 걸쳐 적가하고 반응물을 0 ℃에서 15분 동안 교반시켰다. 반응물을 EtOAc 30 ㎖ 및 물 10 ㎖ 사이에 분배하였다. 유기층을 1 N HCl 5 ㎖씩으로 2회 및 염수 5 ㎖로 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 갈색 오일 974 ㎎을 얻었고, 이를 최소량의 CH_2Cl_2에 용해시키고 20 % EtOAc/헥산으로 용출하며 실리카 겔 75 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 705 ㎎(82 %)을 황색 왁스 고상물로서 얻었다.

융점 109-110 ℃.

$C_{27}H_{28}N_2O_3$에 대한 원소 분석

이론치: C, 75.68; H, 6.59; N, 6.54.

실측치: C, 75.70; H, 6.58; N, 6.57.

A(2). 9-[4-(4-아미노페닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

EtOAc 5 ㎖ 중 A(1) 부분의 화합물 628 ㎎(1.47 mmol) 및 탄소 상의 10 % 팔라듐 74 ㎎(0.07 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 수소화시키고(기구) EtOAc에 의해 셀라이트를 통해 여과한 후, 진공에서 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 고진공 하에서 펌핑하여 표제 화합물 588 ㎎(100 %)을 황색 고무로서 얻었다.

MS (CI, + 이온) m/z 399 (M+H).

$C_{27}H_{30}N_2O \cdot 0.3\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 80.28; H, 7.64; N, 6.93.

실측치: C, 80.37; H, 7.53; N, 7.34.

B. 9-[4-[4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아

미드

A 부분의 화합물 342 ㎎(0.859 mmol) 및 프탈산 무수물 127 ㎎(0.859 mmol)의 혼합물을 순수 140 ℃에서 가열하였다. 반응물을 10분 동안 버블링시킨(물의 발생) 후, 반응물을 15분 동안 추가로 교반시켰다. 반응물을 RT로 냉각하고 얻어진 유리 모양의 고상물을 최소량의 CH_2Cl_2에 용해하고 35 % EtOAc/헥산으로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 380 ㎎(84%)을 황색 오일로서 얻었다.

MS (CI, + 이온) m/z 529 (M+H).

$C_{35}H_{32}N_2O_3 \cdot 0.2\ CH_2Cl_2$에 대한 원소 분석

이론치: C, 77.48; H, 5.99; N, 5.13.

실측치: C, 77.18; H, 6.20; N, 4.87.

<실시예 205>

9-[4-[4-[[(2-페녹시페닐)카르보닐]아미노]페닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

CH_2Cl_2 1.5 ㎖ 중 2-페녹시벤조산(Aldrich Chemical Co.) 111 ㎎(0.518 mmol) 및 DMF 2방울의 용액에 염화옥살릴 389 ㎕(CH_2Cl_2 중 2.0 M, 0.777 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 버블링시킨 후, 아르곤 하에 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 반응물을 진공에서 농축하고 얻어진 잔류물을 CH_2Cl_2 1.5 ㎖에 용해시키고 아르곤 하에 0 ℃에서 CH_2Cl_2 1.5 ㎖ 중 실시예 204A의 화합물 172 ㎎(0.432 mmol) 및 트리에틸아민 90 ㎕(0.648 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 10분 동안 교반시키고 CH_2Cl_2 20 ㎖로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 5 ㎖ 및 염수 5 ㎖로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 증발시켜 황색 오일을 얻었고, 이를 최소량의 CH_2Cl_2에 용해시키고 30 % EtOAc/헥산으로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 211 ㎎(82 %)을 황색 고무로서 얻었다.

MS (CI, + 이온) m/z 595 (M+H).

$C_{40}H_{38}N_2O_3 \cdot 0.4\ CH_2Cl_2$에 대한 원소 분석

이론치: C, 77.18; H, 6.22; N, 4.46.

실측치: C, 77.18; H, 6.20; N, 4.87.

<실시예 206>

9-[4-[4-(1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

수소화붕소나트륨 22 ㎎(0.574 mmol)을 아르곤 하에 0 ℃에서 THF/EtOH(3:7) 5 ㎖ 중 실시예 204의 화합물 303 ㎎(0.574 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반시킨 후, 밤새 실온으로 가온하였다. 반응물을 빙초산 몇 방울에 의해 약산 pH로 조절한 후, 진공에서 농축하였다. 얻어진 잔류물을 CH_2Cl_2 20 ㎖ 및 포화 $NaHCO_3$ 5 ㎖ 사이에 분배하였다. 유기층을 염수 5 ㎖로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 증발시켜 황색 발포체 285 ㎎을 얻었다.

상기 제조된 히드록시락탐에 트리에틸실란 137 ㎕(0.861 mmol)에 이어 트리플루오르아세트산 2 ㎖를 첨가하였다. 반응물을 아르곤 하에 실온에서 20분 동안 교반시킨 후, 진공에서 농축하였다. 얻어진 오렌지색 오일을 4 % EtOAc/CH_2Cl_2로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 243 ㎎(82 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 147-148.5 ℃.

MS (CI, + 이온) m/z 515 (M+H).

$C_{35}H_{34}N_2O_2$에 대한 원소 분석

이론치: C, 81.68; H, 6.66; N, 5.44.

실측치: C, 81.54; H, 6.65; N, 5.45.

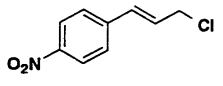
<실시예 207>

9-[3-[4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A. 9-[3-(4-아미노페닐)프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

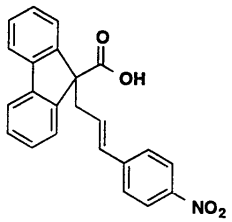
A(1). 9-[3-(4-니트로페닐)-2-프로페닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A(1)a.



-40 ℃에서 디클로로메탄 40 ㎖ 중 N-클로로숙신이미드 2.23 g(16.7 mmol)의 용액에 메틸 술파이드 1.64 ㎖(22.3 mmol)를 적가하였다. 반응물을 -40 ℃에서 30분 동안 교반시킨 후, 60분 동안 실온으로 가온시켰다. 반응물을 -40 ℃로 재냉각하고 디클로로메탄 4 ㎖ 중 4-니트로신나밀 알콜 2.50 g(13.9 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 -40 ℃에서 2시간 동안 교반시킨 후, 밤새 실온으로 가온시켰다. 에틸 아

세테이트 200 ㎖를 첨가하여 반응물을 희석하고 용액을 물 50 ㎖씩으로 2회 및 염수 50 ㎖씩으로 2회 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 표제 화합물 2.50 g(91 %)을 조 오일로서 얻었다.



A(1)b.

9-[3-(4-니트로페닐)-2-프로페닐]-9-플루오렌-카르복실산

0 ℃에서 THF 20 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산 1.0 g(4.76 mmol)의 용액에 THF 중 n-부틸리튬 4.2 ㎖(2.5 M, 10.5 mmol)의 용액을 적가하였다. 진한색 반응물을 0 ℃에서 20분 동안 교반시킨 후, THF 2 ㎖ 중 A(1)a 부분의 클로라이드 1.04 g(5.24 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 4.5시간 동안 교반시켰고, 진한색은 점차적으로 사라졌다. 염산(1.0 M) 2 ㎖를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 에틸 아세테이트 200 ㎖를 첨가하고 유기층을 물 50 ㎖씩으로 2회, 염수 50 ㎖씩으로 2회 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 표제 화합물 1.7 g(87 %)을 황색 오일로서 얻었다.

A(1)c. 9-[3-(4-니트로페닐)-2-프로페닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

실온에서 디클로로메탄 15 ml 중 A(1)b의 화합물 1.65 g(4.45 mmol) 및 DMF 1방울의 용액에 디클로로메탄 3.34 ㎖(2.0 M, 6.67 mmol) 중 염화옥살릴 용액을 적가하였다. 첨가한 후에 방출하는 기체를 10분 동안 계속 버블링시켰다. 반응물을 실온에서 60분 동안 교반시킨 후, 진공에서 농축하여 진한색 오일을 얻었다. 조 산 클로라이드를 디클로로메탄 10 ㎖에 용해시키고 아르곤 하에서 0 ℃로 냉각하였다. 프로필아민 1.1 ㎖(13.4 mmol)를 3분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트 100 ㎖를 첨가하여 반응물을 희석하고 얻어진 용액을 H_2O 30 ㎖씩으로 2회, HCl(1.0 M) 30 ㎖씩으로 2회, 포화 탄산나트륨 용액 30 ㎖씩으로 2회, 염수 30 ㎖씩으로 2회 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 조 고무를 얻었다. 헥산 중 20 % 에틸 아세테이트로 로딩하고 용출하며 실리카겔 100 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 순수 분획물을 합하고 증발시켜 황색 고상물 1.10 g(60 %)을 얻었다. 얻어진 생성물의 일부 300 ㎎을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 200 ㎎(67 %)을 황색 고상물로서 얻었다.

융점 143-146 ℃.

MS (CI, + 이온) m/z 413 (M+H).

$C_{26}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.3\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 74.73; H, 5.93; N, 6.70.

실측치: C, 74.54; H, 5.75; N, 6.67.

A(2). 9-[3-(4-아미노페닐)프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

에틸 아세테이트 10 ㎖ 중 A(1) 부분의 화합물 911 ㎎(2.21 mmol)의 용액에 활성탄 상의 팔라듐(10 %) 60 ㎎을 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 수소화(기구)시켰다. 반응물을 여과하고 여액을 증발시켜 백색 고상물 720 ㎎을 얻었다. 생성물의 일부 500 ㎎을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 350 ㎎(60 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 138-140 ℃

MS (CI, + 이온) m/z 385 (M+H).

$C_{26}H_{28}N_2O \cdot 0.3\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 80.09; H, 7.39; N, 7.18.

실측치: C, 80.01; H, 7.31; N, 7.17.

B. 9-[3-[4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

실시예 194의 방법에 따라 A 부분의 화합물 360 ㎎(0.94 mmol)을 프탈산 무수물 140 ㎎(0.94 mmol)과 반응시켜 무색 오일 450 ㎎을 얻었다. 생성물을 MeOH/H_2O로부터 결정화시켜 표제 화합물 380 ㎎(79 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 148-151 ℃

MS (CI, + 이온) m/z 515 (M+H).

$C_{34}H_{30}N_2O_3 \cdot 0.9\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 76.93; H, 6.04; N, 5.28.

실측치: C, 76.88; H, 5.73; N, 5.23.

<실시예 208>

9-[3-[4-(벤조일아미노)]페닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

0 ℃에서 디클로로메탄 중 실시예 207A의 화합물 100 ㎎(0.26 mmol) 및 트리에틸아민 0.04 ㎖(0.39 mmol)의 용액에 디클로로메탄 1 ㎖ 중 염화벤조일 0.04 ㎖(0.31 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 20분 동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트 50 ㎖를 첨가하고 포화 탄산수소나트륨 용액 30 ㎖씩으로 2회, 물 30 ㎖씩으로 2회, 염수 30 ㎖씩으로 2회 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 헥산 중 30 % 에틸 아세테이트로 로딩하고 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 순수 분획물을 합하고 증발시켜 고상물을 얻었다. 얻어진 고상물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 52 ㎎(41 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 187-190 ℃

MS (CI, + 이온) m/z 489 (M+H).

$C_{33}H_{32}N_2O_2 \cdot 1.0\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 78.23; H, 6.76; N, 5.53.

실측치: C, 78.44; H, 6.54; N, 5.43.

<실시예 209>

9-[3-[(1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

실시예 194의 방법에 따라, 실시예 207(A2)의 화합물 350 ㎎(0.68 mmol)을 반응시켜 무색 오일 300 ㎎을 얻었다. 생성물을 MeOH/H_2O로부터 결정화하여 표제 화합물 160 ㎎(47 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 122-125 ℃

MS (CI, + 이온) m/z 501 (M+H).

$C_{34}H_{32}N_2O_2 \cdot 0.8\ H_2O$에 대한 원소 분석

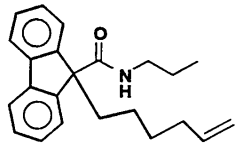
이론치: C, 79.29; H, 6.58; N, 5.44.

실측치: C, 79.28; H, 6.51; N, 5.29.

<실시예 210>

9-[5-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]펜틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

A.



THF 30 ㎖ 중 실시예 11C의 화합물 3.0 g(11.95 mmol)의 혼합물에 n-BuLi(헥산 중 2.5 M) 9.4 ㎖(23.90 mmol)를 아르곤 하에 0 ℃에서 적가하였다. 0.5시간 동안 2가 음이온 용액을 교반시키며 6-브로모-1-헥센(Aldrich) 1.9 ㎖(14.34 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온으로 점차적으로 가온시키고 6일 동안 교반시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트/물의 1:1 혼합물로 희석하고 분리하였다. 유기물을 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 4:1 헥산/에틸 아세테이트로 용출하며 실리카 겔 200 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 3.0 g(77 %)을 연황색 고상물로서 얻었다.

융점 54-56 ℃

TLC 실리카 겔 (4:1 헥산/에틸 아세테이트) R_f = 0.27.

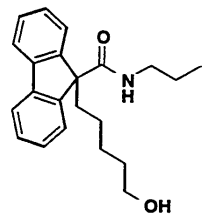
MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 334 (M+H).

$C_{23}H_{27}NO$에 대한 원소 분석

이론치: C, 82.84; H, 8.16; N, 4.20.

실측치: C, 82.90; H, 8.18; N, 4.59.

B.



메탄올 20 ㎖ 중 A 부분의 화합물 2.0 g(6.00 mmol)의 용액에 O_3를 질소 하에 -78 ℃에서 0.5시간 동안 버

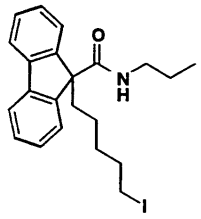
블링하였다. 이 용액을 질소로 퍼징하고 수소화붕소나트륨(약 5개 펠릿) 718 ㎎(18.89 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 점차적으로 실온으로 가온시키고 18시간 동안 교반시키고, 반응물을 에테르로 희석하고 NH_4Cl로 켄칭하였다. 유기물을 물, 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발하였다. 1:1 헥산/에틸 아세테이트로 용출하며 실리카 겔 200 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 1.6 g(80 %)을 무색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (1:1 헥산/에틸 아세테이트) R_f = 0.13.

$C_{22}H_{27}NO_2$ + H_2O 0.40 몰 + CH_2Cl_2 0.15 몰에 대한 원소 분석

이론치: C, 74.44; H, 7.92; N, 3.92.

실측치: C, 74.50; H, 7.62; N, 3.73.



C.

THF 20 ㎖ 중 B 부분의 화합물 1.4 g(4.15 mmol)의 용액에 이미다졸 620 ㎎(9.13 mmol) 및 트리페닐포스핀 1.4 g(5.40 mmol)을 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0 ℃에서 0.5시간 동안 교반시키며 THF 10 ㎖ 중 요오드 1.4 g(5.40 mmol)을 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1.5시간 동안 교반시키며 헥산으로 희석하고 중아황산나트륨, $NaHCO_3$, 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발하였다. 1:1 헥산/에틸 아세테이트로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 1.57 g(84 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

TLC: 실리카 겔 (1:1 헥산/에틸 아세테이트)

R_f = 0.63.

MS (ES, + 이온) m/e 448 (M+H).

D. 9-[5-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]펜틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

아르곤 하에 실온에서 DMF 5 ㎖ 중 C 부분의 화합물 200 ㎎(0.45 mmol)의 용액에 K_2CO_3 125 ㎎(0.90 mmol)에 이어 6-에톡시-2-메르캅토벤조티아졸 114 ㎎(0.54 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반시키며 에테르로 희석하고 유기물을 물, 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 95:5 디클로로메탄/이소프로판올로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 120 ㎎(50 %)을 베이지색 고상물로서 얻었다.

융점 67-70 ℃.

TLC 실리카 겔 (95:5 디클로로메탄/이소프로판올)

R_f = 0.35

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 531 (M+H).

$C_{31}H_{34}N_2O_2S_2$에 대한 원소 분석

이론치: C, 70.15; H, 6.46; N, 5.28; S, 12.08.

실측치: C, 69.95; H, 6.20; N, 5.22; S, 12.11.

<실시예 211>

9-[4-[4-(벤조일아미노)페닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

CH_2Cl_2 4 ㎖ 중 실시예 207A의 화합물 490 ㎎(1.23 mmol) 및 트리에틸아민 257 ㎕(1.85 mmol)의 용액에 염화벤조일 156 ㎕(1.35 mmol)를 아르곤 하에 0 ℃에서 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반시키고 CH_2Cl_2 20 ㎖ 및 $CHCl_3$ 20 ㎖로 희석하고 1 N KOH 10 ㎖씩으로 2회 및 물 10 ㎖로 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 황색 고상물을 얻었고, 이를 실리카 겔 10 g 상으로 흡수시킨 후, 5 % EtOAc/CH_2Cl_2로 용출하며 실리카 겔 150 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 고상물을 얻었다. 생성물을 고진공 하에 50 ℃에서 밤새 건조하여 표제 화합물 412 ㎎(67 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 171-173 ℃

$C_{34}H_{34}N_2O_2 \cdot 0.4\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 81.24; H, 6.82; N, 5.57.

실측치: C, 80.88; H, 6.83; N, 5.33.

<실시예 212>

9-[5-(디부톡시포스피닐)펜틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

아르곤 하에서 실시예 209A의 화합물 400 ㎎(0.89 mmol)에 트리부틸 포스파이트(순수) 1.2 ㎖(4.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 120 ℃로 가열하고 벌브 대 벌브로 증류하여(5 ㎜, 100 ℃) 저비점 불순물을 제거하고 연황색 오일을 얻었다. 95:5 디클로로메탄/이소프로판올로 용출하며 실리카 겔 75 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 440 ㎎(96 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (95:5 디클로로메탄/이소프로판올) Rf = 0.29.

IR 3434, 2959, 2934, 2872, 1665, 1508, 1449, 1244, 1024, 978, 743 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)는 제시된 화합물과 일치한다.

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 514 (M+H).

$C_{30}H_{44}NO_4P$에 대한 원소 분석

이론치: C, 70.15; H, 8.63; P, 6.03.

실측치: C, 70.60; H, 8.80; P, 5.86.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)는 제시된 화합물과 일치한다.

하기 화합물들을 전술된 바와 같은 방법을 사용하여 제조하였다.

<실시예 213>

N,N-디에틸-9-(2-프로페닐)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI, M+H)$^{+}$ m/z 306

$C_{21}H_{23}NO \cdot 0.14\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 81.90; H, 7.62; N, 4.55.

실측치: C, 82.11; H, 7.52; N, 4.34.

융점 84-86 ℃.

<실시예 214>

N-에틸-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI, M+H)$^{+}$ m/z 280

$C_{19}H_{21}NO$에 대한 원소 분석

이론치: C, 81.68; H, 7.58; N, 5.01.

실측치: C, 81.45; H, 7.77; N, 5.06.

융점 96-97.5 ℃.

<실시예 215>

N-에틸-9-(2-프로페닐)-9H-크산텐-9-카르복스아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 311 (M+NH_4), 294 (M+H).

$C_{19}H_{19}O_2N$에 대한 원소 분석

이론치: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77.

실측치: C, 77.87; H, 6.57; N, 4.77.

융점 111-112 ℃.

<실시예 216>

N-에틸-9-(3-페닐프로필)-9H-크산텐-9-카르복스아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 372 (M+H).

$C_{25}H_{25}NO_2$에 대한 원소 분석

이론치: C, 80.83; H, 6.78; N, 3.77.

실측치: C, 80.77; H, 6.88; N, 3.83.

융점 130 ℃.

<실시예 217>

9-[(4-모르폴리닐)카르보닐]-9-프로필-9H-플루오렌

CI-질량 스펙트럼 (M+H) = 322.

$C_{21}H_{23}NO_2$에 대한 원소 분석

이론치: C, 78.47; H, 7.21; N, 4.36.

실측치: C, 78.43; H, 7.11; N, 4.18.

융점 92-94 ℃.

<실시예 218>

9-헥실-N-프로필-9H-크산텐-9-카르복스아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 352 (M+H).

$C_{23}H_{29}NO_2$에 대한 원소 분석

이론치: C, 78.60; H, 8.32; N, 3.98.

실측치: C, 78.64, H, 8.46; N, 3.96.

융점 76-77.5 ℃.

<실시예 219>

N-메톡시-N-메틸-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

CI-질량 스펙트럼 (M+H) = 296.

$C_{19}H_{21}NO_2$에 대한 원소 분석

이론치: C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74.

실측치: C, 77.12; H, 7.04; N, 4.68.

융점 73.75 ℃.

<실시예 220>

10,11-디히드로-5-(3-페닐-2-프로페닐)-N-프로필-5H-디벤조[a,d]시클로헵텐-5-카르복스아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 396 (M+H).

$C_{28}H_{29}NO$에 대한 원소 분석

이론치: C, 85.02; H, 7.39; N, 3.54.

실측치: C, 84.66; H, 7.46; N, 3.46.

융점 159 ℃.

<실시예 221>

N-메틸-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

CI-질량 스펙트럼 (M+H) = 266.

$C_{18}H_{19}NO + 0.12\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 80.82; H, 7.25; N, 5.24.

실측치: C, 80.90; H, 7.26; N, 5.16.

융점 145-146 ℃

<실시예 222>

1-(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)-1-펜타논

CI-질량 스펙트럼 (M+H) = 293.

$C_{21}H_{24}O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 86.20; H, 8.24.

실측치: C, 85.86; H, 8.14.

융점 56-58 ℃.

<실시예 223>

α-부틸-9-프로필-9H-플루오렌-9-메탄올

CI-질량 스펙트럼 ($M+NH_4$) = 312^+.

$C_{21}H_{26}O$ + 0.12 H_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 85.05; H, 8.92.

실측치: C, 85.05; H, 8.87.

융점 88-90 ℃.

<실시예 224>

1-(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)-1-부타논

CI-질량 스펙트럼 (M+H) = 279.

$C_{20}H_{22}O$ + 0.1 H_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 85.79; H, 7.98.

실측치: C, 85.79; H, 8.15.

융점 65-67 ℃.

<실시예 225>

α,9-디프로필-9H-플루오렌-9-메탄올

CI-질량 스펙트럼 ($M+NH_3$) = 298.

$C_{20}H_{24}O$ + 0.1 H_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 85.15; H, 8.64.

실측치: C, 85.15; H, 8.72.

융점 83-85 ℃.

<실시예 226>

10,11-디히드로-5-(2-프로페닐)-N-프로필-5H-디벤조[a,d]시클로헵텐-5-카르복스아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 320 (M+H).

$C_{22}H_{25}NO$에 대한 원소 분석

이론치: C, 81.98; H, 7.92; N, 4.35.

실측치: C, 82.01; H, 7.91; N, 4.32.

융점 76-79 ℃.

<실시예 227>

9-(3-페닐프로필)-N-프로필-9H-티오크산텐-9-카르복스아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 402 (M+H).

$C_{26}H_{27}NOS$에 대한 원소 분석

이론치: C, 77.77; H, 6.78; N, 3.49.

실측치: C, 77.60; H, 6.83; N, 3.42.

융점 130-131 ℃.

<실시예 228>

N,9-디프로필-9H-티오크산텐-9-카르복스아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 326 (M+H).

$C_{20}H_{23}NOS$에 대한 원소 분석

이론치: C, 73.81; H, 7.12; N, 4.30.

실측치: C, 73.84; H, 7.36; N, 4.24.

융점 132-133 ℃.

<실시예 229>

10,11-디히드로-5-(3-페닐프로필)-N-프로필-5H-디벤조[a,d]시클로헵탄-5-카르복스아미드

MS (CI, NH_3, + 이온) m/z 398 (M+H).

$C_{28}H_{31}NO$ + 0.4 H_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 82.90; H, 7.93; N, 3.45.

실측치: C, 82.99; H, 7.95; N, 3.36.

융점 109-112 ℃.

<실시예 230>

(E)-2,7-디플루오로-9-(3-페닐-2-프로페닐)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI, M+H)$^+$ m/z 404.

$C_{26}H_{23}NF_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 77.40; H, 5.75; N, 3.47.

실측치: C, 77.32; H, 5.70; N, 3.33.

융점 124-126 ℃.

<실시예 231>

9-(3-페닐프로필)-N-(2-피리디닐메틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

CI-질량 스펙트럼 (M+H) = 419.

$C_{29}H_{26}N_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 83.22; H, 6.26; N, 6.70.

실측치: C, 83.42; H, 6.31; N, 6.62.

융점 115-116 ℃.

<실시예 232>

2,7-디플루오로-9-(3-페닐프로필)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI, M+H)$^+$ m/z 406.

$C_{26}H_{25}F_2NO \cdot 0.12\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 76.62; H, 6.24; N, 3.44; F, 9.32.

실측치: C, 76.64; H, 6.33; N, 3.42; F, 9.12.

융점 99-100.5 ℃.

<실시예 233>

2,7-디플루오로-9-(3-페닐프로필)-N-(4-피리디닐메틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (전자분무, M+H)$^+$ m/z 455$^+$.

$C_{29}H_{24}N_2F_2O \cdot 0.25\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 75.88; H, 5.38; N, 6.10.

실측치: C, 75.93; H, 5.15; N, 6.04.

융점 60-62 ℃.

<실시예 234>

9-(부틸티오)-9-프로필-9H-플루오렌

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 297 (M+H), 207 (M+H-$C_4H_{10}S$).

$C_{20}H_{24}S$에 대한 원소 분석

이론치: C, 81.03; H, 8.16; N, 10.81.

실측치: C, 81.40; H, 8.47; N, 10.85.

<실시예 235>

9-(부틸술피닐)-9-프로필-9H-플루오렌

MS (ES, + 이온) m/e 625 (2M+H), 313 (M+H).

$C_{20}H_{24}SO$에 대한 원소 분석

이론치: C, 76.88; H, 7.74; N, 10.26.

실측치: C, 77.12; H, 7.78; N, 9.93.

융점 57-59 ℃.

<실시예 236>

9-(4-히드록시부틸)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 324 (M+H).

$C_{21}H_{25}NO_2$에 대한 원소 분석

이론치: C, 77.99; H, 7.79; N, 4.33.

실측치: C, 77.89; H, 7.92; N, 4.35.

융점 73-75 ℃.

<실시예 237>

9-[4-(페닐티오)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 416 (M+H).

$C_{27}H_{29}NOS$에 대한 원소 분석

이론치: C, 78.03; H, 7.03; N, 3.37; S, 7.71.

실측치: C, 77.70; H, 7.26; N, 3.35; S, 7.51.

융점 50-53 ℃.

<실시예 238>

9-[3-(1,3-디옥산-2-일)프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 380 (M+H).

$C_{24}H_{29}NO_3 + H_2O$ 0.32 몰에 대한 원소 분석

이론치: C, 74.82; H, 7,75; N, 3.64.

실측치: C, 74.75; H, 7.33; N, 3.64.

융점 127-128 ℃.

<실시예 239>

9-[3-(1,3-디옥솔란-2-일)프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 366 (M+H).

$C_{23}H_{27}NO_3$에 대한 원소 분석

이론치: C, 75.59; H, 7.45; N, 3.83.

실측치: C, 75.23; H, 7.63; N, 3.76.

융점 88-90 ℃.

<실시예 240>

시스-N,9-디프로필-1H-티오크산텐-9-카르복스아미드, 10-옥사이드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 342 (M+H).

$C_{20}H_{23}NO_2S$에 대한 원소 분석

이론치: C, 70.35; H, 6.79; N, 4.10.

실측치: C, 70.25; H, 6.86; N, 4.10.

융점 201-204 ℃.

<실시예 241>

5-(2-프로페닐)-N-프로필-5H-인데노[1,2-b]피리딘-5-카르복스아미드

MS (CI, M+H)$^+$ m/z 293$^+$.

$C_{19}H_{20}N_2O \cdot 0.1\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 77.58; H, 6.92; N, 9.52.

실측치: C, 77.50; H, 6.84; N, 9.57.

융점 131-133.5 ℃.

<실시예 242>

(E)-5-(3-페닐-2-프로페닐)-N-프로필-5H-인데노[1,2-b]피리딘-5-카르복스아미드

융점 153-154.5 ℃

MS (CI, M+H)$^+$ m/z 369$^+$.

$C_{25}H_{24}N_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 80.32; H, 6.63; N, 7.49.

실측치: C, 80.26; H, 6.51; N, 7.55.

<실시예 243>

N-에틸-N-메틸-9-(2-프로페닐)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI, M+H)$^+$ m/z 292.

$C_{20}H_{21}NO \cdot 0.06$ 디옥산에 대한 원소 분석

이론치: C, 81.94; H, 7.30; N, 4.72.

실측치: C, 81.76; H, 7.39; N, 4.68.

<실시예 244>

N,9-디프로필-9H-티오크산텐-9-카르복스아미드, 10,10-디옥사이드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/z 380 (M+Na) 375 (M+NH_4), 358 (M+H).

$C_{20}H_{23}NO_3S + 0.6\ CH_2Cl_2$에 대한 원소 분석

이론치: C, 60.58; H, 5.97; N, 3.43.

실측치: C, 60.58; H, 5.79; N, 3.39.

융점 264-266 ℃.

<실시예 245>

트랜스-N,9-디프로필-9H-티오크산텐-9-카르복스아미드, 10-옥사이드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/z 342 (M+H).

$C_{20}H_{23}NO_2S + 0.4\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 68.92; H, 6.88; N, 4.02.

실측치: C, 68.96; H, 7.18; N, 3.98.

융점 147-150 ℃.

<실시예 246>

9-[3-(디부톡시포스피닐)프로필]-N-(2-피리디닐메틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

CI-질량 스펙트럼 (M+H) = 535.

$C_{31}H_{39}N_2PO_4 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 68.48; H, 7.42; N, 5.15; P, 5.70.

실측치: C, 68.28; H, 7.23; N, 5.28; P, 5.50.

<실시예 247>

1-(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)-2-(1-피페리디닐)-에타논, 모노히드로클로라이드

MS (ES) 334 (M+H).

$C_{23}H_{28}ClNO \cdot H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 71.21; H, 7.79; N, 3.61.

실측치: C, 71.01; H, 7.75; N, 3.93.

<실시예 248>

N-(5-히드록시펜틸)-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI, + 이온) m/z 338 (M+H).

$C_{22}H_{27}NO_2$ + 0.3 H_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 77.13; H, 8.11; N, 4.09.

실측치: C, 77.10; H, 8.23; N, 4.00.

융점 48.51 ℃

<실시예 249>

9-(3-시아노프로필)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (ES, + 이온) m/z 319 (M+H).

$C_{21}H_{22}N_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 79.21; H, 6.96; N, 8.80.

실측치: C, 78.98; H, 6.89; N, 8.68

융점 80-83 ℃.

<실시예 250>

N-[[4-[[(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)카르보닐]아미노]페닐]메틸]-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI, + 이온) 591 (M+H).

$C_{41}H_{38}N_2O_2 \cdot 0.3\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 82.60; H, 6.53; N, 4.70.

실측치: C, 82.62; H, 6.44; N, 4.64.

융점 188-190 ℃.

<실시예 251>

N-[4-(4-아미노페닐)메틸]-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (ES, + 이온) 357 (M+H).

$C_{24}H_{24}N_2O \cdot 0.7\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 78.10; H, 6.94; N, 7.59.

실측치: C, 78.26; H, 6.70; N, 7.48.

융점 96-99 ℃

<실시예 252>

9-[3-(디부톡시포스피닐)프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 486 (M+H).

$C_{28}H_{40}NO_4P$ + H_2O 0.75 몰에 대한 원소 분석

이론치: C, 67.37; H, 8.38; N, 2.81; P, 6.21.

실측치: C, 67.49; H, 8.28; N, 2.69; P, 6.45.

<실시예 253>

4-(1-피페리디닐)-1-(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)-1-부타논, 모노히드로클로라이드

MS (ES) 362 (M+H).

$C_{25}H_{32}ClNO$에 대한 원소 분석

이론치: C, 75.45; H, 8.10; N, 3.52; Cl, 8.91.

실측치: C, 75.41; H, 8.18; N, 3.36; Cl, 8.72.

융점 148-150 ℃.

<실시예 254>

N-메틸-9-(3-페닐프로필)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI, + 이온) m/z 342 (M+H).

$C_{24}H_{23}NO$ + 0.2 H_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 83.51; H, 6.84; N, 4.06.

실측치: C, 83.55; H, 6.69; N, 4.02.

융점 101-102 ℃.

<실시예 255>

2-(디메틸아미노)-9-(3-페닐프로필)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI, M+H)$^+$ m/z 413$^+$.

$C_{28}H_{32}N_2O \cdot 0.34\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 80.32; H, 7.87; N, 6.69.

실측치: C, 80.30; H, 7.74; N, 6.71.

<실시예 256>

9-[4-(디부톡시포스피닐)-2-부테닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (ES) 498 (M+H).

$C_{29}H_{40}NO_4P$에 대한 원소 분석

이론치: C, 70.00; H, 8.10; N, 2.81; P, 6.22.

실측치: C, 69.85; H, 8.15; N, 3.13; P, 6.19.

<실시예 257>

9-[4-(4-니트로페닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (ES) 429 (M+H).

$C_{27}H_{28}N_2O_3$에 대한 원소 분석

이론치: C, 75.68; H, 6.59; N, 6.54.

실측치: C, 75.70; H, 6.58; N, 6.57.

융점 109-110 ℃.

<실시예 258>

9-[3-(4-니트로페닐)-2-프로페닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI, + 이온) 413 (M+H).

$C_{26}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.3\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 74.73; H, 5.93; N, 6.70.

실측치: C, 74.54; H, 5.75; N, 6.67.

융점 143-146 ℃.

<실시예 259>

5-(3-페닐프로필)-N-프로필-5H-인데노[1,2-b]피리딘-5-카르복스아미드

MS (CI, M+H)$^+$ m/z 371$^+$.

$C_{25}H_{26}N_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 81.05; H, 7.07; N, 7.56.

실측치: C, 80.97; H, 7.12; N, 7.51.

융점 124.5-126 ℃.

<실시예 260>

9-[4-(4-아미노페닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI) 399 (M+H).

$C_{27}H_{30}N_2O \cdot 0.3\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 80.28; H, 7.64; N, 6.93.

실측치: C, 80.37; H, 7.53; N, 7.34.

<실시예 261>

9-[3-(4-아미노페닐)프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (CI, + 이온) 385 (M+H).

$C_{26}H_{28}N_2O \cdot 0.3\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 80.09; H, 7.39; N, 7.18.

실측치: C, 80.01; H, 7.31; N, 7.17.

융점 138-140 ℃.

<실시예 262>

9-[4-디부톡시포스피닐)부틸]-9H-플루오렌-9-카르복실산, 메틸 에스테르

MS (CI, + 이온) m/z 473 (M+H).

$C_{27}H_{37}O_5P$에 대한 원소 분석

이론치: C, 68.63; H, 7.89; N, 6.55.

실측치: C, 68.37; H, 7.96; N, 6.21.

<실시예 263>

N,N-디부틸-9-[(프로필아미노)카르보닐]-9H-플루오렌-9-부탄아미드

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 449 (M+H).

$C_{29}H_{40}N_2O_2$ + H_2O 0.29 몰에 대한 원소 분석

이론치: C. 76.75; H, 9.01; N, 6.17.

실측치: C, 76.71; H, 8.92; N, 6.21.

융점 109-111 ℃.

<실시예 264>

9-(5-시아노펜틸)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (ES, + 이온) m/e 347 (M+H).

$C_{23}H_{26}N_2O$에 대한 원소 분석

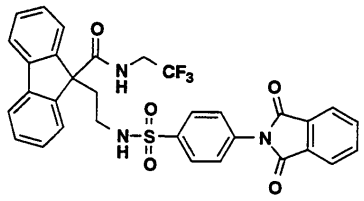
이론치: C, 79.73; H, 7.56; N, 8.09.

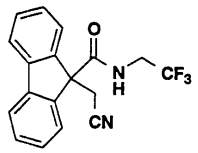
실측치: C, 79.25; H, 7.55; N, 7.76.

융점 92-94 ℃.

<실시예 265>

9-[2-[[[4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]술포닐]아미노]에틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



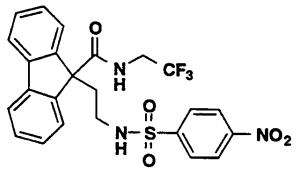


A.

부틸리튬 18 ㎖(헥산 중 2.5 M, 44 mmol)를 THF 200 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산 4.2 g(20 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0 ℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 다소 불균일한 암황색 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반시킨 후, 클로로아세토니트릴 1.5 ㎖(24 mmol)를 3분에 걸쳐 적가하였다. 오렌지색 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반시키고 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물 100 ㎖씩으로 2회 추출하고 한데 합한 수성 추출물을 Et_2O 100 ㎖로 세척하였다. 수성층을 1 N HCl로 pH < 2으로 산성화시키고 CH_2Cl_2 50 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 담황색 고상물(융점 138-145 ℃) 4.7 g을 얻었다.

아르곤 하에서 조 카르복실산의 일부 2.63 g을 CH_2Cl_2 30 ㎖에 용해하였다. N,N-디메틸포름아미드 40 ㎕(0.53 mmol)에 이어 염화옥살릴 8.0 ㎖(CH_2Cl_2 중 2.0 M, 15.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 수분 동안

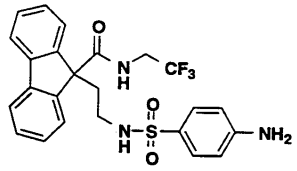
버블링시키고 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 반응물을 진공에서 농축시킨 후, 고진공 하에서 펌핑하여 조 산 클로라이드를 얻었다. 아르곤 하에 0 ℃에서 트리에틸아민 4.4 ㎖(31.8 mmol)를 CH_2Cl_2 20 ㎖ 중 2,2,2-트리플루오로에틸아민 히드로클로라이드 1.71 g(12.7 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 얻어진 탁한 슬러리를 0 ℃에서 5분 동안 교반시킨 후, CH_2Cl_2 10 ㎖ 중 조 산 클로라이드 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 10분 동안 교반시키고 CH_2Cl_2 50 ㎖로 희석하고 1 N HCl 20 ㎖씩으로 2회 및 포화 $NaHCO_3$ 30 ㎖로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 증발시켜 황색 발포체 3.5 g을 얻었고, 이를 CH_2Cl_2로 용출하며 실리카 150 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 2.74 g(76 %)을 백색 고상물(융점 159-159.5 ℃)로서 얻었다.



B.

산화백금(IV) 107 ㎎(0.472 mmol)을 MeOH 15 ㎖ 중 A 부분의 화합물 1.50 g(4.72 mmol) 및 클로로포름 750 ㎕(9.44 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5일 동안 수소화시키고(기구) 셀라이트를 통해 여과하고 진공에서 농축하여 조 아민 히드로클로라이드 1.71 g을 얻었다.

CH_2Cl_2 7 ㎖ 중 조 아민 히드로클로라이드 및 트리에틸아민 800 ㎕(5.80 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 1 ㎖ 중 4-니트로벤젠술포닐 클로라이드 612 ㎎(2.77 mmol)(사용 전에 헥산으로부터 재결정화함)의 용액을 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가하였다. 흐린 반응물을 0 ℃에서 15분 동안 교반시키고 CH_2Cl_2 10 ㎖로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 5 ㎖씩으로 2회 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 황색 발포체 1.36 g을 얻었고, 이를 1:1 CH_2Cl_2:30 % EtOAc/헥산에 용해시키고 30-50 % EtOAc/헥산으로 계단 기울기 용출을 하며 실리카 150 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 783 ㎎(59 %)을 백색 고상물(융점 164.5-165.5 ℃)로서 얻었다.



C.

EtOAc 8 ㎖ 중 B 부분의 화합물 760 ㎎(1.46 mmol) 및 탄소 상의 10 % 팔라듐 77 ㎎(0.073 mmol)의 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 수소화시키고(기구) EtOAc 50 ㎖에 의해 셀라이트를 통해 여과하고 진공에서 농축하여 표제 화합물 728 ㎎(100 %)을 백색 발포체로서 얻었다. 표제 화합물 시료를 CH_2Cl_2로 희석하고 진공에서 농축하고 고진공 하에서 펌핑하여 표제 화합물을 백색 고상물(융점 184-186 ℃)로서 얻었다.

D. 9-[2-[[[4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]술포닐]아미노]에틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

N,N-디메틸아세트아미드 1 ㎖ 중 C 부분의 화합물 290 ㎎(0.593 mmol) 및 프탈산 무수물 92 ㎎(0.623 mmol)의 용액을 아르곤 하에서 9시간 동안 150 ℃에서 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 용매를 고진공 하에서 증류하여 제거하고 호박색 유상 잔류물을 5 % EtOAc/CH_2Cl_2로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 300 ㎎(82 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 235-237 ℃

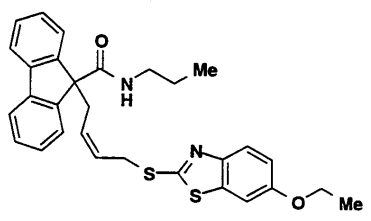
$C_{32}H_{24}F_3N_3O_5S \cdot 0.4\ H_2O$에 대한 원소 분석

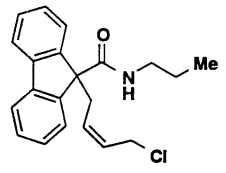
이론치: C, 61.31; H, 3.99; N, 6.78; F, 9.20; S, 5.17.

실측치: C, 61.37; H, 3.85; N, 6.64; F, 8.81; S, 5.36.

<실시예 266>

(Z)-9-[4-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]-2-부테닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드





A.

부틸리튬 8.4 ㎖(헥산 중 2.5 M, 21 mmol)를 THF 50 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산 2.10 g(10 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0 ℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. BuLi 제1 당량을 첨가하는 동안, 반응물은 백색 침전물로 탁하게 되었고, 제2 당량을 첨가한 후에는 황색이 되고 투명해졌다. 반응물을 0 ℃에서 20분 동안 교반시킨 후, 시스-1,4-디클로로-2-부텐 1.2 ㎖(11 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 첨가하는 동안 반응물의 색상은 밝아졌고, 반응물을 0 ℃에서 3시간 동안 교반시킨 후, 1 N HCl 50 ㎖에 붓고 CH_2Cl_2 50 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기층을 염수 30 ㎖로 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 결정질 고상물을 함유하는 황색 오일 3.5 g을 얻었다. 조 잔류물을 헥산 20 ㎖로 처리하였다. 상등액을 따라버리고, 잔류물을 고진공 하에서 펌핑하여 황갈색 고상물 2.93 g을 얻었다.

CH_2Cl_2 15 ㎖ 중 상기 제조된 조 산 1.42 g(4.77 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 5방울의 현탁액에 염화옥살릴 3.6 ㎖(CH_2Cl_2 중 2.0 M, 7.16 mmol)를 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 버블링시킨 후, 1.5시간 동안 실온에서 교반시킬 때 모든 고상물이 용해되었다. 반응물을 진공에서 농축하여 오렌지색 오일을 얻었다. 조 산 클로라이드를 CH_2Cl_2 15 ㎖에 용해시키고 0 ℃로 냉각하였다. 프로필아민 1.2 ㎖(14.3 mmol)를 1분에 걸쳐 적가하고, 반응물을 0 ℃에서 10분 동안 교반시켰다. 반응물을 EtOAc 50 ㎖ 및 물 20 ㎖ 사이에 분배하였다. 유기층을 1 N HCl 20 ㎖씩으로 2회 및 염수 20 ㎖로 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 오렌지색 오일 1.7 g을 얻었고, 이를 CH_2Cl_2로 용출하며 실리카 겔 150 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.38 g(84 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

B. (Z)-9-[4-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]-2-부테닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

DMF 5 ㎖ 중 A 부분의 화합물 500 ㎎(1.47 mmol)의 용액에 K_2CO_3 400 ㎎(2.94 mmol)에 이어 6-에톡시-2-메르캅토벤조티아졸 466 ㎎(2.20 mmol)을 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반시키고 16시간 동안 50 ℃로 가열하였다. 반응물을 에테르로 희석하고, 유기물을 물로 2회 및 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 3:2 헥산/에틸 아세테이트로 용출하며 실리카 겔 100 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 450 ㎎(60 %)을 베이지색 고상물로서 얻었다.

융점 135-137 ℃.

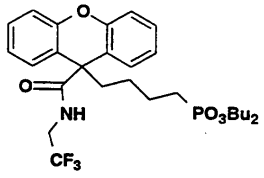
$C_{30}H_{30}N_2O_2S_2$ + H_2O 0.55 몰에 대한 원소 분석

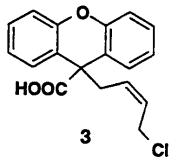
이론치: C, 68.68; H, 5.98; N, 5.34; S, 12.22.

실측치: C, 68.88; H, 5.77; N, 5.14; S, 12.26.

<실시예 267>

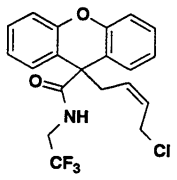
9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로프로필)-9H-크산텐-9-카르복스아미드





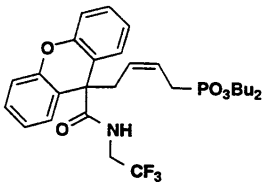
A.

0 ℃에서 THF 100 ㎖ 중 크산텐 카르복실산 5.00 g(22.1 mmol)의 교반 용액에 헥산 중 2.5 M 부틸리튬 19.5 ㎖(48.7 mmol)에 이어 시스-1,4-디클로로-2-부텐 3.05 g(24.32 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0 ℃에서 24시간 동안 교반시키며, 혼합물을 에틸 아세테이트 250 ㎖ 및 0.5 M HCl 100 ㎖로 희석하였다. 층들을 분리하고, 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하였다. 잔류물을 30:70:0.5 에틸 아세테이트/헥산/아세트산으로 용출하며 실리카 겔 250 g 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 4.6 g(66 %)을 백색 고상물(융점 134-135 ℃)로서 얻었다.



B.

실온에서 디클로로메탄 100 ㎖ 중 A 부분의 화합물 2.00 g(6.35 mmol)의 교반 용액에 디클로로메탄 중 2 M 염화옥살릴 3.6 ㎖(7.2 mmol)에 이어 DMF 2방울을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반시키며 용매를 증발시키고 반고상 잔류물을 0.5시간 동안 펌핑하였다(약 1 ㎜ 압력). 잔류물을 THF 300 ㎖를 첨가하여 용해시키고 0 ℃로 냉각하였다. 혼합물을 트리플루오로에틸아민 히드로클로라이드 0.9 g(7 mmol) 및 트리에틸아민 1.41 g(14 mmol)으로 처리하고 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 밤새 교반시키고 에틸 아세테이트 150 ㎖ 및 0.5 M HCl 50 ㎖로 희석하였다. 층들을 분리하고 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하였다. 잔류물을 고온 메탄올로 처리시킴으로써 정제하여 표제 화합물 1.30 g(52 %)을 백색 고상물(융점 153-159 ℃)로서 얻었다.



C.

B 부분의 화합물 0.53 g(1.34 mmol) 및 트리부틸 포스파이트 3.00 g(12 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 115-120 ℃로 가열하였다. 혼합물을 벌브 대 벌브로 증류시켜 농축하여 호박색 오일을 얻었다. 잔류물을 9:1 디클로로메탄/아세톤으로 용출하며 실리카 겔 60 g 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.65 g(86 %)을 무색 오일로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (9:1 디클로로메탄/아세톤) R_f = 0.4.

D. 9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로프로필)-9H-크산텐-9-카르복스아미드

에탄올 10 ㎖ 중 C 부분의 화합물 0.60 g(1.06 mmol)의 용액을 10 % Pd/탄소 40 ㎎으로 처리하고 18시간 동안 H_2 분위기 하에서 방치시켰다. 혼합물을 에탄올 25 ㎖로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 오일로 농축하였으며, 이를 점차적으로 고상화하여 표제 화합물 0.32 g(91 %)을 무색 오일로서 얻었고, 이를 방치하는 동안 점차적으로 백색 고상물(융점 102-105 ℃)이 되었다.

질량 스펙트럼(ES, + 이온) m/z 573 ($M+NH_4$), 556 (M+H)

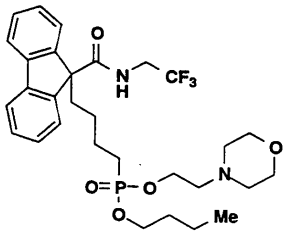
$C_{28}H_{37}NO_5PF_3$ + 0.65 H_2O에 대한 원소 분석

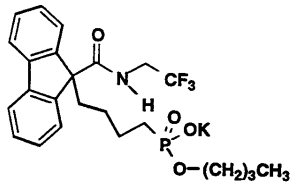
이론치: C, 59.25; H, 6.81; N, 2.47; P, 5.46.

실측치: C, 59.59; H, 6.53; N, 2.14; P, 5.03.

<실시예 268>

9-[4-부톡시[2-(4-모르폴리닐)에톡시]포스피닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드





A.

3:7 물/n-부탄올 용액 10 ㎖ 중 실시예 186의 화합물 1 g(1.85 mmol)의 용액에 KOH 펠릿 1 g(18.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5일 동안 100 ℃로 가열하며 증발시켜 n-부탄올을 제거하고 동결 건조하였다. 잔류물을 물 1 ℓ로 용출한 후, 아세토니트릴 500 ㎖를 물 700 ㎖의 저장기에 점차적으로 첨가하여 기울기 용출을 하며 CHP20P 겔 칼럼(직경 2.5 ㎝ x 높이 20 ㎝) 상에서 MPLC에 의해 정제하였다. 분획물 #34 내지 #40을 합하였다. 아세토니트릴을 감압 하에서 제거하고 수용액을 동결 건

조하여 표제 화합물 695 ㎎(72 %)을 백색 동결건조물로서 얻었다.

TLC: 실리카 겔 (8:1:1 n-프로판올/물/암모니아수) R_f = 0.63.

MS (ES NH_4OH, + 이온) m/z 525 (M+H+CH_3CN), 501 (M+NH_4), 484 (M+H).

$C_{24}H_{28}NO_4PF_3K$ + 0.93 H_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 53.56; H, 5.59; N, 2.60; P, 5.75.

실측치: C, 53.60; H, 5.56; N, 2.56; P, 5.78.

B. 9-[4-부톡시[2-(4-모르폴리닐)에톡시]포스피닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

아르곤 하에 실온에서 톨루엔 3 ㎖ 중 A 부분의 화합물 130 ㎎(0.25 mmol)의 용액에 트리에틸아민 35 ㎕(0.25 mmol)에 이어 클로로트리메틸실란 95 ㎕(0.75 mmol)를 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반시키고 증발 건조하여 연황색 고상물을 얻었다. 고상물을 아르곤 하에 실온에서 디클로로메탄 3 ㎖에 용해시키고 DMF 2방울로 처리한 후, 염화옥살릴(디클로로메탄 중 2.0 M) 189 ㎕(0.38 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 교반시키고 증발 건조하여 황색 고상물을 얻었다. 고상물을 아르곤 하에 실온에서 THF 5 ㎖에 용해하고 4-(2-히드록시메틸)모르폴린 46 ㎕(0.38 mmol)를 적가처리하였다. 반응물을 18시간 동안 교반시키고 에테르로 희석하고 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 9:1 디클로로메탄/이소프로판올로 용출하며 실리카 겔 100 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 120 ㎎(80 %)을 무색 오일로서 얻었다.

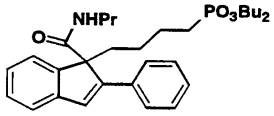
MS (ES, ± 이온) m/z 597 (M+H), 595 (M-H).

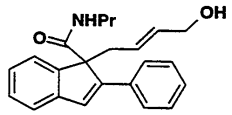
$C_{30}H_{40}N_2O_5PF_3$에 대한 원소 분석

이론치: C, 60.39; H, 6.76; N, 4.70; F, 9.55.

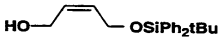
실측치: C, 60.12; H, 6.45; N, 4.58; F, 9.59.

<실시예 269>

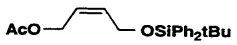




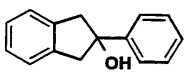
A.

A(1). 

THF 200 ㎖ 중 수소화나트륨 6.975 g(60 % 광유 분산액, 0.174 몰)의 슬러리에 시스-2-부텐-1,4-디올 15.36 g(0.174 몰)을 아르곤 하에 실온에서 20분에 걸쳐 첨가하였다. 기체가 발생하고 탁한 침전물이 형성되었다. 슬러리를 16시간 동안 교반시킨 후, t-부틸 디페닐클로로실란 47.82 g(0.174 몰)으로 빠르게 처리하였다. 반응물을 자발적으로 40 ℃로 가온시키고 투명 용액을 형성하였다. 15분 후, 반응물을 물로 켄칭하고 헥산으로 2회 추출하였다. 유기층을 합하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피(12 x 30 ㎝ 칼럼, 디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물 46.6 g(82 %)을 무색 오일로서 얻었다.

A(2). 

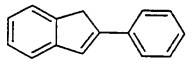
디클로로메탄 50 ㎖ 중 A(1)의 화합물 6.53 g(20.0 mmol) 및 트리에틸아민 3.53 ㎖(25.3 mmol)의 교반 용액에 아세트산 무수물 2.4 ㎖(22.5 mmol) 및 DMAP 20 ㎎(0.16 mmol)을 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 2시간 후, TLC에 의해 알콜이 남아 있지 않음을 알게 되었다. 반응물을 30 ℃ 미만에서 증발시키고 잔류물을 10 % 시트르산 및 헥산 사이에 분배하였다. 유기층을 물 및 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 분리된 무색 오일의 표제 화합물 7.02 g(95 %)을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

A(3). 

무수 염화세륨 16.00 g(64.9 mmol)을 오일조에서 145 ℃로 가열된 배기된 플라스크 내에서 2시간 동안 교반시켰다. 플라스크를 아르곤으로 충전하고 실온으로 냉각시킨 후, 얼음조에서 0 ℃로 냉각하였다. 이 분말에 THF 150 ㎖를 첨가하였다. 교반 슬러리를 실온으로 가온시켰다. 14시간 후, 플라스크를 다시 0 ℃로 냉각하고 염화페닐마그네슘 용액 21.2 ㎖(63.6 mmol, 에테르 중 3 M)를 첨가하였다. 얻어진 황색 슬러리를 1.5시간 동안 교반시킨 후, 2-인다논(Aldrich, 플래시 크로마토그래피로 정제됨) 5.45 g(41.2 mmol, 갓 크로마토그래피됨)의 용액을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 10 % 시트르산으로 켄칭하고

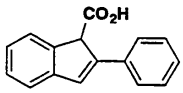
에테르로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피(5 x 20 ㎝ 칼럼, 17:3 디클로로메탄/헥산)로 정제하여 표제 화합물 6.66 g(77 %)을 무색 오일로서 얻었다.

A(4).



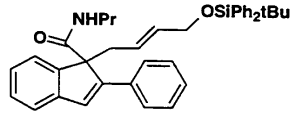
A(3) 부분의 화합물(순수) 6.40 g(30.4 mmol)에 중황산칼륨 6.4 g(47 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 하에서 교반시키고 160 ℃로 가열된 오일조에 20분 동안 방치하였다. 얻어진 고상 물질을 냉각하고 디클로로메탄 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켜 표제 화합물 5.84 g(100 %)을 백색 고상물(융점 163-164 ℃)로서 얻었다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 반응에서 사용하였다.

A(5).



THF 20 ㎖ 중 A(4) 부분의 화합물 1.481 g(7.70 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 3.0 ㎖(7.50 mmol, 헥산 중 2.5 M)를 아르곤 하에 0 ℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 얻어진 진한 오렌지색 용액을 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 THF로 세척된 여러 작은 드라이아이스 조각으로 켄칭하였다. 얻어진 탁한 황색 슬러리를 1시간 동안 교반시킨 후, 2 M 수산화칼륨 용액 20 ㎖로 처리하였다. 이 용액을 에테르로 2회 추출하고 수성 잔류물을 3 N 황산으로 pH 2가 되게 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 추출물을 합하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켜 표제 화합물 1.50 g(82 %)을 담황색 분말(융점 212-215 ℃)로서 얻었다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 반응에서 사용하였다.

A(6).

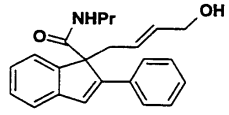


A(5) 부분의 화합물 890 ㎎(3.77 mmol), A(2) 부분의 화합물 2.55 g(3.77 mmol) 및 트리페닐포스핀 190 ㎎(0.724 mmol)의 혼합물을 톨루엔으로부터 2회 증발시켰다. 혼합물을 THF 20 ㎖에 용해하고 아르곤 하에서 교반시키고 비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (BSA) 3.7 ㎖(15 mmol)로 처리하였다. 30분 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 430 ㎎(0.39 mmol)을 첨가하고 반응물을 환류시켰다. 16시간 후, 오렌지색 용액을 냉각시키고 증발시키고 메탄올로부터 2회 재증발시켰다. 고무 잔류물을 에테르에 용해하고 10 % 시트르산으로 1회 세척하였다. 유기 추출물을 건조시키고($MgSO_4$) 증발시키고 톨루엔으로부터 1회 재증발하였다.

디클로로메탄 10 ㎖ 중 이 생성물의 교반 용액에 아르곤 하에 실온에서 염화옥살릴 0.9 ㎖(7.0 mmol)에 이어 DMF 0.05 ㎖를 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 증발시켜 오렌지색 오일을 얻었고, 이를 THF 10 ㎖에 용해시켰다.

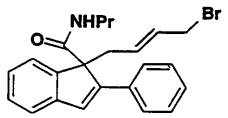
이 용액을 THF 10 ㎖ 중 n-프로필아민 1.4 ㎖(16mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 에테르로 희석하고 10 % 시트르산으로 1회 세척하였다. 유기 추출물을 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피(5 x 20 ㎝ 칼럼, 디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물 1.50 g(77 %)을 오렌지색 오일로서 얻었다.

A(7).



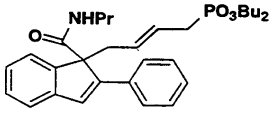
THF 15 ㎖ 중 A(6) 부분의 화합물 2.15 g(4.18 mmol)의 교반 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 10 ㎖(10 mmol, THF 중 1 M)를 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 염수로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피(5 x 15 ㎝ 칼럼, 3:2 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 1.09 g(75 %)을 무색 유리로서 얻었다.

B.



THF 4 ㎖ 중 A 부분의 화합물 400 ㎎(1.15 mmol) 및 트리페닐포스핀 600 ㎎(2.3 mmol)의 용액에 테트라브로모메탄 763 ㎎(2.3 mmol)을 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 25 ℃ 미만에서 증발시켰다. 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피(2.5 x 15 ㎝ 칼럼, 디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물 440 ㎎(95 %)을 백색 고상물(융점 82-84 ℃)로서 얻었다.

C.



트리부틸 포스파이트 2 ㎖ 중 B 부분의 화합물 350 ㎎(0.853 mmol)의 교반 용액을 아르곤 하에서 2시간 동안 110 ℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 0.5 ㎜Hg 및 100 ℃에서 벌브 대 벌브로 증류하여 과량의 트리부틸 포스파이트를 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피(2.5 x 15 ㎝ 칼럼, 2:1 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물 425 ㎎(95 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS (전자분무, + 이온) m/e 524 (M+H), 541 ($M+NH_4$)

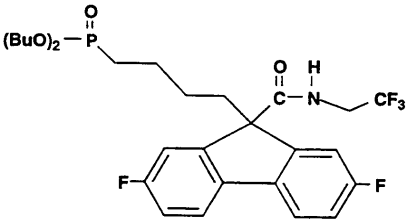
$C_{31}H_{42}NO_4P \cdot 0.19\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 70.64; H, 8.10; N, 2.66; P, 5.88.

실측치: C, 70.64; H, 8.11; N, 2.56; P, 6.18.

<실시예 270>

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-2,7-디플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



촉매로서 탄소 상의 10 % Pd 250 ㎎을 함유하는 무수 에탄올 25 ㎖ 중 실시예 203의 화합물 574 ㎎(1 mmol)의 용액을 수소 분위기(기구) 하에서 48시간 동안 교반시켰다. 24시간 동안 교반시킨 후에 반응물을 여과하고 갓 제조된 촉매를 첨가하였다. 반응물을 0.45 ㎛ 나일론 필터를 통해 여과하고 용매를 증발시켜 표제 화합물 538 ㎎(94 %)을 무색 오일로서 수득하였다.

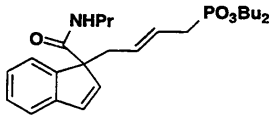
질량 스펙트럼(CI) · m/z 576 (M+H).

$C_{28}H_{35}NF_5PO_4$에 대한 원소 분석

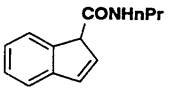
이론치: C, 58.43; H, 6.13; N, 2.43; F, 16.50; P, 5.38.

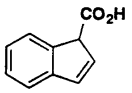
실측치: C, 58.54; H, 5.86; N, 2.39; F, 16.41; P, 5.39.

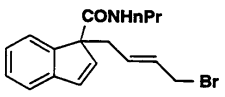
<실시예 271>



A.



디클로로메탄 20 ㎖ 중  3.20 g(20.0 mmol)의 교반 슬러리에 염화옥살릴 15 ㎖(디클로로메탄 중 2 M, 30.0 mmol) 및 DMF 0.1 ㎖를 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 얻어진 황색 용액을 1시간 동안 교반시킨 후, 25 ℃에서 증발하였다. 반고상 잔류물을 THF 15 ㎖에 재용해시키고 THF 25 ㎖ 중 n-프로필아민 3.5 ㎖(43 mmol)의 용액에 아르곤 하에 -10 ℃에서 적가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 10 % 시트르산 용액 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 분리하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피(5 x 20 ㎝ 칼럼, 1:2 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물 2.36 g(59 %)을 황색 고상물(융점 83-86 ℃)로서 얻었다.

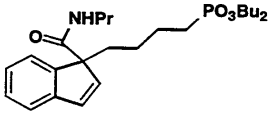


B.

THF 25 ㎖ 중 A 부분의 화합물 1.28 g(6.36 mmol)의 교반 용액에 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드(톨루엔 중 0.5 M, 13.0 mmol) 26.0 ㎖를 아르곤 하에 0 ℃에서 20분에 걸쳐 첨가하였다. 암자색 용액이 형성

되었다. 30분 후, THF 10 ㎖ 중 (E)-1,4-디브로모부텐 4.0 g(18.7 mmol, Aldrich)의 용액을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 1 M 염산 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 분리하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피(5 x 15 ㎝ 칼럼, 19:81 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물 547 ㎎(26 %)을 무색 오일로서 얻었다.

C.



트리부틸 포스파이트 3.5 ㎖ 중 B 부분의 화합물 530 ㎎(1.59 mmol)의 교반 용액을 3시간 동안 아르곤 하에서 110 ℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 0.5 ㎜Hg 및 100 ℃에서 벌브 대 벌브로 증류하여 과량의 트리부틸 포스파이트를 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피(2.5 x 15 ㎝ 칼럼, 3:1 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물 565 ㎎(79 %)을 무색 오일로서 얻었다.

$C_{25}H_{38}NO_4P \cdot 0.25\ H_2O$에 대한 원소 분석

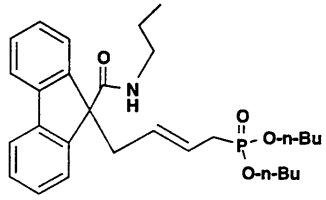
이론치: C, 66.42; H, 8.58; N, 3.10; P, 6.85.

실측치: C, 66.43; H, 8.57; N, 3.05; P, 6.90.

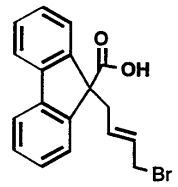
MS (전자분무, + 이온) m/e 448.2 (M+H), 465.3 ($M+NH_4$).

<실시예 272>

(E)-9-[4-(디부톡시포스피닐)-2-부테닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

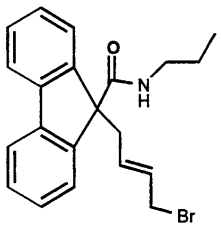


A.



9-플루오렌카르복실산 10 g(0.048 몰)의 THF 150 ㎖의 현탁액에 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 100 ㎖(THF 중 1 M)를 아르곤 하에 0 ℃에서 적가하였다. 30분 후, 1,4-트랜스-2-부텐 10.2 g(0.048 몰)을 첨가하고 반응물을 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 켄칭하고 수성층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켜 유상 고상 잔류물 18 g을 얻었다. 잔류물을 6.5 % MeOH:CH_2Cl_2로 용출하며 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 10 x 25 ㎝)로 정제하여 표제 화합물 2.48 g(수율 15 %)을 유상 고상물로서 얻었다. MS: (CI, $M+NH_4^+$): m/z 360^+.

B.



A 부분의 화합물 2.48 g(7.22 mmol)의 CH_2Cl_2 30 ㎖의 용액에 염화옥살릴 1.46 g(11.4 mmol) 및 DMF 0.1 ㎖를 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반시키고 휘발물을 진공에서 제거하였다. 산 클로라이드를 함유하는 조 잔류물을 CH_2Cl_2과 공증발시키고 다음 반응에서 바로 사용하였다.

산 클로라이드 7.22 mmol의 THF 26 ㎖의 용액에 n-프로필아민 0.899 g(15.2 mmol)을 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가하고 반응물을 1.45시간 동안 교반시켰다. 15분 동안 실온으로 가온시킨 후, 혼합물을 밤새 -80 ℃에서 저장하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하고 수성층을 EtOAc로 2회 추출하고 한데 합한 유기물을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조 증발시켜 표제 화합물 2.79 g(조 회수율 > 100 %, EtOAc를 함유)을 연한 오렌지색 오일로서 얻었다. MS: (CI, $M+H^+$): m/z 384^+.

C. (E)-9-[4-(디부톡시포스피닐)-2-부테닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

B 부분의 화합물 977 ㎎(2.54 mmol) 및 트리 n-부틸 포스파이트 2.75 ㎖의 용액을 아르곤 하에서 17시간 동안 120 ℃에서 가열하였다. 휘발물을 진공에서 제거하여 오일 1.26 g을 얻었다. 잔류물을 2.5 % MeOH:CH_2Cl_2로 용출하며 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 5 x 10 ㎝)로 정제하여 밤새 진공하에 70 ℃에서 가열한 후, 표제 화합물 120 ㎎(A 부분의 화합물로부터 수율 10 %)을 무색 오일로서 얻었다. 표제 화합물의 벌크를 잔류하는 트리-n-부틸 포스파이트를 함유하는 무색 오일로서 분리하였다 (1.07 g).

MS: (CI, $M+H^+$): m/z 498.

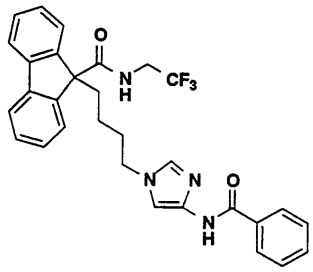
$C_{29}H_{40}NO_4P \cdot 0.90\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 67.78; H, 8.20; N, 2.73.

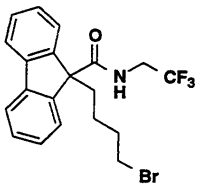
실측치: C, 67.75; H, 7.91; N, 2.76.

<실시예 273>

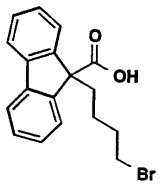
9-[4-[4-(벤조일아미노)-1H-이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



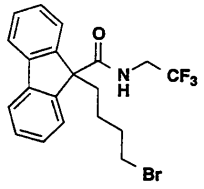
A.



A(1).



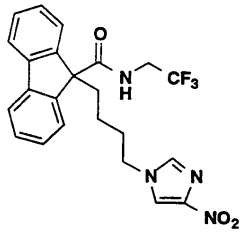
0 ℃에서 THF 1200 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산 50 g(240 mmol)의 용액에 THF 중 n-부틸리튬 211 ㎖(2.5 M, 530 mmol)의 용액을 적가하였다. 황색 반응물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반시킨 후, 1,4-디브로모부탄 31.3 ㎖(260 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반시킨 후, 30시간 동안 실온으로 가온시켰다. 반응물을 물 750 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 수성층을 에틸 에테르 800 ㎖로 추출하였다. 수성층을 HCl 용액 500 ㎖(1 N)로 산성화시킨 후, 디클로로메탄 750 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 표제 화합물 71 g(85 %)을 백색 고상물로서 얻었다.



A(2).

CH_2Cl_2 600 ㎖ 중 A(1) 부분의 산 60 g(173 mmol) 및 DMF 100 ㎕의 용액에 염화옥살릴 104 ㎖(CH_2Cl_2 중 2.0 M, 208 mmol)를 아르곤 하에 0 ℃에서 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 10분 동안 교반시킨 후, 실온으로 가온시키고 1.5시간 동안 교반시켰다. 반응물을 진공에서 농축하여 조 산 클로라이드를 황색 오일로서 얻었다. CH_2Cl_2 500 ㎖ 중 2,2,2-트리플루오로에틸아민 히드로클로라이드 25.9 g(191 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 73 ㎖(521 mmol)를 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가한 후, CH_2Cl_2 15 ㎖ 중 조 산 클로라이드 용액을 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반시키고 CH_2Cl_2 500 ㎖로 희석하고 물 300 ㎖씩으로 2회, 1 N HCl 300 ㎖씩으로 2회, 포화 $NaHCO_3$ 300 ㎖씩으로 2회 및 염수 300 ㎖씩으로 2회 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 오일 80 g을 얻었고, 이를 실리카 겔 2.5 ㎏ 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 및 헥산의 혼합물에서 로딩하고 10 % EtOAc/헥산 4 ℓ 내

지 15 % EtOAc/헥산 2 ℓ 내지 20 % EtOAc/헥산의 계단 기울기 용출하였다. 순수 분획물을 합하고 증발시켜 표제 화합물 52.5 g(71 %)을 백색 고상물(융점 88-92 ℃)로서 얻었다.



B.

DMF 5 ㎖ 중 A 부분의 화합물 1.55 g(3.64 mmol), 4-니트로이미다졸 452 ㎎(4.00 mmol) 및 무수 탄산칼륨 552 ㎎(4.00 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에서 6시간 동안 50 ℃에서 가열하고 실온으로 냉각하고 용매를 진공에서 제거하였다. 황색 잔류물을 EtOAc 50 ㎖ 및 물 10 ㎖ 사이에 분배하였다. 수성층을 EtOAc 3 ㎖로 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 물 10 ㎖씩으로 3회 및 염수 20 ㎖로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 증발시켜 발포체의 고무 1.77 g을 얻었고, 이를 15 % EtOAc/CH_2CH_2로 용출하며 실리카 겔 120 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.51 g(91 %)을 백색 발포체로서 얻었다.

C. 9-[4-[4-(벤조일아미노)-1H-이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

탄소 상의 팔라듐(10 %) 35 ㎎(0.033 mmol)을 건조 EtOAc 2 ㎖ 중 B 부분의 화합물 300 ㎎(0.655 mmol)의 용액에 첨가하고 혼합물을 밤새 실온에서 수소화시켰다(기구). 반응물을 아르곤으로 탈기하고 0 ℃로 냉각하고 염화벤조일 83 ㎕(0.72 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 20분 동안 교반시키고 셀라이트를 통해 여과하고 EtOAc 5 ㎖로 세척하였다. 갈색 여액을 포화 $NaHCO_3$ 2 ㎖씩으로 2회 및 염수 1 ㎖로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 증발시켜 암갈색 오일 282 ㎎을 얻었고, 이를 2 % MeOH/CH_2CH_2로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 253 ㎎(73 %)을 갈색 발포체로서 얻었다.

MS (ES): 533 [M+H]

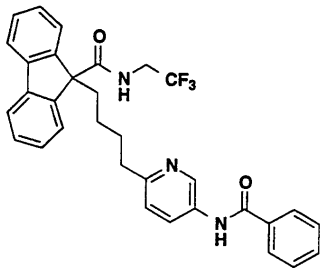
$C_{30}H_{27}F_3N_4O_2 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석

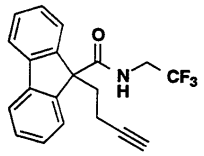
이론치: C, 66.53; H, 5.21; N, 10.35; F, 10.52.

실측치: C, 66.60; H, 5.13; N, 10.19; F, 10.86.

<실시예 274>

9-[4-[5-(벤조일아미노)-2-피리디닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



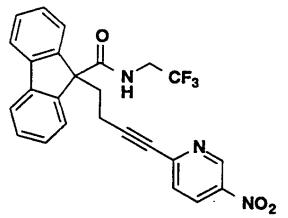


A.

부틸리튬 12.6 ㎖(31.5 mmol)를 THF 150 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산 3.0 g(14.3 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0 ℃에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 첨가하는 동안 반응물은 흐려졌고, 이어서 첨가가 완결될 때 투명해졌다. 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반시킨 후, 3-부티닐 p-톨루엔술포네이트 9.6 g(42.9 mmol)을 적가하였다. 호박색 반응물을 실온으로 가온시킨 후, 24시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 물 75 ㎖씩으로 2회 추출하였다. 한데 합한 수성층을 Et_2O 50 ㎖로 세척한 후, 1 N HCl 30 ㎖로 산성화하였다. 흐린 혼합물을 CH_2Cl_2 50 ㎖씩으로 2회 추출하고 한데 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 오렌지색 조 고무 고상물 1.85 g을 얻었다.

조 산 생성물의 일부 1.75 g을 아르곤 하에서 CH_2Cl_2 20 ㎖에 용해시켰다. DMF의 촉매적 양 26 ㎕(0.33 mmol)에 이어 염화옥살릴 5.0 ㎖(CH_2Cl_2 중 2.0 M, 10 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 수분 동안 버블링시킨 후, 실온에서 1.5시간 동안 교반시킨 후 진공에서 농축하였다. 조 산 클로라이드를 CH_2Cl_2 20 ㎖에 용해하고 CH_2Cl_2 30 ㎖ 중 2,2,2-트리플루오로에틸아민 히드로클로라이드 1.08 g(8.02 mmol) 및 트리

에틸아민 2.8 ㎖(20 mmol)의 현탁액에 아르곤 하에 0 ℃에서 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 10분 동안 교반시키고 CH_2Cl_2 50 ㎖로 희석하고 1 N HCl 20 ㎖씩으로 2회 및 포화 $NaHCO_3$ 20 ㎖로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 증발시켜 진한 오렌지색 반고상물 2.24 g을 얻었고, 이를 2:1 CH_2Cl_2:10 % EtOAc/헥산에 용해시키고 10 % EtOAc/헥산으로 용출하며 실리카 겔 175 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.16 g(22 %)을 황색 고상물(융점 109-113 ℃)로서 얻었다.



B.

요오드화구리(I) 4 ㎎(0.02 mmol)을 트리에틸아민 3 ㎖ 및 DMF 2 ㎖의 혼합물 중 A 부분의 화합물 343 ㎎(1 mmol) 및 2-브로모-5-니트로피리딘 203 ㎎(1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 황색 용액을 아르곤으로 탈기한 후, 0 ℃로 냉각하였다. 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 14 ㎎(0.02 mmol)을 첨가하고 반응물을 0 ℃에서 10분 동안에 이어 실온에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물 20 ㎖로 희석하고 EtOAc 20 ㎖씩으로 2회 추출하였다. 한데 합한 유기층을 물 10 ㎖씩으로 3회 세척한 후, K_2CO_3 상에서 건조하였다. 증발시켜 갈색 발포체의 고무 520 ㎎을 얻었고, 이를 20 % EtOAc/ 헥산으로 용출하며 실리카 겔 65 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 342 ㎎(74 %)을 황색 발포체로서 얻었다.

C. 9-[4-[5-(벤조일아미노)-2-피리디닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

EtOAc 2 ㎖ 중 B 부분의 화합물 334 ㎎(0.718 mmol) 및 탄소 상의 10 % 팔라듐 38 ㎎(0.036 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 실온에서 수소화시키고(기구) EtOAc 30 ㎖에 의해 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 진공에서 농축하여 아미노피리딘 292 ㎎를 갈색 고무로서 얻었다.

아민의 일부 262 ㎎(0.597 mmol)을 CH_2Cl_2 3 ㎖에 용해시키고 아르곤 하에서 0 ℃로 냉각시킨 후, 트리에틸아민 125 ㎕(0.896 mmol) 및 염화벤조일 77 ㎕(0.658 mmol)를 순차적으로 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반시키고 CH_2Cl_2 5 ㎖로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 1 ㎖씩으로 2회 및 염수 1 ㎖로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 증발시켜 녹색 발포체 360 ㎎을 얻었고, 이를 50 % EtOAc/헥산으로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 불순 생성물 192 ㎎을 황색 유리 발포체로서 얻었다. 생성물을 EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 추가로 정제하였다. 처음 두 수득물을 합하고 밤새 50 ℃에서 진공 오븐 내에서 건조하여 표제 화합물 90 ㎎(21 %)을 회백색 고상물로서 얻었다.

융점 166-169 ℃.

MS (ES): 544 [M+H].

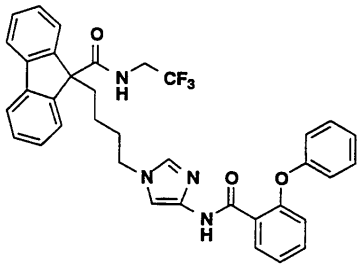
$C_{32}H_{28}F_3N_3O_2 \cdot 0.3\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 70.01; H, 5.25; N, 7.65.

실측치: C, 70.06; H, 4.98; N, 7.33.

<실시예 275>

9-[4-[4-[(2-페녹시벤조일)아미노]-1H-이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



A. 2-페녹시벤조산 클로라이드

아르곤 하에서 CH_2Cl_2 10 ㎖ 중 2-페녹시벤조산 500 ㎎(2.33 mmol) 및 DMF 1방울의 용액에 염화옥살릴 1.3 ㎖(CH_2Cl_2 중 2.0 M, 2.6 mmol)를 적가하였다. 첨가한 후 방출하는 기체의 버블링을 5분 동안 계속했다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 연황색 조 오일로서 얻었다.

B. 9-[4-[4-[(2-페녹시벤조일)아미노]-1H-이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

탄소 상의 팔라듐(10 %) 74 ㎎(0.07 mmol)을 건조 EtOAc 5 ㎖ 중 실시예 273B의 화합물 640 ㎎(1.4 mmol)의 용액에 첨가하고 혼합물을 밤새 실온에서 수소화시켰다(기구). 반응물을 아르곤으로 탈기하고 0 ℃

로 냉각하고 트리에틸아민 290 ㎕(2.10 mmol)를 첨가하였다. CH_2Cl_2 2 ㎖ 중 A 부분의 산 클로라이드 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 탁한 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 CH_2Cl_2 20 ㎖씩으로 3회 헹구었다. 여액을 포화 $NaHCO_3$ 10 ㎖ 및 염수 10 ㎖로 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 암갈색 발포체 1.0 g을 얻었고, 이를 2 % MeOH/CH_2Cl_2로 용출하며 실리카 겔 75 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 670 ㎎(77 %)을 황색 발포체로서 얻었다.

MS (ES): 625 [M+H].

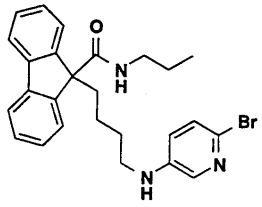
$C_{36}H_{31}F_3N_4O_3$에 대한 원소 분석

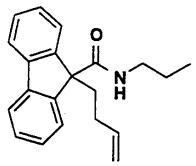
이론치: C, 69.22; H, 5.00; N, 8.97; F, 9.12.

실측치: C, 68.84; H, 4.90; N, 8.80; F, 8.80.

<실시예 276>

9-[4-[(2-브로모-5-피리디닐)아미노]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드





A.

실시예 274A의 화합물을 위한 방법에 따라서, 9-플루오렌카르복실산 4.2 g(20 mmol) 및 4-브로모-1-부텐 2.2 ㎖(22 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물 5.1 g(84 %)을 백색 고상물(융점 67-69 ℃)로서 얻었다.

B. 9-[4-[(2-브로모-5-피리디닐)아미노]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

THF 2 ㎖ 중 A 부분의 화합물 500 ㎎(1.64 mmol)의 용액을 9-보라비시클로[3.3.1]노난 3.3 ㎖(THF 중 0.5 M, 1.64 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가하였다. 투명 무색 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반시킨 후, 추가로 디옥산 10 ㎖로 희석하였다. 무수 인산칼륨 316 ㎎(1.49 mmol)에 이어 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 52 ㎎(0.045 mmol)을 첨가하였다. 2-브로모-5-니트로피리딘 302 ㎎(1.49 mmol)을 첨가하고 반응물을 60 ℃에서 밤새 교반시킨 후, 실온으로 냉각하였다. 물 30 ㎖를 첨가하고 반응물을 2시간 동안 공기중에서 격렬하게 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc 100 ㎖에 이어 20 ㎖로 추출하고 한데 합한 유기층을 염수 20 ㎖씩으로 2회 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 갈색 오일 1.2 g을 얻었고, 이를 최소량의 CH_2Cl_2에 용해시키고 40 % EtOAc/헥산으로 용출하며 실리카 겔 75 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 불순 생성물 200 ㎎을 황색 발포체로서 얻었다. 50 % EtOAc/헥산으로 용출하며 추가로 크로마토그래피하여 표제 화합물 147 ㎎(19 %)을 황색 고상물로서 얻었다.

융점 139-141 ℃.

MS (ES): 478/480 [M+H].

$C_{26}H_{28}BrN_3O \cdot 0.3\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 64.54; H, 5.96; N, 8.68.

실측치: C, 64.61; H, 5.88; N, 8.66.

<실시예 277 내지 286>

추가되는 하기 화합물들을 상기된 방법에 따라 제조하였다.

<실시예 277>

9-[2-[[[4-(벤조일아미노)페닐]술포닐]아미노]에틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

융점 235-236 ℃

MS (ES) 594 (M+H); 1187 (2M+H)

$C_{31}H_{26}F_3N_3O_4S$에 대한 원소 분석

이론치: C, 62.72; H, 4.41; N, 7.08; F, 9.60; S, 5.40.

실측치: C, 62.56; H, 4.45; N, 7.00; F, 9.54; S, 5.21.

<실시예 278>

9-(4-페닐부틸)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

융점 88-90 ℃

MS (CI) 384 (M+H)

$C_{27}H_{29}NO$에 대한 원소 분석

이론치: C, 84.56; H, 7.62; N, 3.65.

실측치: C, 84.62; H, 7.66; N, 3.72.

<실시예 279>

3-[(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)술포닐]프로판산, 메틸 에스테르

융점 74-77 ℃

MS (FAB, + 이온) m/z 376 ($M+NH_4$) m/z 359 (M+H)

$C_{20}H_{22}O_4S \cdot 0.29\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 66.04; H, 6.26; N, 8.81.

실측치: C, 66.04; H, 6.11; N, 8.45.

<실시예 280>

9-[4-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

융점 109-111 ℃

MS (ES, + 이온) m/z 517 (M+H)

$C_{30}H_{32}N_2O_2S_2 + H_2O$ 0.40 몰에 대한 원소 분석

이론치: C, 68.78; H, 6.31; N, 5.35; S, 12.24.

실측치: C, 68.56; H, 6.07; N, 5.57; S, 12.23.

<실시예 281>

9-[3-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

융점 82-85 ℃

MS (ES, + 이온) m/z 503 (M+H)

$C_{29}H_{30}N_2O_2S_2 + H_2O$ 0.56 몰에 대한 원소 분석

이론치: C, 67.93; H, 6.12; N, 5.46; S, 12.50.

실측치: C, 68.03; H, 5.83; N, 5.36; S, 12.51.

<실시예 282>

(Z)-9-[4-(디에톡시포스피닐)-2-부테닐]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

융점 88-91 ℃

MS (CI-NH_3, + 이온) m/z 482 (M+H)

$C_{24}H_{27}NO_4PF_3$에 대한 원소 분석

이론치: C, 59.87; H, 5.65; N, 2.91; P, 6.43; F, 11.84.

실측치: C, 59.52; H, 5.61; N, 2.89; P, 6.92; F, 11.94.

<실시예 283>

9-[4-(디에톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

융점 87-89 ℃

MS (FAB) m/z 484 (M+H)

$C_{24}H_{29}NO_4PF_3 + H_2O$ 0.13 몰에 대한 원소 분석

이론치: C, 59.33; H, 6.07; N, 2.88; P, 6.37; F, 11.73.

실측치: C, 59.09; H, 5.98; N, 2.95; P, 6.51; F, 11.92.

<실시예 284>

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

융점 56-57 ℃

MS (ES, + 이온) m/z 590 (M+H)

$C_{29}H_{37}NO_4F_5P$에 대한 원소 분석

이론치: C, 59.08; H, 6.33; N, 2.38; P, 5.25; F, 16.11.

실측치: C, 58.80; H, 6.34; N, 2.26; P, 5.05; F, 15.90.

<실시예 285>

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-9H-크산텐-9-카르복스아미드

융점 64-67 ℃

MS (ES, + 이온) m/z 516 (M+H)

$C_{29}H_{42}O_5NP$에 대한 원소 분석

이론치: C, 67.55; H, 8.21; N, 2.72; P, 6.01.

실측치: C, 67.25; H, 8.17; N, 2.68; P, 5.99.

<실시예 286>

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (ES, + 이온) m/z 657 ($M+NH_4$) 640 (M+H)

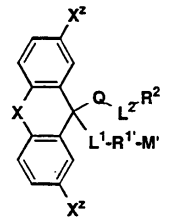
$C_{30}H_{37}NF_7PO_4$에 대한 원소 분석

이론치: C, 56.34; H, 5.83; N, 2.19; F, 20.79; P, 4.84.

실측치: C, 56.03; H, 5.91; N, 2.15; F, 20.74; P, 4.77.

본 발명의 하기 화합물들은 전술되고 실시예에서 수행된 방법에 따라 제조될 수 있다.

<표>



X는 결합 또는 O이고,

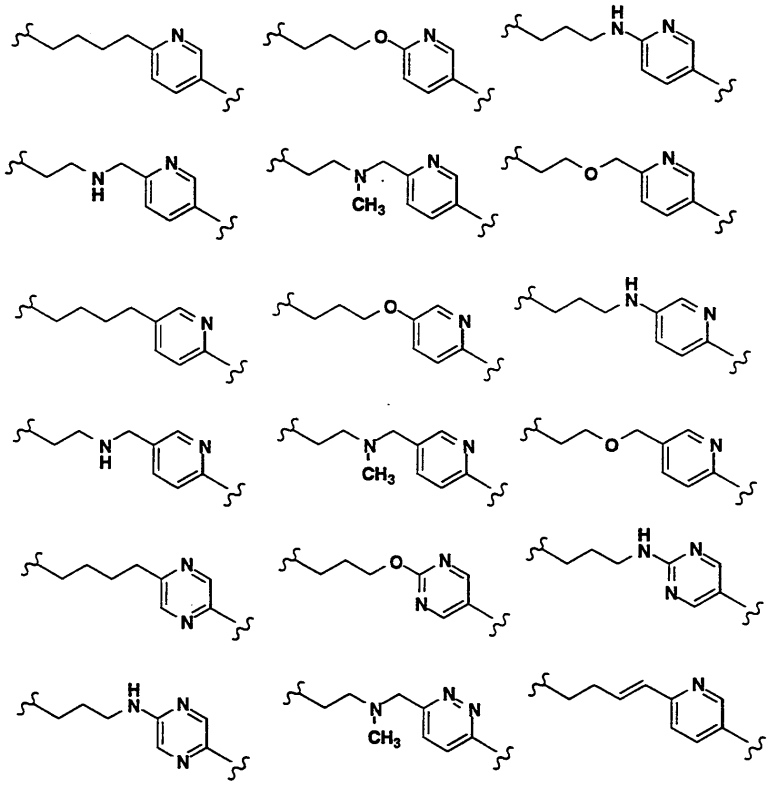
X^z는 H 또는 F이고,

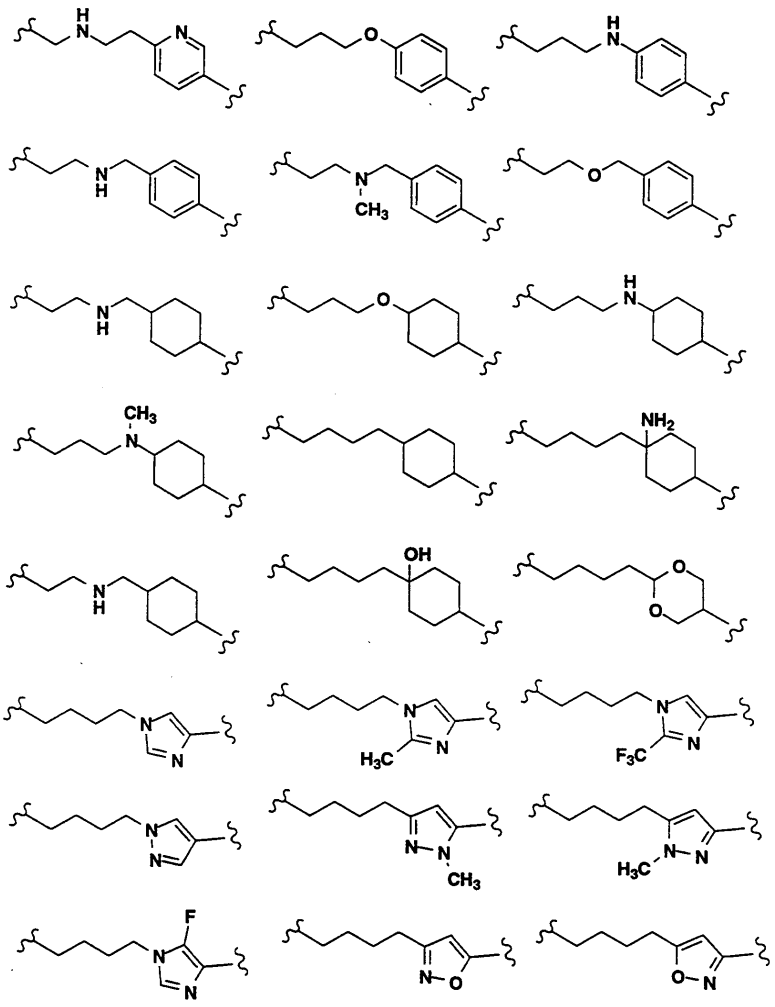
Q는 CONH, CO 또는 SO_2이고,

L^2-R^2는 CH_2CF_3, $CH_2CF_2CF_3$, 프로필, 부틸, $-(CH_2)_5PO(O부틸)_2$이고,

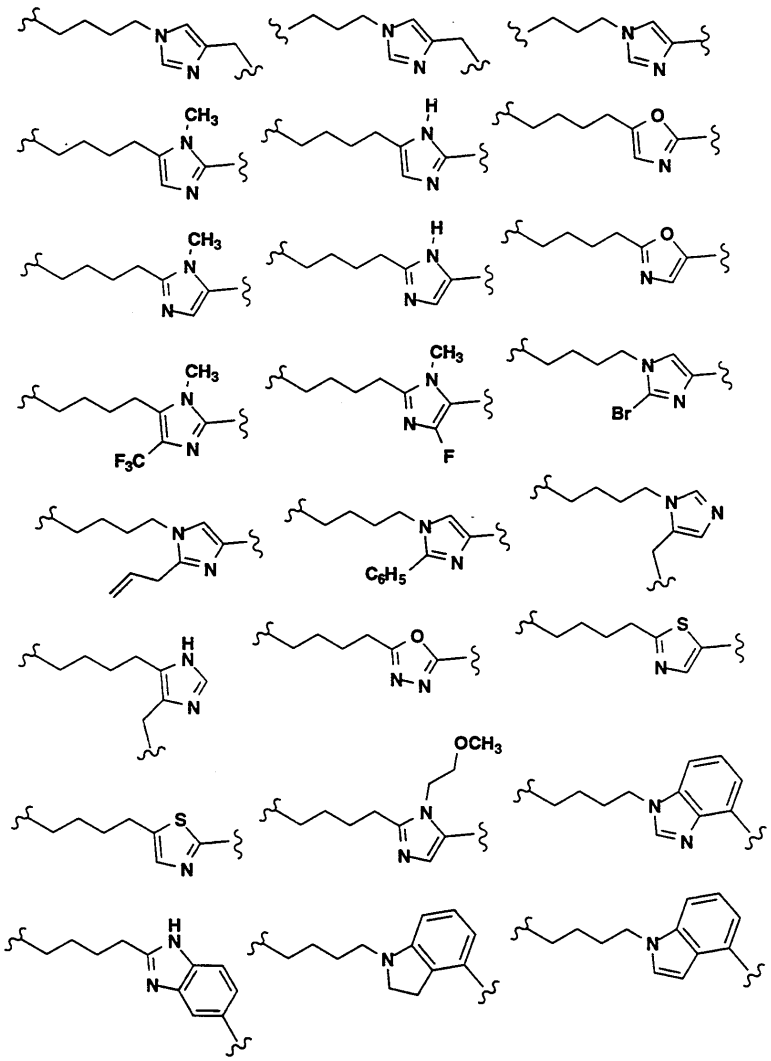
M^1은 벤즈아미도, 2-페녹시벤즈아미도, 2-페닐벤즈아미도, 시클로헥산카르복스아미도, 2-메톡시-3-피리딘 카르복스아미도, 벤젠술폰아미도, 페닐우레이도, t-부톡시카르보닐아미노, 2,3-디히드로-1-옥소-1H-이소 인돌-2-일, 2,3-디히드로-1,3-디옥소-1H-이소인돌-2-일(2-프탈이미도)이고, 모든 피리딘의 N-옥사이드를 포함한다.

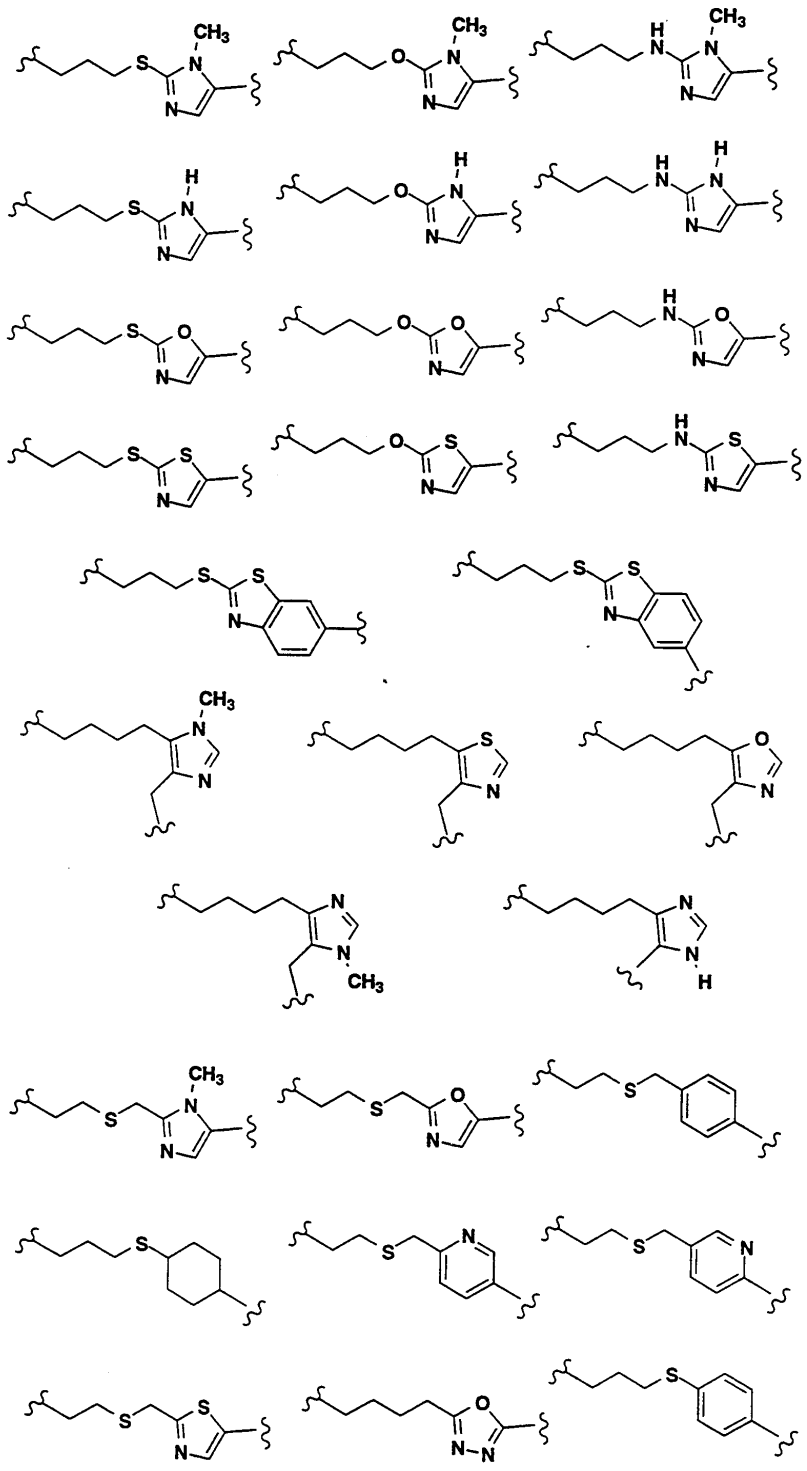
$-L^{1}-R^{1'}-$의 예:





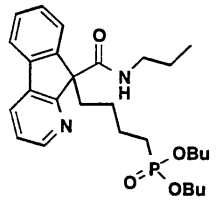
—

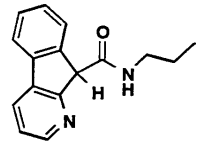




<실시예 287>

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-9H-인데노[2,1-b]피리딘-9-카르복스아미드





A.

1-아자-플루오렌 233 ㎎[1.39 mmol; 공지된 방법에 의해 벤조(f)퀴놀린으로부터 제조됨, 문헌 Kloc, K. Journal f. prakt. Chemie, 319, 959-967 (1977) 및 Kloc, K. Heterocycles, 9, 849-852(1978) 참조] 및 n-프로필이소시아네이트 0.13 ㎖(1.39 mmol)의 THF 5 ㎖ 용액을 -78 ℃로 냉각하고 배기하고 실온으로 가온시키고 최종적으로 아르곤으로 퍼징하여 3회 탈기하였다. 탈기된 용액에 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 1.4 ㎖(THF 중 1 M)를 -10 ℃에서 적가하였다. 5분 후, n-프로필이소시아네이트 제2 부분 0.13 ㎖(1.39 mmol)를 적색 용액에 첨가하였다. 녹색 반응 혼합물을 추가되는 15분 후에 포화 NH_4Cl로 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고 유기물을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켜 적색의 유상 고상 잔류물 535 ㎎을 얻었다. 잔류물을 20 % EtOAc:CH_2Cl_2로 용출하고 5 % MeOH:CH_2Cl_2로 플러싱하며 플래시 크로마토그래피(SilicAR$^{(R)}$ 완충 실리카 겔, 5 x 7 ㎝)로 정제하여 표제 화합물 202 ㎎(수율 58 %)을 오렌지색 고상물로서 얻었다.

융점 131-133 ℃.

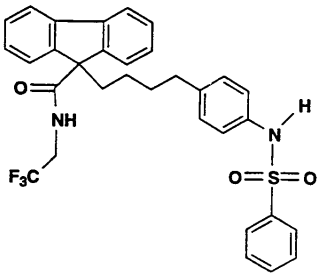
MS: (FAB, $M+H^+$): m/z 253^+.

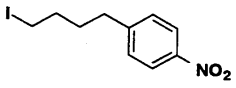
B. 9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-9H-인데노[2,1-b]피리딘-9-카르복스아미드

A 부분의 화합물 250 ㎎(0.990 mmol)의 THF 5 ㎖(탈기됨)의 현탁액에 n-BuLi 0.8 ㎖(헥산 중 2.5 M)를 아르곤 하에 0 ℃에서 적가하였는데, 모든 염기가 첨가된 후, 용액으로부터 적색 고상물이 침전되었다. 10분 후, 실시예 202A의 요오다이드 403 ㎎(1.07 mmol)을 첨가하고 반응물을 1시간 동안 교반시켰다. TLC 분석에 의하면 반응이 거의 일어나지 않았으므로 실시예 202A의 요오다이드의 제2 부분 110 ㎎(0.294 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 갈색 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하고 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 한데 합한 유기물을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 갈색 오일 740 ㎎을 얻었다. 잔류물을 3.75 % MeOH:CH_2Cl_2:0.2 % NH_4OH로 용출하며 플래시 칼럼 크로마토그래피(SilicAr CC-7, 74 g)로 정제하여 불순 표제 화합물 386 ㎎을 얻었다. 잔류물을 2.5 % MeOH:EtOAc로 용출하며 플래시 칼럼 크로마토그래피(SilicAr CC-7, 60 g)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 260 ㎎(수율 52 %)을 유색 오일로서 얻었다. MS (전자분무, + 이온) m/z 501 (M+H).

<실시예 288>

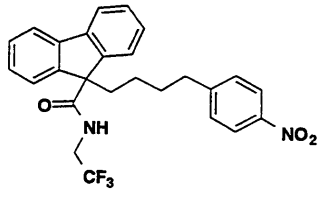
9-[4-[4-[(페닐술포닐)아미노]페닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드





A.

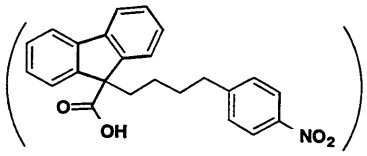
THF 5 ㎖ 중 요오드 1.40 g(5.5 mmol)의 용액을 아르곤 하에 실온에서 THF 10 ㎖ 중 4-(4-니트로페닐)-1-부탄올 975 ㎎(5 mmol), 트리페닐포스핀 1.44 g(5.5 mmol) 및 이미다졸 749 ㎎(11 mmol)의 용액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 진한 오렌지색 용액을 실온에서 15분 동안 교반시키고 헥산 50 ㎖로 희석한 후, 10 % 중아황산나트륨, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수 각 20 ㎖씩으로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하였다. 여액에 실리카 겔 4 g을 첨가하고 혼합물을 진공에서 농축하여 황색 분말을 얻었고, 이를 25 % CH_2Cl_2/헥산으로 용출하며 실리카 겔 120 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 요오다이드 1.33 g(87 %)을 연황색 결정질 고상물(융점 44-45 ℃)로서 얻었다.



B.

부틸리튬 2.0 ㎖(헥산 중 2.5 M, 5.0 mmol)를 THF 10 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산 480 ㎎(2.3 mmol)의 용

액에 아르곤 하에 0 ℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가하는 동안 반응물은 투명 용액에서 백색 현탁액이 된 후, 황색 용액이 되었다. 반응물을 0 ℃에서 20분 동안 교반시키며 THF 4 ㎖ 중 A 부분의 요오다이드 671 ㎎(2.2 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1.5시간 동안 교반시키고 실온으로 가온시킨 후, 실온에서 3.5시간 동안 교반시켰다. 반응물을 1 N HCl로 pH 약 3으로 켄칭하고, 물 10 ㎖로 희석시킨 후, EtOAc 20 ㎖씩으로 2회 추출하였다. 한데 합한 유기층을 물 및 염수 각 10 ㎖씩으로 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 잔류물을 얻었고, 이를 톨루엔 10 ㎖와 공비시켜 진한색 발포체 형상의 하기 화학식의 조 산을 얻었다.



CH_2Cl_2 6 ㎖ 중 DMF 3방울을 함유하는, 상기 제조된 조 산 용액에 염화옥살릴 3 ㎖(CH_2Cl_2 중 2.0 M, 6.0 mmol)를 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 반응물을 진공에서 농축하여 진한색 오일을 얻었고, 이를 THF 5 ㎖로 희석하고 아르곤 하에서 0 ℃로 냉각하였다. 트리플루오로에틸아민 0.63 g(8 mmol)을 2분에 걸쳐 적가하고 반응물을 0 ℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응물을 EtOAc 30 ㎖ 및 물 10 ㎖ 사이에 분배하였다. 유기층을 1 N HCl 7 ㎖ 및 염수 5 ㎖로 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 갈색 오일 974 ㎎을 얻었고, 이를 CH_2Cl_2에 용해하고 15:85 EtOAc/헥산으로 용출하며 실리카 겔 75 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.75 g(69 %)을 탁한 오일로서 얻었다.

C. 9-[4-[4-[(페닐술포닐)아미노]페닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

EtOAc 15 ㎖ 중 B 부분의 화합물 220 ㎎(0.47 mmol) 및 탄소 상의 10 % 팔라듐 20 ㎎의 혼합물을 18시간 동안 실온에서 수소화시키고(기구압) EtOAc에 의해 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 진공에서 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 고진공 하에서 펌핑하여 탁한 오일을 얻었다.

페닐술포닐 클로라이드 80 ㎎(0.46 mmol)을 CH_2Cl_2 4 ㎖ 중 조 아민(약 0.45 mmol) 및 피리딘 35 ㎎(0.46 mmol)의 용액에 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반시키고 에틸 아세테이트 50 ㎖로 희석하고 1 N HCl 10 ㎖ 및 물 10 ㎖로 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 증발시켜 오일을 얻었고, 이를 실리카 겔 10 g 상으로 흡수시킨 후, 30 % EtOAc/헥산으로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.23 g(88 %)을 분홍색 고상물로서 얻었다.

융점 130-132 ℃

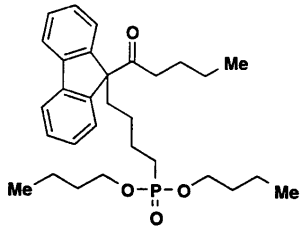
$C_{32}H_{29}N_2SO_3F_3$ + 0.2 CH_2Cl_2에 대한 원소 분석

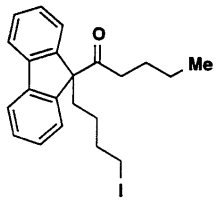
이론치: C, 64.93; H, 4.98; N, 4.70; S, 5.38; F, 9.57.

실측치: C, 65.16; H, 5.08; N, 4.55; S, 5.52; F, 9.17.

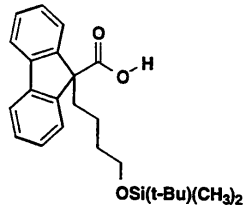
<실시예 289>

[4-[9-(1-옥소펜틸)-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산, 디부틸 에스테르

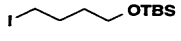




A.



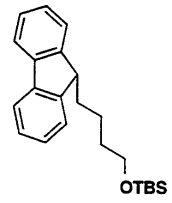
A(1).

THF 20 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산 5 g(23.78 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M) 20.6 ㎖(52.32 mmol)를 아르곤 하에 0 ℃에서 적가하였다. 귤적색의 음이온 용액을 0.5시간 동안 교반시키며, 

(여기서 TBS는 t-Bu$(CH_3)_2$·Si-임) 7.5 g(23.78 mmol)을 적가하였다. 반응물을 점차적으로 실온으로 가온시키고 36시간 동안 교반시키며 에틸 아세테이트/H_2O의 1:1 혼합물 250 ㎖로 희석하였다. 유기물을 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 9:1 디클로로메탄/이소프로판올로 용출하며 실리카 겔 250 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 4.9 g(52 %)을 황색 오일로서 얻었다.

TLC: 실리카 겔 (9:1 디클로로메탄/이소프로판올)

R_f = 0.50.

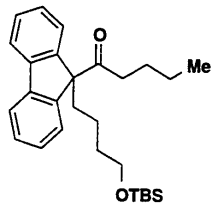


A(2).

A(1) 부분의 화합물 550 ㎎(1.38 mmol)에 DMSO 5 ㎖를 첨가하였다. 반응물을 아르곤 하에 실온에서 18시간 동안 교반시키며 에테르로 희석하고 물로 3회 세척하였다. 95:5 헥산/에틸 아세테이트로 용출하며 실리카 겔 100 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 340 ㎎(70 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

TLC: 실리카 겔 (95:5 헥산/에틸 아세테이트)

R_f = 0.31.



A(3).

THF 3 ㎖ 중 A(2) 부분의 화합물 340 ㎎(0.96 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M) 462 ㎕(1.16 mmol)를 아르곤 하에 0 ℃에서 적가하였다. 얻어진 음이온 용액을 0.5시간 동안 교반시키며 갓 증류된 염화발레릴(Aldrich) 140 ㎕(1.16 mmol)를 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반시키며 에테르로 희석하고 $NaHCO_3$으로 켄칭하였다. 유기물을 물, 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 95:5 헥산/디클로로메탄으로 용출하며 실리카 겔 100 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 290 ㎎(69 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

TLC: 실리카 겔 (95:5 헥산/에틸 아세테이트)

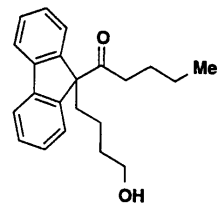
R_f = 0.36.

MS (CI-NH_3, + 이온) m/e 397 (M+H).

$C_{24}H_{32}O_3Si$ + H_2O 0.15 몰에 대한 원소 분석

이론치: C, 72.20; H, 8.15.

실측치: C, 72.20; H, 7.88.

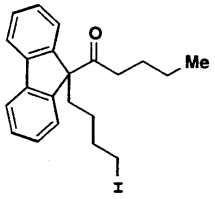


A(4).

A(3) 부분의 화합물 200 ㎎(0.46 mmol)에 5:95 수성 HF/아세토니트릴 1 ㎖를 첨가시켰다. 반응물을 아르곤 하에 실온에서 3시간 동안 교반시키며 에테르로 희석하고 $NaHCO_3$, 물로 3회 및 염수로 세척하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 7:3 헥산/에틸 아세테이트로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 120 ㎎(81 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

TLC: 실리카 겔 (8:2 헥산/에틸 아세테이트)

R_f = 0.15.



A(5).

THF 1.5 ㎖ 중 A(4) 부분의 화합물 120 ㎎(0.37 mmol)의 용액에 이미다졸 55 ㎎(0.81 mmol)에 이어 트리페닐포스핀 126 ㎎(0.48 mmol)을 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반시키며 THF 1 ㎖ 중 요오드 122 ㎎(0.48 mmol)을 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1시간 동안에 이어 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 헥산으로 희석하고 갓 제조된 중아황산나트륨 용액, $NaHCO_3$, 물, 염수로 세척하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 9:1 헥산/에틸 아세테이트로 용출하며 실리카 겔 25 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 130 ㎎(81 %)을 무색 오일로서 얻었다.

TLC: 실리카 겔 (9:1 헥산/에틸 아세테이트)

R_f = 0.40

B. [4-[9-(1-옥소펜틸)-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산, 디부틸 에스테르

A 부분의 요오다이드 220 ㎎(0.51 mmol)에 트리부틸 포스파이트(순수) 688 ㎕(2.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 32시간 동안 120 ℃로 가열하고 벌브 대 벌브로 증류하여(5 ㎜, 100 ℃) 저비점 불순물을 제거하고 표제 화합물 260 ㎎(87 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

MS (ES NH_3, + 이온) m/e 516 ($M+NH_4$), 499 (M+H).

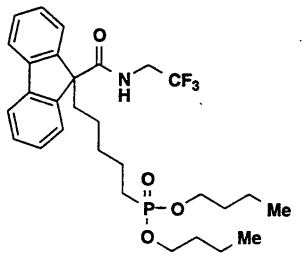
$C_{30}H_{43}O_4P$ + CH_2Cl_2 0.24 몰에 대한 원소 분석

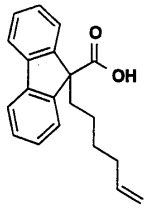
이론치: C, 69.98; H, 8.44; P, 5.97.

실측치: C, 69.97; H, 8.41; P, 6.26.

<실시예 290>

9-[5-(디부톡시포스피닐)펜틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

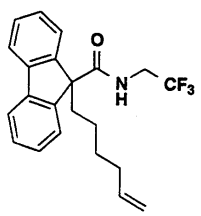




A.

THF 50 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산 3.0 g(14.30 mmol)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 2.5 M) 11.4 ㎖(28.60 mmol)를 아르곤 하에 0 ℃에서 적가하였다. 음이온 용액을 0.5시간 동안 교반시키며 6-브로모-1-헥센 2.3 ㎖(17.16 mmol)를 적가하였다. 반응물을 점차적으로 실온으로 가온시키고 18 시간 동안 교반시키며 에틸 아세테이트/물의 1:1 혼합물 200 ㎖로 희석하였다. 유기물을 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 95:5 디클로로메탄/이소프로판올로 용출하며 실리카 겔 200 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 900 ㎎(22 %)을 연황색 고상물로서 얻었다.

MS (CI-NH_3, + 이온) m/z 310 ($M+NH_4$), 293 (M+H).

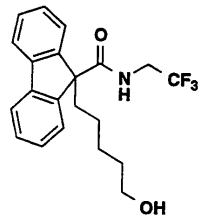


B.

CH_2Cl_2 10 ㎖ 중 A 부분의 화합물 800 ㎎(2.74 mmol)의 용액에 DMF 2방울 및 염화옥살릴(CH_2Cl_2 중 2.0 M) 2.0 ㎖(4.11 mmol)를 아르곤 하에 실온에서 적가하였다. 반응물을 45분 동안 교반시키며 증발 건조하였다.

또 하나의 플라스크 내에서 트리에틸아민 1.1 ㎖(8.22 mmol)를 CH_2Cl_2 10 ㎖ 중 2,2,2-트리플루오로에틸아민 446 ㎎(3.29 mmol)에 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가하였다. 이 슬러리를 15분 동안 교반시키며 CH_2Cl_2 5 ㎖ 중 상기 산 클로라이드를 적가하였다. 반응물을 점차적으로 실온으로 가온시키고 18시간 동안 교반시키며 에테르로 희석하고 물, 1 N HCl, $NaHCO_3$, 물, 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 6:4 헥산/에틸 아세테이트로 용출하며 실리카 겔 100 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 740 ㎎(74 %)을 연황색 고상물로서 얻었다.

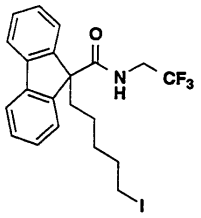
MS (ES NH_3, - 이온) m/z 372 (M-H).



C.

메탄올 2 ㎖ 중 B 부분의 화합물 250 ㎎(0.67 mmol)을 -78 ℃에서 0.5시간 동안 O_2/O_3의 스트림으로 처리하며 반응물을 N_2로 퍼징하고 수소화붕소나트륨 펠릿 76 ㎎(2.0 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 점차적으로 실온으로 가온시키고 18시간 동안 교반시키며 에테르로 희석하고 NH_4Cl, 물, 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 3:2 헥산/에틸 아세테이트로 용출하며 실리카 겔 100 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 200 ㎎(79 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

MS (ES NH_3, - 이온) m/z 376 (M-H).



D.

아르곤 하에 0 ℃에서 THF 3 ㎖ 중 C 부분의 화합물 200 ㎎(0.53 mmol)의 용액에 이미다졸 76 ㎎(1.12 mmol)에 이어 트리페닐포스핀 180 ㎎(0.69 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 0.5시간 동안 교반시키며, THF 3 ㎖ 중 요오드 175 ㎎(0.69 mmol)을 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1시간 동안에 이어 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 헥산으로 희석하고 갓 제조된 중아황산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기물을 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 9:1 헥산/에틸 아세테이트로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 200 ㎎(78 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

E. 9-[5-(디부톡시포스피닐)펜틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

D 부분의 화합물 200 ㎎(0.41 mmol)에 트리부틸 포스파이트(순수) 555 ㎕(2.05 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 120 ℃로 가열하고 벌브 대 벌브로 증류하여(5 ㎜, 100 ℃) 저비점 불순물을 제거하고 표제 화합물 234 ㎎(98 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 88-91 ℃

MS (ES NH_3, + 이온) m/z 571 ($M+NH_4$), 554 (M+H)

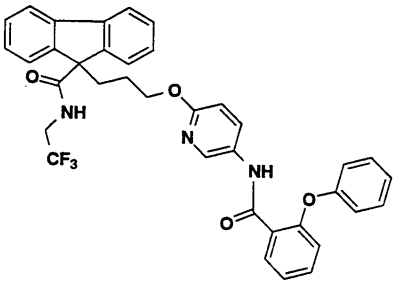
$C_{29}H_{39}NO_4PF_3$ + 0.3 H_2O에 대한 원소 분석

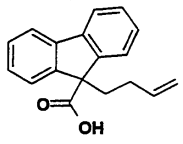
이론치: C, 62.31; H, 7.14; N, 2.51; P, 5.54.

실측치: C, 62.35; H, 7.21; N, 2.38; P, 5.76.

<실시예 291>

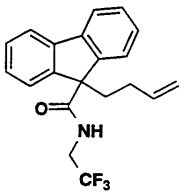
9-[3-[[5-[(2-페녹시벤조일)아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드





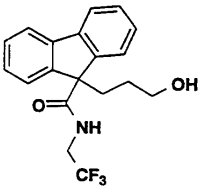
A.

건조 THF 600 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산 12.6 g(60 mmol)의 교반 용액에 헥산(132.5 mmol) 중 2.5 M n-부틸리튬 53 ㎖를 아르곤 하에 0 ℃에서 20분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반시킨 후, 4-브로모-1-부텐 7.3 ㎖(72 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0 ℃에서 10분 동안에 이어 실온에서 2일 동안 교반시켰다. 4-브로모-1-부텐 3.0 ㎖(30 mmol)를 추가로 첨가하고 2일 동안 교반을 계속했다. 물 100 ㎖를 첨가하고 혼합물을 농축하여 THF를 제거하였다. 물을 추가로 첨가하고 혼합물을 에테르 200 ㎖씩으로 2회 추출하였다. 수성층을 CH_2Cl_2에 의해 분층하고 1 N HCl(pH < 2)로 산성화시켰다. CH_2Cl_2로 3회 추출한 후, 한데 합한 CH_2Cl_2 분획물을 물로 2회 세척하고 건조시키고($MgSO_4$) 농축하여 표제 화합물 14.5 g(92 %)을 연황색 비결정질 고상물로서 얻었다.



B.

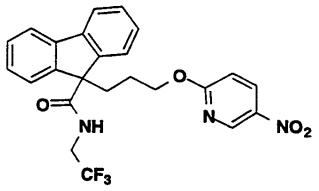
A 부분의 화합물 9.1 g(34.5 mmol)을 건조 THF 및 건조 톨루엔(2x)으로부터 진공에서 농축한 후, 방새 진공에서 건조하였다. 건조 CH_2Cl_2 100 ㎖ 및 DMF 133 ㎕ 중 산 용액에 CH_2Cl_2(52 mmol) 중 2.0 M 염화옥살릴 26 ㎖를 질소 하에서 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반시킨 후, 진공에서 농축하고 1시간 동안 0.5 ㎜에서 건조하여 A 부분의 화합물인 조 산 클로라이드를 얻었다. 트리에틸아민 14.5 ㎖(104 mmol)를 건조 CH_2Cl_2 70 ㎖ 중 2,2,2-트리플루오로에틸아민 히드로클로라이드 교반 현탁액에 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가하고 슬러리를 0 ℃에서 10분 동안 교반시켰다. CH_2Cl_2 35 ㎖ 중 A 부분의 화합물인 조 산 클로라이드 용액을 내부 온도를 12 ℃ 미만으로 유지하며 15분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반시킨 후, CH_2Cl_2 175 ㎖로 희석하였다. CH_2Cl_2 용액을 1 N HCl 70 ㎖씩으로 2회, 물 175 ㎖, 5 % $NaHCO_3$ 110 ㎖ 및 물 175 ㎖씩으로 2회 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하여 조 표제 화합물 11.4 g을 고상물로서 얻었다. 이 고상물을 추가되는 조 표제 화합물 6.54 g과 합하고, 한데 합한 조 표제 화합물을 CH_2Cl_2를 사용하며 실리카 겔 700 g 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 15.5 g(82 %)을 융점 105-107 ℃인 고상물로서 얻었다.



C.

1:1 디클로로메탄/메탄올 20 ㎖ 중 B 부분의 화합물 0.50 g(1.44 mmol)의 용액이 담청색이 될 때까지 -78 ℃에서 O_2/O_3의 스트림으로 처리하였다. 혼합물을 $NaBH_4$ 0.2 g(1 펠릿, 5.26 mmol)로 처리하고 18시간 동안 교반시켰다. 얻어진 무색 용액을 1:1 NH_4Cl 용액/에틸 아세테이트 150 ㎖로 희석하고 층들을 분리하였다. 유기 분획물을 건조시키고($MgSO_4$) 여과하고 농축시켜 표제 화합물 0.44 g(89 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 111-114 ℃.



D.

THF 7 ㎖ 중 C 부분의 화합물 0.50 g(1.43 mmol)의 용액을 NaH 38 ㎎(1.57 mmol)으로 처리하고 0.5시간 동안 교반시켰다. 모든 회색 고상물을 소모시킨 후, 2-브로모-5-니트로피리딘 0.32 g(1.57 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 진한 오렌지색 용액을 실온에서 18시간 동안 교반시키고 1:1 물/에틸 아세테이트 150 ㎖로 희석하고 층들을 분리하였다. 유기 분획물을 건조시키고($MgSO_4$) 여과하고 농축하였다. 잔류물을 1:4 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.81 g(99 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

E. 9-[3-[[5-[(2-페녹시벤조일)아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

EtOAc 20 ㎖ 중 D 부분의 화합물 0.78 g(1.65 mmol) 및 탄소 상의 10 % 팔라듐 80 ㎎의 혼합물을 18시간 동안 실온에서 수소화시켰다(기구압). 2-페녹시벤조일 클로라이드 0.46 g(2.00 mmol)을 조 아민(약 1.65 mmol) 및 피리딘 0.14 g(1.78 mmol)의 용액에 첨가시켰다. 반응물을 2시간 동안 교반시키고 에틸 아세테이트 50 ㎖로 희석하고 $NaHCO_3$ 용액 20 ㎖로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 증발시켜 오일을 얻었고, 이를 40 % EtOAc/헥산으로 용출하며 실리카 겔 75 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체 0.78 g(75 %)을 얻었다. 발포체를 에테르로 희석하고 디옥산 중 4 N HCl로 처리하였다. 백색 고상물이 형성되었고, 이를 여과시켜 수집하였다. 고상물을 실온에서 18 시간 동안 진공(20 ㎜Hg) 하에서 건조하여 표제 화합물(HCl 염) 0.70 g(63 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 110-115 ℃.

MS (FAB, + 이온) m/z 638 (M+H).

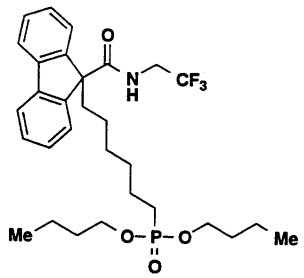
$C_{38}H_{30}N_3O_4$ + 1.0 H_2O + 1.0 HCl에 대한 원소 분석

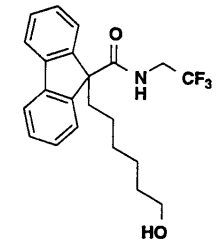
이론치: C, 64.21; H, 4.81; N, 6.07; F, 8.23.

실측치: C, 64.46; H, 4.88; N, 5.86; F, 8.13.

<실시예 292>

[6-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]헥실]포스폰산, 디부틸 에스테르

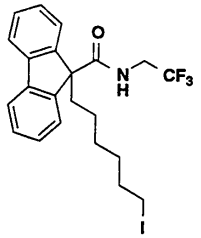




A.

실시예 290B의 화합물 400 ㎎(1.07 mmol)에 9-BBN(9-보라비시클로[3.3.1]노난, THF 중 0.5 M) 3.7 ㎖(1.87 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반시키며 0 ℃로 냉각하고 3 N NaOH 1.25 ㎖(3.74 mmol) 및 30 % H_2O_2 432 ㎕(3.74 mmol)로 동시에 적가처리하였다. 이중상의 혼합물을 18시간 동안 격렬하게 교반시키며 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 H_2O, 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 1:1 헥산/에틸 아세테이트로 용출하며 실리카 겔 100 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 320 ㎎(77 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

MS (ES NH_3, + 이온) m/z 409 (M+NH_4).



B.

THF 5 ㎖ 중 A 부분의 화합물 310 ㎎(0.793 mmol)의 용액에 이미다졸 118 ㎎(1.74 mmol)에 이어 트리페닐포스핀 270 ㎎(1.03 mmol)을 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반시키며 THF 3 ㎖ 중 요오드 262 ㎎(1.03 mmol)을 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1시간 동안에 이어 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 헥산으로 희석하였다. 유기물을 갓 제조된 중아황산나트륨 용액, $NaHCO_3$, 물, 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 9:1 헥산/에틸 아세테이트로 용출하며 실리카 겔 25 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 310 ㎎(78 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

C. [6-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]헥실]포스폰산, 디부틸 에스테르

B의 화합물 150 ㎎(0.30 mmol)에 트리부틸 포스파이트(순수) 405 ㎕(1.50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 120 ℃로 가열하고 벌브 대 벌브로 증류하여(5 ㎜, 100 ℃) 저비점 불순물을 제거하고 표제 화합물 165 ㎎(98 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

MS (ES NH_3, + 이온) m/z 568 (M+H).

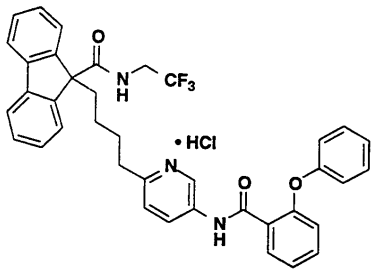
$C_{30}H_{41}NO_4PF_3$ + 0.24 CH_2Cl_2에 대한 원소 분석

이론치: C, 61.77; H, 7.11; N, 2.38; P, 5.27; F, 9.69.

실측치: C, 61.80; H, 7.20; N, 2.36; P, 5.15; F, 9.60.

<실시예 293>

9-[4-[5-[(2-페녹시벤조일)아미노]-2-피리디닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



실시예 274C의 방법에 따라, 실시예 274B의 화합물 1.02 g(2.19 mmol)을 실시예 275A의 화합물[2-페녹시벤조산 563 ㎎(2.63 mmol)으로부터 제조됨]과 반응시켜 생성물 712 ㎎을 유리 아민으로서 얻었다. 목적하는 생성물의 일부 317 ㎎을 MeOH 2 ㎖에 용해시키고 1.1 N HCl/Et_2O 0.9 ㎖(1.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 용액을 진공에서 농축하고 잔류물을 Et_2O로 처리하여 발포체의 고상물을 얻었고, 이를 밤새 고진공하에서 펌핑하여 표제 화합물 302 ㎎(47 %)을 발포체의 베이지색 고상물로서 얻었다.

MS (ES, + 이온) m/z 636 (M+H)

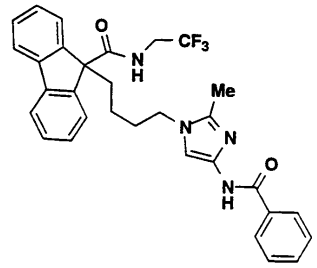
$C_{38}H_{33}Cl_3N_3O_3$ + 0.5 H_2O에 대한 원소 분석

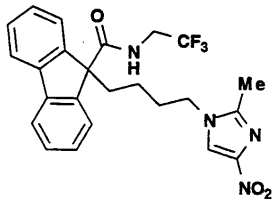
이론치: C, 67.01; H, 5.03; N, 6.17; Cl, 5.20; F, 8.37.

실측치: C, 67.04; H, 5.02; N, 6.03; Cl, 5.55; F, 8.20.

<실시예 294>

9-[4-[4-(벤조일아미노)-2-메틸-1H-이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드





A.

실시예 273A(2)의 화합물 1.00 g(2.35 mmol), 2-메틸-5-니트로이미다졸 400 ㎎(3.15 mmol) 및 K_2CO_3(2.82 mmol)의 고상 혼합물에 DMF 5 ㎖를 첨가하고 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반시켰다. 반응물을 EtOAc 및 포화 $NaHCO_3$ 사이에 분배하고 유기층을 H_2O 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 용액을 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 스트립핑하였다. 잔류물을 Et_2O/EtOAc/헥산으로 처리하여 표제 화합물 973 ㎎(88 %)을 백색 고상물(융점 145-147 ℃)로서 얻었다.

B. 9-[4-[4-(벤조일아미노)-2-메틸-1H-이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

건조 1,4-디옥산 3.9 ㎖ 중 A 부분의 화합물 171 ㎎(0.36 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 10 % Pd/C 35 ㎎ 상에서 수소화시켰다(기구). 10 % Pd/C 40 ㎎을 추가로 첨가하고 H_2 상에서 추가되는 16시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 플라스크를 배기시키고 분위기를 공기로 대체하였다. 이 슬러리에 트리에틸아민(TEA) 200 ㎕(145 ㎎, 1.4 mmol)에 이어 염화벤조일 100 ㎕를 첨가하였다. 실온에서 한 시간 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 EtOAc로 희석하고 포화 $NaHCO_3$, H_2O 및 염수로 순차적으로 세척한 후, 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 스트립핑하여 갈색 오일을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔(2/98-MeOH/CH_2Cl_2 용출액) 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 부분적으로 정제하였다. 추가로 플래시 크로마토그래피로 분리(용출액 EtOAc)하여 표제 화합물을 얻었고, 이를 처리하고 EtOAc/헥산으로부터 스트립핑하여 담황색 고상 발포체(88 ㎎, 45 %)로서 분리하였다.

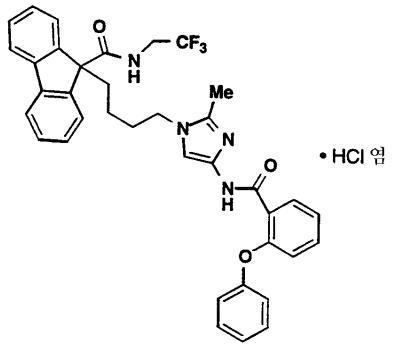
$C_{31}H_{29}F_3N_4O_2 \cdot 0.2\ H_2O + 0.2\ C_6H_{14}$에 대한 원소 분석

이론치: C, 68.16; H, 5.72; N, 9.87; F, 10.04.

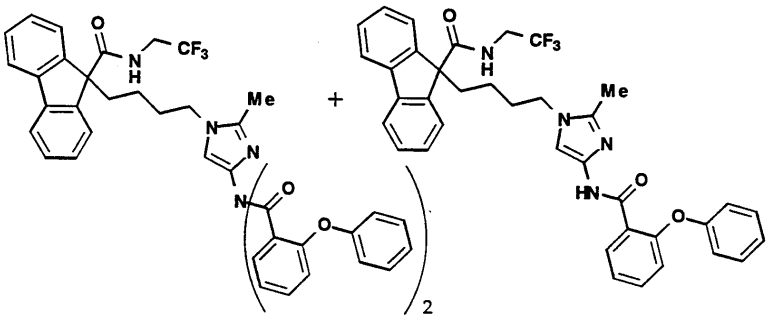
실측치: C, 68.02; H, 5.76; N, 9.61; F, 9.65.

<실시예 295>

9-[4-[4-[(2-페녹시벤조일)아미노]-2-메틸-1H-이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



• HCl 염



A. 및 B.

건조 1,4-디옥산 7 ㎖ 중 실시예 294A의 화합물 350 ㎎(0.65 mmol)의 용액을 실온에서 28시간 동안 10 % Pd/C 126 ㎎ 상에서 수소화시켰다(기구). 반응 플라스크를 배기시키고 분위기를 공기로 대체하였다. 이 슬러리에 트리에틸아민(TEA) 300 ㎕(218 ㎎, 2.15 mmol)에 이어 건조 THF 2 ㎖ 중 2-페녹시벤조산 클로라이드 320 ㎎(1.37 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 EtOAc로 희석하고 포화 $NaHCO_3$, H_2O 및 염수로 순차적으로 세척한 후, 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 스트립핑하여 갈색 오일을 얻었다. 잔류물을 머크 SiO_2(용출액 1:1-아세톤:헥산) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 R_f 0.36(1:1-아세톤:헥산)인 담갈색 발포체 약 400 ㎎을 얻었다.

혼합물을 정제용 HPLC[YMC-Pack ODS-A, 250 x 30 ㎜ 칼럼, B:A 용매 혼합물로 용출, 20분에 걸쳐 50 내지 100 % B 선형 기울기 용출에 이어 100 % B로 용출(용매 A: 90 % H_2O-10 % MeOH-0.1 % 트리플루오로아세트산(TFA); 용매 B: 10 % H_2O-90 % MeOH-0.1 % TFA); 254 ㎚에서 감지 유동률 25 ㎖/분]로 정제하였다. 목적하는 분획물을 스트립핑하고 잔류물을 EtOAc 및 포화 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 스트립핑하여 A 부분의 화합물 182 ㎎ 및 B 부분의 화합물 87 ㎎을 발포체로서 얻었다.

C. 9-[4-[4-[(2-페녹시벤조일)아미노]-2-메틸-1H-이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

A 부분의 화합물 약 180 ㎎을 MeOH 6 ㎖에 용해시키고 K_2CO_3 62 ㎎으로 처리하였다. 5시간 후에 HPLC로 분석하여 모든 A 부분의 화합물이 B 부분의 화합물 및 2-페녹시벤조산 메틸 에스테르로 전환됨을 알게 되었다. 혼합물을 EtOAc 및 H_2O 사이에 분배하였다. 유기층을 H_2O 및 염수로 세척한 후, 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 스트립핑하였다. 잔류물을 상기 B 부분의 화합물과 합하고 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 용출액 7/3-EtOAc/헥산)하여 순수 B 부분의 화합물 210 ㎎(실시예 294A의 화합물로부터 51 %)을 연황색 발포체로서 얻었다.

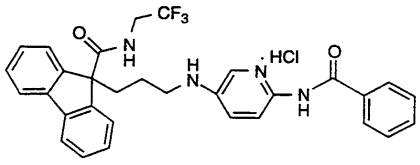
발포체를 THF 400 ㎕에 용해시키고 Et_2O 5 ㎖로 희석하고 1,4-디옥산 중 4 N HCl 140 ㎕로 처리하였다. 얻어진 침전물을 여과하여 수집하고 진공에서 건조하여 표제 화합물 212 ㎎(실시예 294A의 화합물로부터 48 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

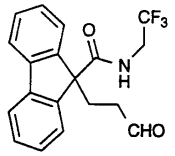
융점 200-202 ℃

MS (ESI, + 이온) m/z 639 $(M+H)^+$; (ESI, - 이온) m/z 637 $(M-H)^-$.

<실시예 296>

9-[3-[[2-(벤조일아미노)-5-피리디닐]아미노]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

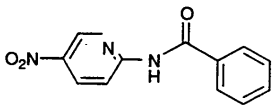




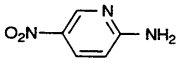
A.

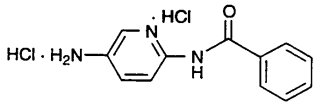
오존(Welsbach generator)을 45분 동안 -65 ℃에서 건조 MeOH 25 ㎖ 중 실시예 291B의 화합물 2.07 g(6 mmol)의 교반 용액을 통해 버블링하였다. 질소를 10분 동안 이 용액을 통해 버블링하고 디메틸 술파이드 5 ㎖를 첨가하고 반응물을 실온으로 가온시켰다. 용매를 제거하고 잔류물을 EtOAc에 분해시켰다. EtOAc 용액을 물로 3회 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하여 오일 2.21 g을 얻었다. CH_2Cl_2 중 2 % EtOAc로 용출하며 CH_2Cl_2 중 1 % EtOAc에 충전된 실리카 겔 150 g 상에서 오일을 크로마토그래피하여 표제 화합물

1.11 g(53 %)을 유상 잔류물로서 얻었다.



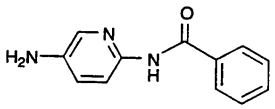
B.

염화벤조일 8.2 ㎖(70 mmol)를 건조 THF 50 ㎖ 중  7.5 g(54 mmol) 및 건조 피리딘 13 ㎖(160 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하고 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 반응물을 여과하고 여액을 고무 잔류물로 농축하여 CH_2Cl_2, 물 및 10 % $NaHCO_3$ 수용액으로 슬러리화하여 결정을 얻었다. 결정을 여과에 의해 수집하고 CH_2Cl_2로 세척하고 건조하여 연황색 결정 7.44 g을 얻었고, 이를 고온 95 % EtOH로부터 재결정화하여 융점 169-170 ℃인 연황색 결정질 표제 화합물 7.18 g(55 %)을 얻었다.



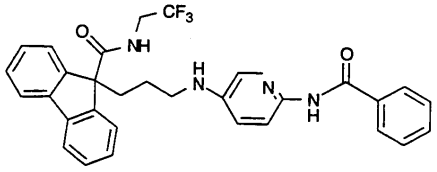
C.

B 부분의 화합물 2.92 g(12 mmol)을 AcOH 50 ㎖ 중 10 % Pd/C 360 mg으로 1.5시간 동안 1기압에서 수소화시켰다. 농축 HCl 2.1 ㎖(24.5 mmol)를 첨가하고 고상물을 여과에 의해 수집하였다. 습윤 고상물을 EtOH로 처리한 후, 45 ㎛ 나일론 필터를 통해 여과하여 여액을 얻었고, 이를 황색 슬러리 25 ㎖로 농축하였다. Et_2O 150 ㎖를 첨가하고 고상물을 수집하고 Et_2O로 세척하고 2시간 동안 건조하여 표제 화합물 2.77 g(81 %)을 고상물로서 얻었다.



D.

C 부분의 화합물 286 mg(1 mmol)을 물에 용해시키고 CH_2Cl_2로 층을 분리하였다. 5 % $NaHCO_3$ 수용액을 첨가하고 추출한 후, CH_2Cl_2 층을 5 % $NaHCO_3$에 이어 물로 2회 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하여 표제 화합물 189 mg(89 %)을 비결정질 연황색 고상물로서 얻었다.



E.

아세트산 0.29 ㎖(5.1 mmol)를 1,2-디클로로에탄 5 ㎖ 중 D 부분의 화합물 180 mg(0.85 mmol) 및 A 부분의 화합물 297 mg(0.85 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 5분 후, $NaBH(OAc)_3$ 540 mg(2.55 mmol)을 투명 용액에 첨가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응물을 CH_2Cl_2 및 5 % $NaHCO_3$로 희석하고 층들을 분리하였다. CH_2Cl_2 용액을 5 % $NaHCO_3$ 및 물로 2회 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 발포체 479 mg으로 농축하였다. CH_2Cl_2-MeOH(97:3)로 용출하며 CH_2Cl_2에 충전된 실리카 겔 40 g 칼럼 상에서 이 발포체를 크로마토그래피하여 불순 표제 화합물 429 mg을 얻었다. CH_2Cl_2-EtOAc(8:2)를 사용하여 실리카 겔 40 g 상에서 시료 429 mg을 크로마토그래피하여 표제 화합물 246 mg(53 %)을 고무 잔류물로서 얻었다.

F. 9-[3-[[2-(벤조일아미노)-5-피리디닐]아미노]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

건조 THF 3 ㎖ 중 E 부분의 화합물 243 mg(0.446 mmol)의 용액에 디옥산(1.6 mmol) 중 4 N HCl 0.4 ㎖를 첨가하였다. 에테르를 투명 용액에 첨가하고 침전물을 수집하고 Et_2O로 세척하고 4시간 동안 40 ℃/0.5 mm에서 건조하여 표제 화합물 225 mg(82 %)을 융점 120-126 ℃의 연황색 고상물로서 얻었다.

MS (ESI-NH_3, + 이온) 545 (M+H); (- 이온) 543 (M-H).

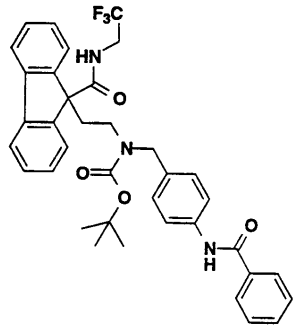
$C_{31}H_{27}F_3N_4O_2$ + HCl + 0.3 H_2O + 0.1 EtOAc + 0.3 Et_2O에 대한 원소 분석

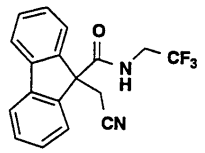
이론치: C, 63.41; H, 5.29; N, 9.07; Cl, 5.74; F, 9.23.

실측치: C, 63.40; H, 5.25; N, 8.88; Cl, 5.60; F, 9.10.

<실시예 297>

[[4-(벤조일아미노)페닐]메틸][2-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]에틸]카르밤산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

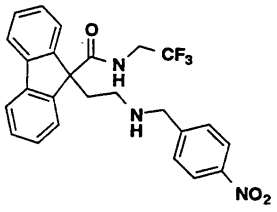




A.

부틸리튬 18 ㎖(헥산 중 2.5 M, 44 mmol)를 THF 200 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산 4.2 g(20 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0 ℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 다소 불균일한 암황색 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반시킨 후, 클로로아세토니트릴 1.5 ㎖(24 mmol)를 3분에 걸쳐 적가하였다. 오렌지색 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반시키고 실온으로 가온시키고 3시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물 100 ㎖씩으로 2회 추출하고 한데 합한 수성 추출물을 Et_2O 100 ㎖로 세척하였다. 수성층을 1 N HCl로 pH 2 미만으로 산성화시키고 CH_2Cl_2 50 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 담황색 고상물(융점 138-145 ℃) 4.7 g을 얻었다.

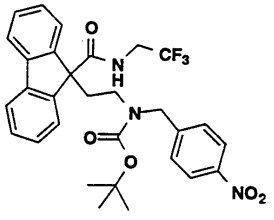
조 카르복실산의 일부 2.63 g을 아르곤 하에서 CH_2Cl_2 30 ㎖에 용해시켰다. N,N-디메틸포름아미드 40 ㎕(0.53 mmol)에 이어 염화옥살릴 8.0 ㎖(CH_2Cl_2 중 2.0 M, 15.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 수분 동안 버블링하고 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 반응물을 진공에서 농축시킨 후, 고진공 하에서 펌핑하여 조 산 클로라이드를 얻었다. 트리에틸아민 4.4 ㎖(31.8 mmol)를 CH_2Cl_2 20 ㎖ 중 2,2,2-트리플루오로에틸아민 히드로클로라이드 1.71 g(12.7 mmol)의 현탁액에 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가하였다. 얻어진 탁한 슬러리를 0 ℃에서 5분 동안 교반시킨 후, CH_2Cl_2 10 ㎖ 중 조 산 클로라이드 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 10분 동안 교반시키고 CH_2Cl_2 50 ㎖로 희석하고 1 N HCl 20 ㎖씩으로 2회 및 포화 $NaHCO_3$ 30 ㎖로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 증발시켜 황색 발포체 3.5 g을 얻었고, 이를 CH_2Cl_2로 용출하며 실리카 겔 150 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 2.74 g(76 %)을 백색 고상물(융점 159-159.5 ℃)로서 얻었다.



B.

메탄올 30 ㎖ 및 클로로포름 1.3 ㎖(16 mmol) 중 A 부분의 화합물 2.7 g(8.2 mmol)의 용액에 산화백금 186 ㎎(0.82 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3.5일 동안 수소화시키고(기구) 셀라이트를 통해 여과하고 진공에서 농축하여 조 아민 히드로클로라이드 3.13 g을 얻었다.

4-니트로벤질 브로마이드 1.57 g(7.3 mmol)을 THF 15 ㎖ 중 조 아민 히드로클로라이드 2.7 g(7.3 mmol) 및 트리에틸아민 1.0 ㎖(7.3 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 첨가하였다. 반응물을 밤새 용융 얼음조 중 아르곤 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 포화 탄산수소나트륨 용액 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 한데 합한 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 황색 오일을 얻었고, 이를 염화메틸렌 중 30 % EtOAc로 충전된 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 400 g)로 정제하여 표제 화합물 940 ㎎(수율 27.5 %)을 투명 오일로서 얻었다.



C.

염화메틸렌 10 ㎖ 중 B 부분의 화합물 900 ㎎(1.9 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 280 ㎎(2.3 mmol)의 황색 용액에 디-t-부틸디카르보네이트 500 ㎎(2.3 mmol)을 첨가하고 반응물을 아르곤 하에 실온에서 1.5시

간 동안 교반시켰다. 추가의 디-t-부틸디카르보네이트 85 ㎎(0.46 mmol)을 첨가하고 반응물을 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 염화메틸렌 및 염수 사이에 분배하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 황색 오일을 얻었고, 이를 염화메틸렌 중 5 % EtOAc로 충전된 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100 g)로 정제하여 표제 화합물 944 ㎎(수율 86.6 %)을 고상 백색 발포체로서 얻었다.

D. [[4-(벤조일아미노)페닐]메틸][2-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]에틸]카르밤산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

탄소 상의 10 % 팔라듐 200 ㎎(촉매)을 EtOAc 10 ㎖ 중 C 부분의 화합물 860 ㎎(1.5 mmol)의 용액에 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 수소화시켰다(기구). 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 EtOAc로 헹구었다. 얻어진 아민 용액의 일부 32 ㎖를 다음 반응에서 사용하였다.

-5 ℃로 냉각된 아민 용액 15 ㎖(약 0.71 mmol)에 트리에틸아민 99 ㎕(0.71 mmol)에 이어 염화벤조일 82 ㎕(0.71 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -5 ℃에서 아르곤 하에 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 용매를 진공에서 제거하여 투명 오일을 얻었고, 이를 헥산 중 30 % EtOAc로 충전된 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 50 g)로 정제하여 표제 화합물 369 ㎎(수율 80.9 %)을 고상 백색 발포체로서 얻었다.

융점 96-98 ℃.

MS (ESI, + 이온) m/z 644 (M+H).

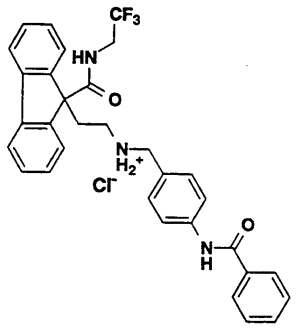
$C_{37}H_{36}F_3N_3O_4$에 대한 원소 분석

이론치: C, 69.04; H, 5.64; N, 6.53.

실측치: C, 68.94; H, 5.65; N, 6.27.

<실시예 298>

9-[2-[[[4-(벤조일아미노)페닐]메틸]아미노]에틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



디옥산 중 4.0 M HCl 1.1 ㎖ 중 실시예 297의 화합물 264 ㎎(0.41 mmol)의 용액을 아르곤 하에 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에 30 ℃에서 제거하였다. 잔류물을 톨루엔과 혼합하고 진공에서 톨루엔을 제거하여 표제 화합물 193 ㎎(수율 81.1 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 135-138 ℃

MS (ESI, + 이온) m/z 544 (M+H); 1087 (2M+H).

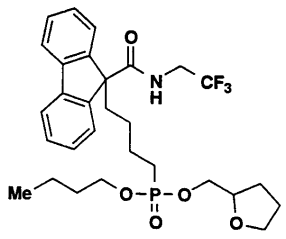
$C_{32}H_{28}F_3N_3O_2$ + 1 HCl + 0.1 디옥산 + 0.1 톨루엔에 대한 원소 분석

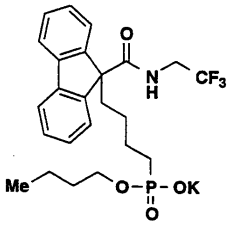
이론치: C, 65.49; H, 5.25; N, 6.92.

실측치: C, 65.54; H, 5.50; N, 6.66.

<실시예 299>

9-[4-[부톡시(테트라히드로푸란-2-일메톡시)포스피닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드





A.

3:7 물/n-부탄올 용액 10 ㎖ 중 실시예 186의 화합물 1 g(1.85 mmol)의 용액에 KOH 펠릿 1 g(18.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5일 동안 100 ℃로 가열하고, 증발시켜 n-부탄올을 제거하고 동결 건조하였다. 잔류물을 물 1 ℓ에 이어 아세토니트릴 500 ㎖를 물 700 ㎖의 저장기에 점차적으로 첨가하며 기울기 용출을 하며 CHP20P 겔(직경 2.5 ㎝ x 높이 20 ㎝) 칼럼 상에서 MPLC에 의해 정제하였다. #34 내지 #40 분획물을 합하였다. 아세토니트릴을 감압하에 제거하고 수용액을 동결 건조하여 표제 화합물 695 ㎎(72 %)을 백색 동결건조물로서 얻었다.

TLC: 실리카겔 (8:1:1 n-프로판올/물/암모니아수) R_f = 0.63

MS (ES-NH_4OH, + 이온) m/z 525 (M+H+CH_3CN), 501 (M+NH_4), 484 (M+H).

$C_{24}H_{28}NO_4PF_3K$ + 0.93 H_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 53.56; H, 5.59; N, 2.60; P, 5.75.

실측치: C, 53.60; H, 5.56; N, 2.56; P, 5.78.

B. 9-[4-[부톡시(테트라히드로푸란-2-일메톡시)포스피닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

톨루엔 3 ㎖ 중 A 부분의 화합물 200 ㎎(0.38 mmol)의 용액에 트리에틸아민 53 ㎕(0.73 mmol)에 이어 클로로트리메틸실란 146 ㎕(1.15 mmol)를 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반시키며 반응물을 증발 건조하여 연황색 고상물을 얻었다. 고상물을 아르곤 하에 실온에서 디클로로메탄 3 ㎖에 용해시키고 DMF 두방울로 처리한 후, 염화옥살릴(디클로로메탄 중 2.0 M) 283 ㎕(0.57 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 교반시키며 증발 건조하여 황색 고상물을 얻었다. 고상물을 아르곤 하에 실온에서 THF 3 ㎖에 용해시키고 테트라히드로푸르푸릴 알콜 58 ㎕(0.57 mmol) 및 피리딘 31 ㎕(0.38 mmol)를 적가 처리하였다. 반응물을 18시간 동안 교반시키며 에테르로 희석하고 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 97:3 디클로로메탄/이소프로판올로 용출하며 실리카 겔 75 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 75 ㎎(35 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

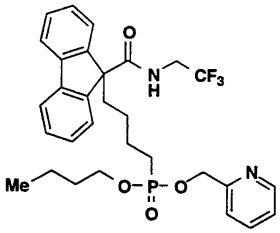
MS (FAB, ± 이온) m/z 568 (M+H), (FAB, - 이온) 566 (M-H).

$C_{29}H_{38}NO_5PF_3$ (M+H)에 대한 HRMS 분자 이온

이론치 568.24398, 실측치 568.2440.

<실시예 300>

9-[4-[부톡시(2-피리디닐메톡시)포스피닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



톨루엔 3 ㎖ 중 실시예 299A의 화합물 200 ㎎(0.38 mmol)의 용액에 아르곤 하에 실온에서 트리에틸아민 53 ㎕(0.73 mmol)에 이어 클로로트리메틸실란 146 ㎕(1.15 mmol)를 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반시켜 증발 건조하여 연황색 고상물을 얻었다. 고상물을 아르곤 하에 실온에서 디클로로메탄 3 ㎖에 용해시키고 DMF 두방울로 처리한 후, 염화옥살릴(디클로로메탄 중 2.0 M) 290 ㎕(0.58 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 교반시키며 증발 건조하여 황색 고상물을 얻었다. 고상물을 아르곤 하에 실온에서 THF 3 ㎖에 용해시키고 2-피리딜카르빈올 73 ㎕(0.77 mmol)를 적가 처리하였다. 반응물을 18시간 동안 교반시키며 에테르로 희석하고 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 97:3 디클로로메탄/이소프로판올로 용출하며 실리카 겔 65 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 160 ㎎(73 %)을 연황색 오일로서 얻었다.

MS (ES-NH_4OH, ± 이온) m/z 575 (M+H).

$C_{30}H_{34}N_2O_4PF_3$ + 0.65 H_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 61.46; H, 6.07; N, 4.78; F, 9.72; P, 5.28.

실측치: C, 61.07; H, 5.88; N, 5.00; F, 9.55; P, 5.26.

본 발명의 추가되는 하기 화합물들을 본원의 방법에 따라 제조하였다.

<실시예 301>

9-[4-(디프로폭시포스피닐)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (ES-NH_4OH, + 이온) m/z 529 (M+NH_4), 512 (M+H).

$C_{26}H_{33}N_4PF_3$ + 0.23 CH_2Cl_2에 대한 원소 분석

이론치: C, 59.32; H, 6.35; N, 2.64; P, 5.83.

실측치: C, 59.31; H, 6.46; N, 2.88; P, 5.68.

<실시예 302>

9-[4-[4-[[(4-니트로페닐)술포닐]아미노]페닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

융점 136-138 ℃.

MS (ES, - 이온) m/z 622 (M-H).

$C_{32}H_{28}N_3SO_5F_3$ + 2.00 CH_2Cl_2에 대한 원소 분석

이론치: C, 51.60; H, 4.06; N, 5.30; S, 4.04.

실측치: C, 51.70; H, 4.00; N, 5.20; S, 4.17.

<실시예 303>

9-[4-[4-[[(2-니트로페닐)술포닐]아미노]페닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

융점 60-64 ℃

MS (ES, - 이온) m/z 622 (M+H).

$C_{32}H_{28}N_3SO_5F_3$ + 0.5 CH_2Cl_2에 대한 원소 분석

이론치: C, 58.60; H, 4.39; N, 6.31; S, 4.81.

실측치: C, 58.61; H, 4.41; N, 6.14; S, 4.88.

<실시예 304>

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-3,6-디플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (ESI, $M+H)^+$ = 576 m/z^+.

$C_{28}H_{35}F_5NO_4P \cdot 0.25\ H_2O$에 대한 원소 분석

이론치: C, 57.98; H, 6.17; N, 2.41.

실측치: C, 57.95; H, 6.22; N, 2.23.

<실시예 305>

9-[3-[[5-[(2-페녹시벤조일)아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

융점 104-108 ℃.

MS (FAB, + 이온) m/z 598 (M+H).

$C_{38}H_{35}N_3O_4$에 대한 원소 분석

이론치: C, 76.36; H, 5.90; N, 7.03.

실측치: C, 75.86; H, 5.80; N, 6.96.

<실시예 306>

9-[6-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]헥실]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

MS (FAB, + 이온) m/z 585 (M+H).

$C_{31}H_{31}N_2O_2S_2F_3$에 대한 원소 분석

이론치: C, 63.68; H, 5.34; N, 4.79; F, 9.75.

실측치: C, 63.43; H, 5.37; N, 4.61; F, 9.78.

<실시예 307>

[4-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산, 디(1-메틸에틸) 에스테르

융점 91-94 ℃

MS (ES-NH_4OH, + 이온) m/z 512 (M+H).

$C_{26}H_{33}NO_4PF_3$ + 0.13 CH_2Cl_2에 대한 원소 분석

이론치: C, 60.06; H, 6.42; N, 2.68; P, 5.93; F, 10.91.

실측치: C, 60.21; H, 6.70; N, 2.68; P, 6.00; F, 10.64.

<실시예 308>

[[4-[(2-페녹시벤조일)아미노]페닐]메틸][2-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]에틸]카르밤산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

융점 83-85 ℃

MS (ESI, + 이온) m/z 753 ($M+NH_4$).

$C_{43}H_{40}F_3N_3O_5$ + 1.4 H_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 67.87; H, 5.67; N, 5.52.

실측치: C, 67.85; H, 5.34; N, 5.42.

<실시예 309>

9-[2-[[[4-[(2-페녹시벤조일)아미노]페닐]메틸]아미노]에틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

융점 260-262 ℃

MS (ESI, + 이온) m/z 636 (M+H).

$C_{38}H_{32}F_3N_3O_3 \cdot HCl$에 대한 원소 분석

이론치: C, 67.90; H, 4.95; N, 6.25.

실측치: C, 56.06; H, 4.07; N, 4.93.

<실시예 310>

[1-[4-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]부틸]-1H-이미다졸-4-일]카르밤산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

MS (ESI, + 이온) m/z 543 $(M+H)^+$; (ESI, - 이온) m/z 541 $(M-H)^-$.

$C_{29}H_{33}F_3N_4O_3$ + 0.1 C_6H_{14}에 대한 원소 분석

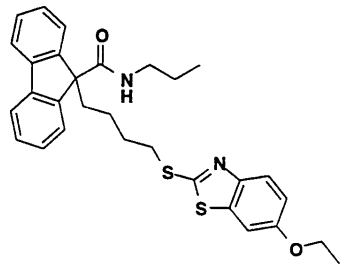
이론치: C, 64.50; H, 6.29; N, 10.16; F, 10.34.

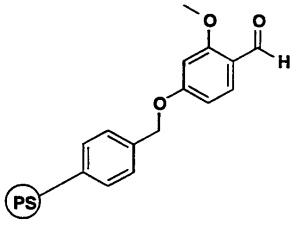
실측치: C, 64.18; H, 6.39; N, 9.86; F, 9.54.

하기 실시예 311 내지 313에는 후술된 바와 같이 고체상 합성 기술을 사용하는, 본 발명의 화합물의 제조 방법이 기재되어 있다.

<실시예 311>

9-[4-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드





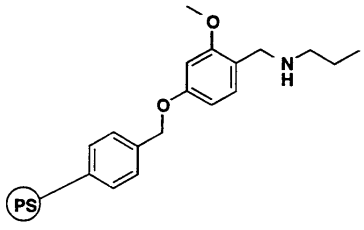
A.

디메틸포름아미드(DMF) 30 ㎖ 중 수소화나트륨(60 % 광유 분산액) 4.8 g(120 mmol, 10 eq)의 자기적으로 교반된 현탁액에 DMF 50 ㎖ 중 4-히드록시-2-메톡시벤즈알데히드 18.2 g(120 mmol, 10 eq)의 용액을 0 ℃에서 75분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 75분 동안 추가로 교반하였다. 교반 막대를 제거하고 메리필드(Merrifield) 수지(1.2 mmol/g 로딩, Advanced Chemtech) 10 g(12 mmol, 1 eq)을 첨가하였다. 플라스크를 볼텍스 믹서기 상에 탑재한 가열 맨틀 내에 놓고 70 ℃(내부 온도)에서 가열하며 26시간 동안 볼텍싱하였다. 반응 용기의 내용물을 소결된 유리 프릿을 포함하는 대형 필터 깔때기(다공성 C)로 옮기고 순차적으로 DMF 100 ㎖씩으로 3회, 1:1 DMF:물 100 ㎖씩으로 3회, 물 100 ㎖씩으로 2회 및 MeOH 100 ㎖씩으로 5회 헹구었다. 수지를 고진공(0.1 ㎜Hg) 하에서 72시간 동안 건조하여 표제 생성물 11.16 g(기대되는 중량의 98 %)을 점착성의 비유동적인 황갈색 수지로서 얻었다. 수지를 겔-상 ^{13}C-NMR 및 원소 분석(염소 및 산소)에 의하여 특성화하였다.

원소 분석:

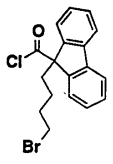
염소: 로딩 100 %에 대한 Cl 기대치 0 %; 실측치 0.21 %. 수지의 출발 Cl 함량 4.26 %. 잔여 Cl은 수지 로딩 95 %와 일치.

산소: 로딩 100 %에 대한 기대치 5.76 %; 실측치 6.21 %.



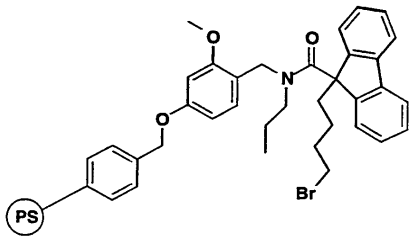
B.

폴리에틸렌 프릿 및 루어(luer) 콕 마개가 장착된 25 ㎖ 배라이언 폴리프로필렌 튜브에 A 부분의 수지 500 ㎎을 첨가하였다. 튜브를 19 ㎜ 알드리치 수바 셉타(Aldrich Suba septa)로 밀폐하고 수지를 건조 DMF 5 ㎖에 팽윤시키고 1분 동안 볼텍싱하여 혼합하고 용기를 불활성 분위기 하에서 유지하기 위하여 진공 및 N_2 기압을 사용하여 DMF 용액을 제거하였다. 트리메틸 오르토포르메이트 1 ㎖에 이어 DMF 3.2 ㎖ 및 n-프로필아민 0.8 ㎖(10.0 mmol, 18 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 볼텍싱하였다. 질소 기압 및 진공으로 반응 용액을 제거한 후, DMF 1 g(4.7 mmol, 8 eq) 중 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 200 ㎎/㎖ 용액 5 ㎖ 및 아세트산 100 ㎕를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 볼텍싱하였다. 반응 용액을 제거하고 수지를 DMF 5 ㎖씩으로 4회, 1:1 DMF:물 5 ㎖씩으로 2회, 물 5 ㎖, DMF 5 ㎖씩으로 3회 및 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 5 ㎖씩으로 4회 헹구었다. 질소 기체 및 진공을 사용하며 셉타가 있는 튜브 내에서 건조 CH_2Cl_2에 의해 최종 CH_2Cl_2 헹굼을 하여 용매를 여과하여 제거하고 반응 용기를 불활성 분위기 하에서 유지하였다. 표제 수지를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



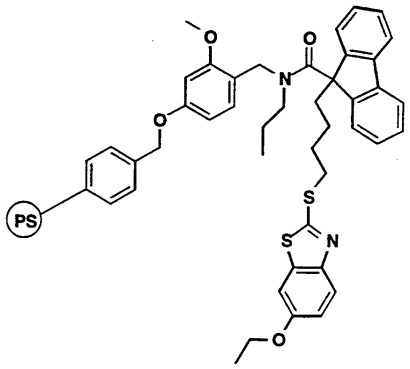
C.

CH_2Cl_2 15 ㎖ 중 실시예 273A(1)의 화합물 3.45 g(10 mmol, 1 eq)에 DMF 100 ㎕를 첨가하였다. 얻어진 용액을 0 ℃로 냉각하고 CH_2Cl_2 중 2.0 M 염화옥살릴 용액 7.5 ㎖(15 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 버블링된 반응 혼합물을 0 ℃에서 15분 동안 교반시킨 후, 실온으로 가온하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축하여 조 산 표제 클로라이드를 황귤색 고상물/오일 혼합물로서 얻었고, 이를 CH_2Cl_2에 용해시키고 정제하지 않고 사용하였다.



D.

폴리프로필렌 튜브 내의 B 부분의 수지에 디이소프로필에틸 아민(5.7 mmol, 10 eq) 1 ㎖ 및 CH_2Cl_2 1 ㎖를 첨가하고 얻어진 혼합물을 2분 동안 혼합하였다. 튜브를 얼음조 내에서 0 ℃로 냉각하고 CH_2Cl_2 중 C 부분의 산 클로라이드 용액 4 ㎖(2.2 mmol, 4 eq)를 첨가하였다. 얻어진 오렌지색 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 볼텍싱하여 혼합한 후, CH_2Cl_2 5 ㎖씩으로 4회 헹구어 표제 수지를 얻었고, 이를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



E.

밀폐된 폴리프로필렌 튜브 내의 D 부분의 수지를 건조 DMF 5 ㎖에서 팽윤시키고 2분 동안 볼텍싱하였다. 용매를 N_2 및 진공으로 제거하고 DMF 4 ㎖ 중 6-에톡시-2-메르캅토벤조티아졸 1.16 g(5.5 mmol, 10 eq)의 용액을 수지에 첨가한 후, THF 중 소듐 비스트리메틸실릴아미드 1.0 M 용액 5 ㎖(5 mmol, 9 eq)를 첨가하였다. 볼텍싱을 시작하고 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 혼합하였다. 반응 용액을 여과하여 제거하고 표제 수지를 DMF 5 ㎖씩으로 4회, 1:1 DMF:물 5 ㎖씩으로 2회, 물 5 ㎖, DMF 5 ㎖씩으로 3회 및 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 5 ㎖씩으로 4회 헹구었다.

F. 9-[4-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

E 부분의 수지를 100 % 트리플루오로아세트산 5 ㎖로 처리하고 90분 동안 볼텍싱하였다. 반응 용액을 모으고 수지를 CH_2Cl_2 1 ㎖씩으로 3회 헹구고 한데 합한 반응 용액 및 헹굼액을 농축하였다. 3개의 유사한 반응물로부터의 생성물을 각각 CH_2Cl_2 15 ㎖에 재용해하여 수집하고 재농축하여 회백색 고상물 393 ㎎(조 형태 46 %)을 얻었다. MeOH로부터 재결정화하여 표제 화합물 339 ㎎(40 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 112-113.5 ℃.

MS (전자분무, 양이온): m/z 517 (M+H).

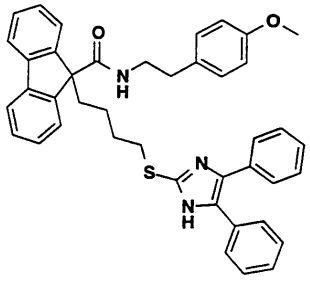
$C_{30}H_{32}N_2O_2S_2$에 대한 원소 분석

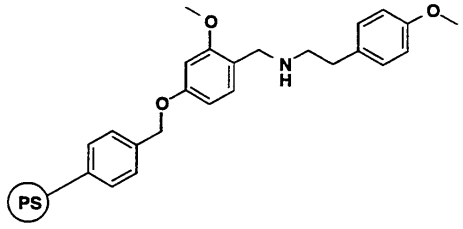
이론치: C, 69.73; H, 6.24; N, 5.42; S, 12.41.

실측치: C, 69.48; H, 6.22; N, 5.39; S, 12.25.

<실시예 312>

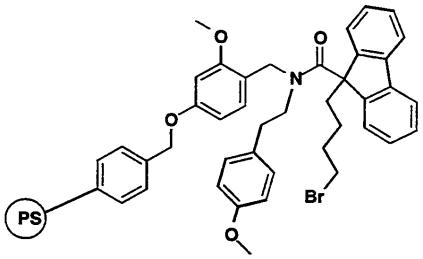
9-[4-[(4,5-디페닐-1H-이미다졸-2-일)티오]부틸]-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드





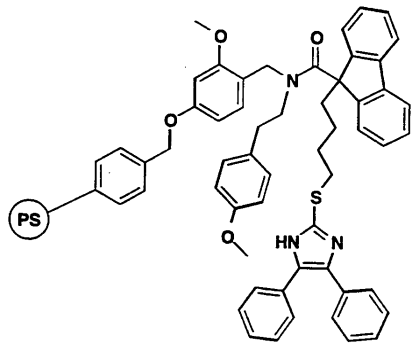
A.

폴리에틸렌 프릿 및 루어 콕 마개가 장착된 25 ㎖ 배라이언 폴리프로필렌 튜브에 실시예 311A의 수지 500 ㎎을 첨가하였다. 튜브를 19 ㎜ 알드리치 수바 셉타로 밀폐하고 수지를 건조 DMF 5 ㎖에 팽윤시키고 1분 동안 볼텍싱하여 혼합하고 용기를 불활성 분위기 하에서 유지하기 위하여 진공 및 N_2 압력을 사용하여 DMF를 제거하였다. 트리메틸 오르토포르메이트 1 ㎖에 이어 DMF 2.6 ㎖ 및 p-메톡시펜틸아민 1.46 ㎖(1.51 g, 10.0 mmol, 18 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 볼텍싱하였다. 질소 기압 및 진공으로 반응 용액을 제거한 후, DMF 1 g(4.7 mmol, 8 eq) 중 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 용액 200 ㎎/㎖의 5 ㎖ 및 아세트산 100 ㎕를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 볼텍싱하였다. 반응 용액을 제거하고 수지를 DMF 5 ㎖씩으로 4회, 1:1 DMF:물 5 ㎖씩으로 2회, 물 5 ㎖, DMF 5 ㎖씩으로 3회 및 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 5 ㎖씩으로 4회 헹구었다. 질소 기체 및 진공을 사용하며 셉타가 있는 튜브 내에서 건조 CH_2Cl_2로 최종 CH_2Cl_2 헹굼을 하여 용매를 여과하여 제거하고 반응 용기를 불활성 분위기 하에서 유지시켰다. 표제 수지를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



B.

폴리프로필렌 튜브 내의 A 부분의 수지에 디이소프로필에틸 아민 1 ㎖(5.7 mmol, 10 eq) 및 CH_2Cl_2 1 ㎖를 첨가하고 얻어진 혼합물을 2분 동안 혼합하였다. 튜브를 얼음조 내에서 0 ℃로 냉각하고 CH_2Cl_2 중 실시예 311C의 산 클로라이드 용액 4 ㎖(2.2 mmol, 4 eq)를 첨가하였다. 얻어진 오렌지색 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 볼텍싱하여 혼합한 후, CH_2Cl_2 5 ㎖씩으로 4회 헹구어 표제 수지를 얻었고, 이를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



C.

밀폐된 폴리프로필렌 튜브 내의 B 부분의 수지를 건조 DMF 5 ㎖에 팽윤시키고 2분 동안 볼텍싱하였다. 용매를 N_2 및 진공으로 제거하였다. DMF 5 ㎖ 중 4,5-디페닐-2-이미다졸티올 1.4 g(5.5 mmol, 10 eq)의 현탁액에 THF 중 소듐 비스트리메틸실릴아미드 1.0 M 용액 5 ㎖(5 mmol, 9 eq)를 첨가하였다. 얻어진 티올레이트 음이온 용액을 수지에 첨가하고, 볼텍싱을 시작하고 반응 혼합물을 17시간 동안 실온에서 혼합하였다. 반응 용액을 여과하여 제거하고 표제 수지를 DMF 5 ㎖씩으로 4회, 1:1 DMF:물 5 ㎖씩으로 2회, 물 5 ㎖, DMF 5 ㎖씩으로 3회 및 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 5 ㎖씩으로 4회 헹구고 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

D. 9-[4-[(4,5-디페닐-1H-이미다졸-2-일)티오]부틸]-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

C 부분의 수지를 100 % 트리플루오로아세트산 5 ㎖로 처리하고 90분 동안 볼텍싱하였다. 반응 용액을 모으고 수지를 CH_2Cl_2 1 ㎖씩으로 3회 헹구고 한데 합한 반응 용액 및 헹굼액을 농축하였다. 3개의 유사한 반응물로부터의 생성물을 각각 CH_2Cl_2 15 ㎖에 재용해하고 모아서 재농축하여 황색 오일 729 ㎎(조 형태 68 %)을 얻었다. CH_2Cl_2 1 ℓ 중 2 % MeOH에 이어 CH_2Cl_2 1 ℓ 중 5 % MeOH로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 208 ㎎(19 %)을 백색 발포체로서 얻었다.

MS (전자분무, 양이온): m/z 650 (M+H).

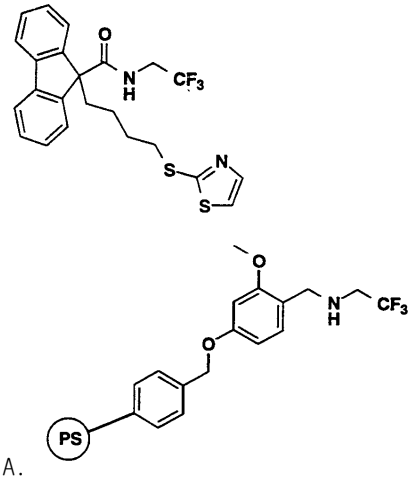
$C_{42}H_{39}N_3O_2S$ + 0.63 CH_2Cl_2에 대한 원소 분석

이론치: C, 71.72; H, 5.59; N, 5.97; S, 4.56.

실측치: C, 71.96; H, 5.64; N, 5.94; S, 4.76.

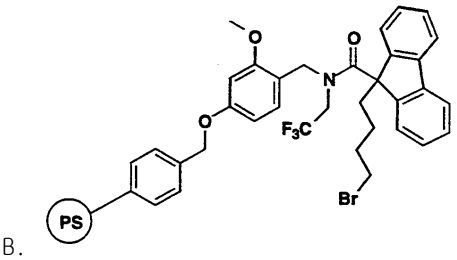
<실시예 313>

9-[4-(2-티아졸릴티오)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



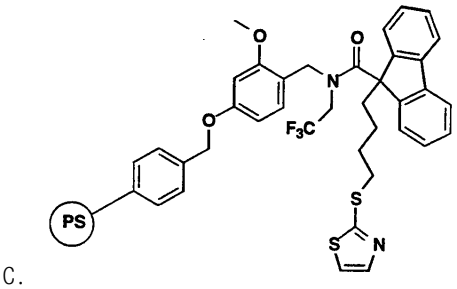
A.

폴리에틸렌 프릿 및 루어 콕 마개가 장착된 25 ㎖ 배라이언 폴리프로필렌 튜브에 실시예 311A의 수지 500 ㎎을 첨가하였다. 튜브를 19 ㎜ 알드리치 수바 셉타로 밀폐하고 수지를 건조 DMF 5 ㎖에 팽윤시키고 1분 동안 볼텍싱하여 혼합하고 용기를 불활성 분위기 하에서 유지하기 위하여 진공 및 N_2 압력을 사용하여 DMF를 제거하였다. 트리메틸 오르토포르메이트 1 ㎖에 이어 DMF 3.2 ㎖ 및 2,2,2-트리플루오로에틸아민 796 ㎕(991 ㎎, 10.0 mmol, 18 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 볼텍싱하였다. 질소 기압 및 진공으로 반응 용액을 제거한 후, DMF 1 g(4.7 mmol, 8 eq) 중 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 200 ㎎/㎖ 용액의 5 ㎖ 및 아세트산 100 ㎕를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 볼텍싱하였다. 반응 용액을 제거하고 수지를 DMF 5 ㎖씩으로 4회, 1:1 DMF:물 5 ㎖씩으로 2회, 물 5 ㎖, DMF 5 ㎖로 3회 및 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 5 ㎖씩으로 4회 헹구었다. 질소 기체 및 진공을 사용하며 셉타가 있는 튜브 내에서 건조 CH_2Cl_2로 최종 CH_2Cl_2 헹굼을 하여 용매를 여과하여 제거하고 반응 용기를 불활성 분위기 하에서 유지시켰다. 표제 수지를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



B.

폴리프로필렌 튜브 내의 A 부분의 수지에 디이소프로필에틸 아민(5.7 mmol, 10 eq) 1 ㎖ 및 CH_2Cl_2 1 ㎖를 첨가하고 얻어진 혼합물을 2분 동안 혼합하였다. 튜브를 얼음조 내에서 0 ℃로 냉각하고 CH_2Cl_2 중 실시예 311C의 산 클로라이드 용액 4 ㎖(2.2 mmol, 4 eq)를 첨가하였다. 얻어진 오렌지색 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 볼텍싱하여 혼합시킨 후, CH_2Cl_2 5 ㎖씩으로 4회 헹구어서 표제 수지를 얻었고, 이를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



C.

밀폐된 폴리프로필렌 튜브 내의 B 부분의 수지를 건조 DMF 5 ㎖에 팽윤시키고 2분 동안 볼텍싱하였다. 용매를 N_2 및 진공으로 제거하고 DMF 4 ㎖ 중 2-메르캅토티아졸 644 ㎎(5.5 mmol, 10 eq)의 용액에 이어 THF 중 소듐 비스트리메틸실릴아미드 1.0 M 용액 5 ㎖(5 mmol, 9 eq)를 수지에 첨가하였다. 볼텍싱을 시작하고 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 혼합하였다. 반응 용액을 여과하여 제거하고 표제 수지를

DMF 5 ㎖씩으로 4회, 1:1 DMF:물 5 ㎖씩으로 2회, 물 5 ㎖, DMF 5 ㎖씩으로 3회 및 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 5 ㎖씩으로 4회 헹구었다.

D. 9-[4-(2-티아졸릴티오)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

C 부분의 수지를 100 % 트리플루오로아세트산 5 ㎖로 처리하고 90분 동안 볼텍싱하였다. 반응 용액을 모으고 수지를 CH_2Cl_2 1 ㎖씩으로 3회 헹구고 한데 합한 반응 용액 및 헹굼액을 농축하였다. 3개의 유사한 반응물로부터의 생성물을 CH_2Cl_2 15 ㎖에 재용해시키고 모아서 재농축하여 회백색 고상물 395 ㎎(조 형태 52 %)을 얻었다. MeOH로부터 재결정화하여 표제 화합물 342 ㎎(45 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 143-144 ℃.

MS (전자분무, 양이온): m/z 463 (M+H).

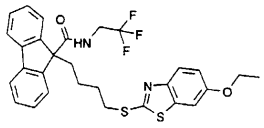
$C_{23}H_{21}N_2O_2S_2F_3$에 대한 원소 분석

이론치: C, 59.72; H, 4.58; N, 6.06; S, 13.86.

실측치: C, 59.65; H, 4.58; N, 6.01; S, 13.64.

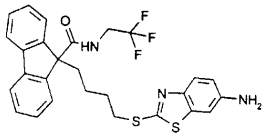
추가되는 하기 화합물들을 실시예 311 내지 313에 기재된 바와 같이 고체상 합성 기술을 사용하여 제조하였다.

<실시예 314>



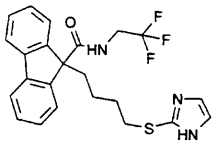
m/z 557 (M+H)

<실시예 315>



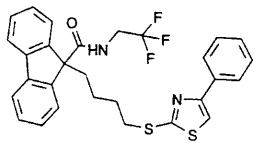
m/z 528 (M+H)

<실시예 316>



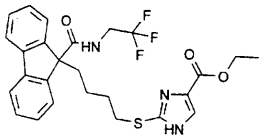
m/z 446 (M+H)

<실시예 317>



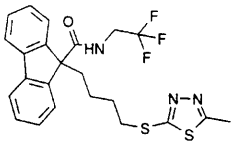
m/z 539 (M+H)

<실시예 318>



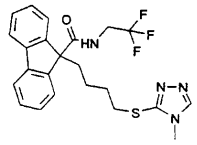
m/z 518 (M+H)

<실시예 319>



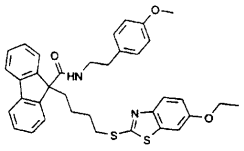
m/z 478 (M+H)

<실시예 320>



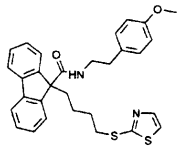
m/z 461 (M+H)

<실시예 321>



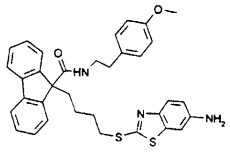
m/z 609 (M+H)

<실시예 322>



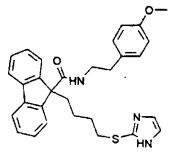
m/z 515 (M+H)

<실시예 323>



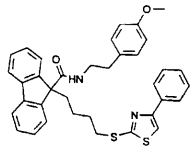
m/z 580 (M+H)

<실시예 324>



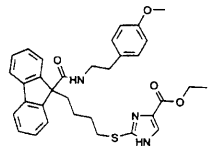
m/z 498 (M+H)

<실시예 325>



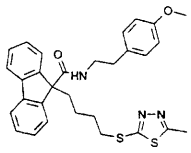
m/z 591 (M+H)

<실시예 326>



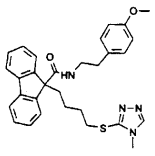
m/z 570 (M+H)

<실시예 327>



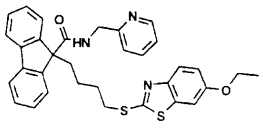
m/z 530 (M+H)

<실시예 328>



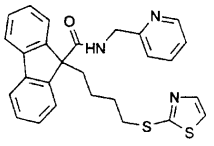
m/z 513 (M+H)

<실시예 329>



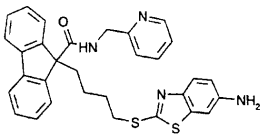
m/z 566 (M+H)

<실시예 330>



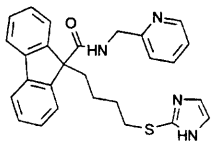
m/z 472 (M+H)

<실시예 331>



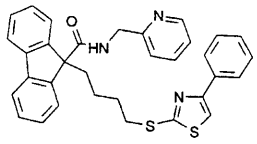
m/z 537 (M+H)

<실시예 332>



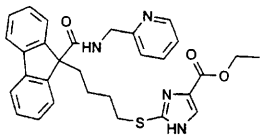
m/z 455 (M+H)

<실시예 333>



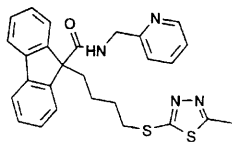
m/z 548 (M+H)

<실시예 334>



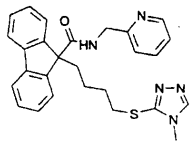
m/z 527 (M+H)

<실시예 335>



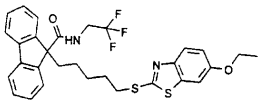
m/z 487 (M+H)

<실시예 336>



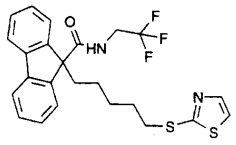
m/z 470 (M+H)

<실시예 337>



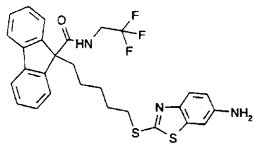
m/z 571 (M+H)

<실시예 338>



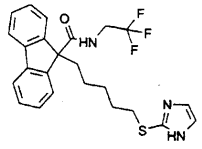
m/z 477 (M+H)

<실시예 339>



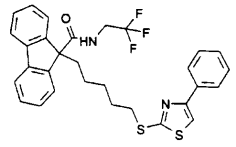
m/z 542 (M+H)

<실시예 340>



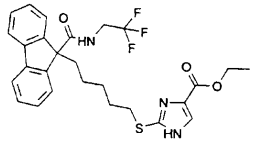
m/z 460 (M+H)

<실시예 341>



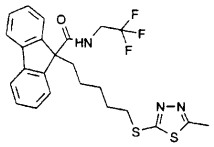
m/z 553 (M+H)

<실시예 342>



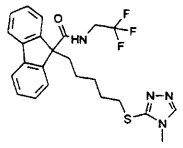
m/z 532 (M+H)

<실시예 343>



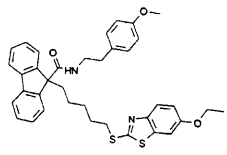
m/z 492 (M+H)

<실시예 344>



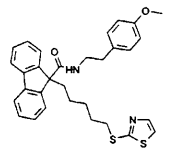
m/z 475 (M+H)

<실시예 345>



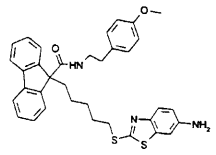
m/z 623 (M+H)

<실시예 346>



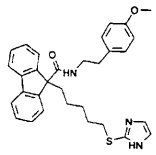
m/z 529 (M+H)

<실시예 347>



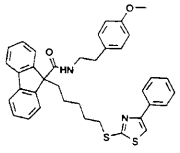
m/z 594 (M+H)

<실시예 348>



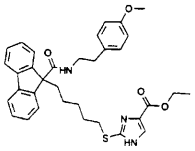
m/z 512 (M+H)

<실시예 349>



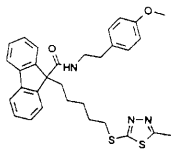
m/z 605 (M+H)

<실시예 350>



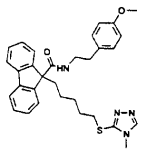
m/z 584 (M+H)

<실시예 351>



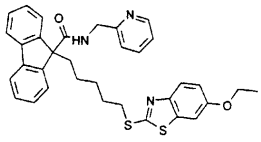
m/z 544 (M+H)

<실시예 352>



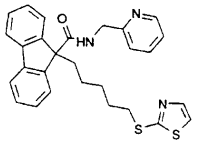
m/z 527 (M+H)

<실시예 353>



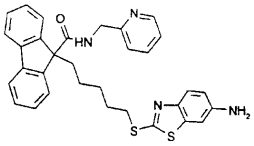
m/z 580 (M+H)

<실시예 354>



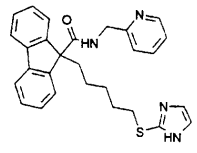
m/z 486 (M+H)

<실시예 355>



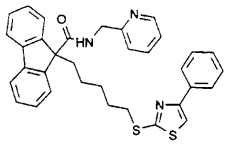
m/z 551 (M+H)

<실시예 356>



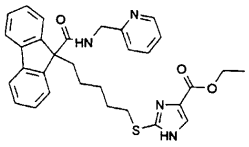
m/z 469 (M+H)

<실시예 357>



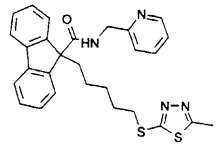
m/z 562 (M+H)

<실시예 358>



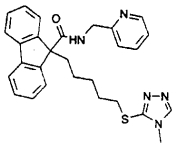
m/z 541 (M+H)

<실시예 359>



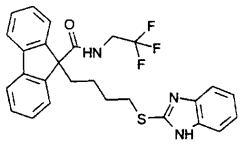
m/z 501 (M+H)

<실시예 360>



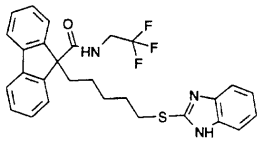
m/z 484 (M+H)

<실시예 361>



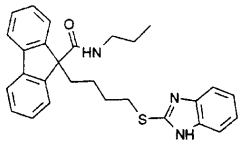
m/z 496 (M+H)

<실시예 362>



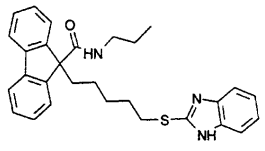
m/z 510 (M+H)

<실시예 363>



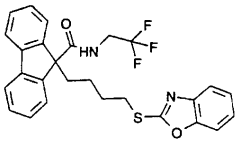
m/z 456 (M+H)

<실시예 364>



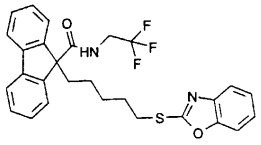
m/z 470 (M+H)

<실시예 365>



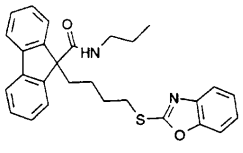
m/z 497 (M+H)

<실시예 366>



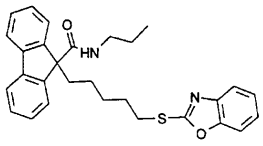
m/z 511 (M+H)

<실시예 367>



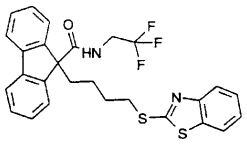
m/z 457 (M+H)

<실시예 368>



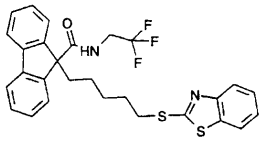
m/z 471 (M+H)

<실시예 369>



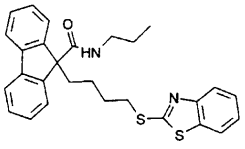
m/z 513 (M+H)

<실시예 370>



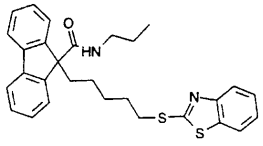
m/z 527 (M+H)

<실시예 371>



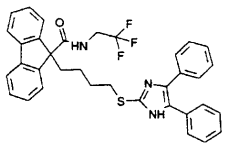
m/z 473 (M+H)

<실시예 372>



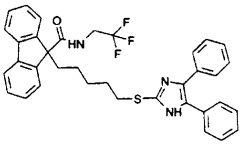
m/z 487 (M+H)

<실시예 373>



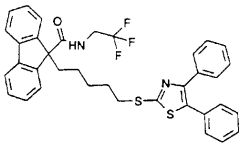
m/z 598 (M+H)

<실시예 374>



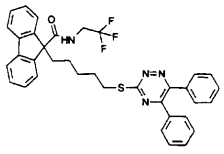
m/z 612 (M+H)

<실시예 375>



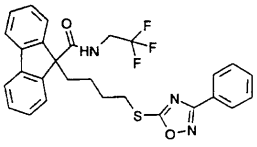
m/z 629 (M+H)

<실시예 376>



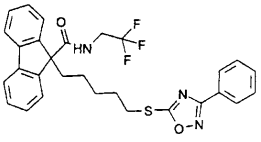
m/z 625 (M+H)

<실시예 377>



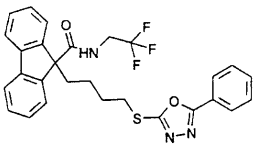
m/z 522 (M-H)

<실시예 378>



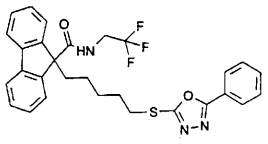
m/z 536 (M-H)

<실시예 379>



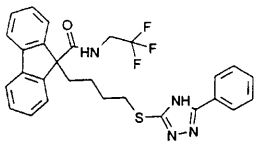
m/z 524 (M+H)

<실시예 380>



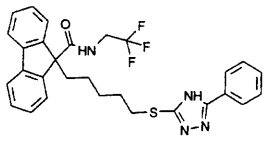
m/z 538 (M+H)

<실시예 381>



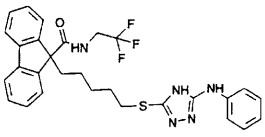
m/z 523 (M+H)

<실시예 382>



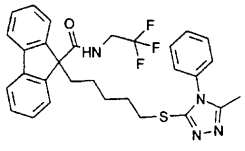
m/z 537 (M+H)

<실시예 383>



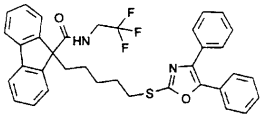
m/z 552 (M+H)

<실시예 384>



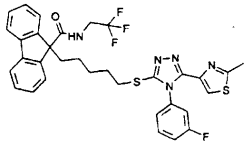
m/z 551 (M+H)

<실시예 385>



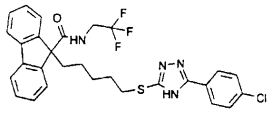
m/z 613 (M+H)

<실시예 386>



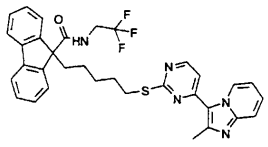
m/z 652 (M+H)

<실시예 387>



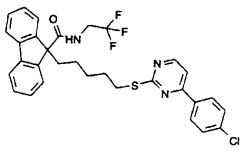
m/z 572 (M+H)

<실시예 388>



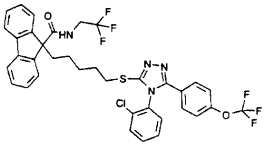
m/z 602 (M+H)

<실시예 389>



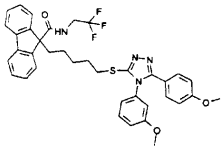
m/z 582 (M+H)

<실시예 390>



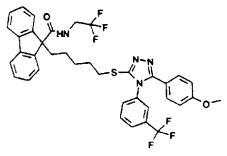
m/z 732 (M+H)

<실시예 391>



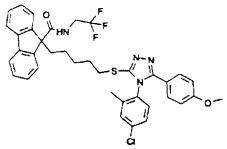
m/z 673 (M+H)

<실시예 392>



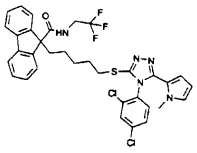
m/z 711 (M+H)

<실시예 393>



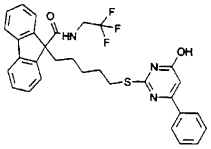
m/z 692 (M+H)

<실시예 394>



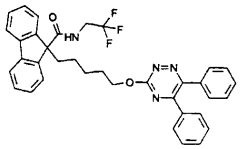
m/z 685 (M+H)

<실시예 395>



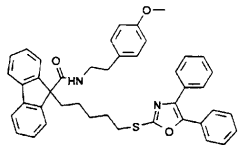
m/z 564 (M+H)

<실시예 396>



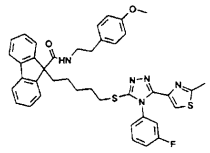
m/z 609 (M+H)

<실시예 397>



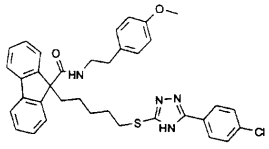
m/z 665 (M+H)

<실시예 398>



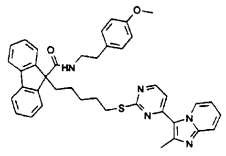
m/z 704 (M+H)

<실시예 399>



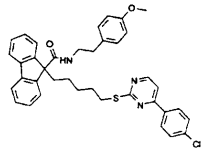
m/z 624 (M+H)

<실시예 400>



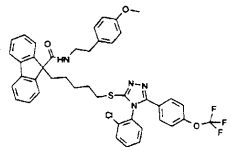
m/z 654 (M+H)

<실시예 401>



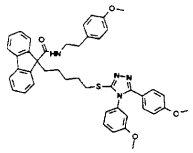
m/z 634 (M+H)

<실시예 402>



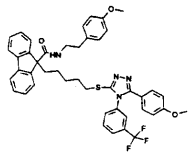
m/z 784 (M+H)

<실시예 403>



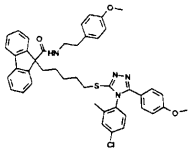
m/z 725 (M+H)

<실시예 404>



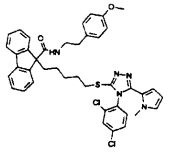
m/z 763 (M+H)

<실시예 405>



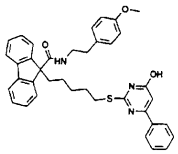
m/z 744 (M+H)

<실시예 406>



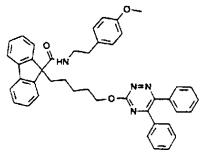
m/z 737 (M+H)

<실시예 407>



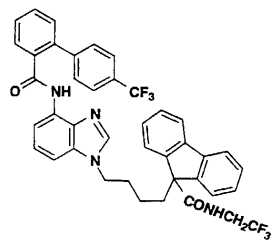
m/z 616 (M+H)

<실시예 408>

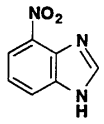


m/z 661 (M+H)

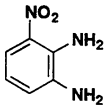
<실시예 409>



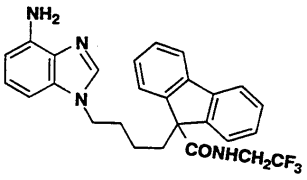
참고: '플래시 크로마토그래피'는 질소 기압 10-20 psi 하에 230-400 메쉬, EM 인더스트리 실리카 겔 60(catalog #9385-9) 상에서 수행하는 크로마토그래피를 의미한다.



A.

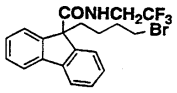


98 % 포름산 100 ㎖ 중 7.53 g(50.0 mmol)의 교반 용액을 아르곤 하에서 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고 증발시켰다. 얻어진 고상 잔류물을 농축 수산화암모늄 100 ㎖와 함께 30분 동안 교반시켰다. 고상물을 수집하고 물 20 ㎖로 세척하고 40 ℃에서 진공에서 건조하여 표제 화합물 7.76 g(95 %)을 백색 고상물(융점 238-240 ℃)로서 얻었다.

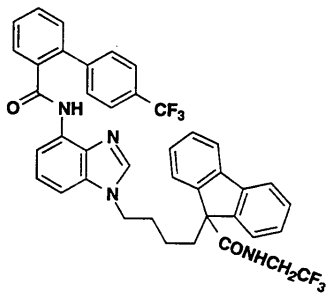


B.

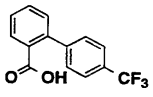
DMF 30 ㎖ 중 A 부분의 화합물 2.50 g(15.0 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨 3.0 g(22 mmol)을 아르곤 하에



실온에서 첨가하고 30분 후, (실시예 273A(2)에서 제조됨) 6.80 g(16.0 mmol)을 첨가하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 물 200 ㎖로 켄칭하였다. 형성된 고무 고상물을 수집하고 물로 세척하고 디클로로메탄에 용해시켰다. 이 용액을 물로 2회, 염수로 1회 세척하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 얻어진 반고상물을 저온 에테르로 처리하고 수집하였다. 특성화하지 않고 에탄올 50 ㎖ 중 이 재료 및 석탄 상의 10 % 팔라듐 200 ㎎의 교반 슬러리를 아르곤으로 퍼징하고 3회 배기하였다. 블래더를 통해 부분적으로 배기된 용액에 수소를 도입하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 0.45 ㎛ 나일론 필터에 통과시키고 디클로로메탄으로 세척하며 증발시켰다. 유상 생성물을 실리카 겔(5 x 25 ㎝ 칼럼, 3:97 메탄올/에틸 아세테이트) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 3.02 g(A 부분의 화합물로부터 최종 수율 42 %)을 백색 비결정질 고상물로서 얻었다.



C.

디클로로메탄 10 ㎖ 중 B 부분의 화합물 1.50 g(3.13 mmol),  835 ㎎(3.13 mmol), HOAt 425 ㎎(3.13 mmol) 및 트리에틸아민 220 ㎕(1.58 mmol)의 용액에 EDAC 680 ㎎(3.6 mmol)을 첨가하였다. 48시간 후, 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출물을 합하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발하였다. 실리카 겔(5 x 20 ㎝ 칼럼, 8:17 헥산/에틸 아세테이트) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.43 g(63 %)을 백색 비결정질 고상물로서 얻었다.

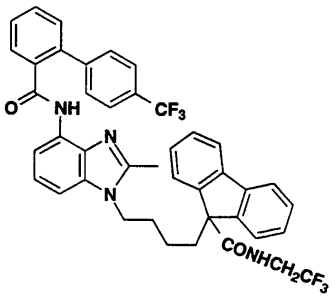
$C_{41}H_{32}F_6N_4O_2$ + 0.5 EtOAc에 대한 마이크로분석

이론치: C, 67.01; H, 4.71; N, 7.27; F, 14.79.

실측치: C, 66.95; H, 4.36; N, 7.36; F, 14.76.

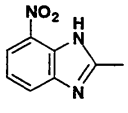
MS(전자분무, + 이온) m/e 727 (M+H).

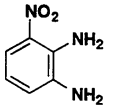
<실시예 410>



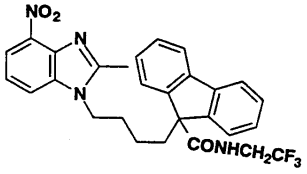
참고: '플래시 크로마토그래피'는 질소 기압 10-20 psi 하에 230-400 메쉬, EM 인더스트리 실리카 겔 60(catalog #9385-9) 상에서 수행하는 크로마토그래피를 의미한다.

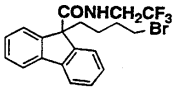
A.



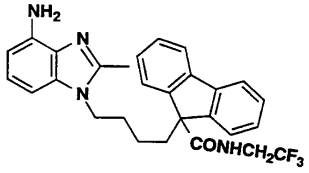
에탄올 45 ㎖ 중  1.53 g(10.00 mmol) 및 5 M 염산 12 ㎖의 환류 용액에 2,4-펜탄디온 2.00 g(20.0 mmol)을 아르곤 하에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 추가로 25분 동안 환류시킨 후, 반응물을 냉각하고 포화 탄산수소나트륨 용액으로 중화시키고 부분적으로 증발시켜 에탄올을 제거하였다. 잔류 물질을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출물을 합하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켜 표제 화합물 1.35 g(76 %)을 황갈색 고상물(융점 215-217 ℃)로서 얻었다.

B.

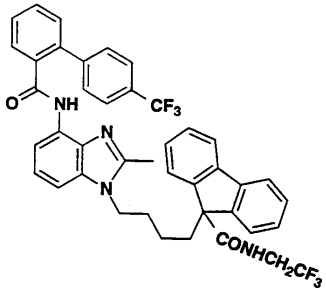


DMF 10 ㎖ 중 A 부분의 화합물 1.00 g(5.64 mmol)의 교반 슬러리에 탄산칼륨 1.00 g(7.2 mmol)을 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 30분 후,  (실시예 273A(2)에서 제조됨) 2.55 g(6.0 mmol)을 첨가하고 반응물을 86시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 30 ㎖로 켄칭하였다. 얻어진 고상물을 여과하고 물로 세척하고 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기 추출물을 물로 세척하고 건조시키고($MgSO_4$) 실리카 겔 10 g 상에서 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피(5 x 25 ㎝ 칼럼, 3:7 에틸 아세테이트/디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물 2.03 g(69 %)을 백색 고상물(융점 187-189 ℃)로서 얻었다.

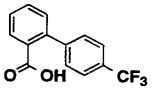
C.



에탄올 25 ㎖ 중 B 부분의 화합물 1.00 g(1.91 mmol) 및 석탄 상의 10 % 팔라듐 200 ㎎의 교반 슬러리를 아르곤으로 퍼징하고 3회 배기시켰다. 블래더를 통하여 부분적으로 배기된 용액에 수소를 도입하였다. 14시간 후, 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 0.45 ㎛ 나일론 필터를 통과시키며 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 증발시킨 후, 디클로로메탄으로부터 2회 재증발시켜 표제 화합물을 백색 발포체로서 얻었다. 정제나 또는 특성화 하지 않고 재료를 다음 단계에서 사용하였다.



D.



디클로로메탄 10 ㎖ 중 508 ㎎(1.90 mmol), HOAt 260 ㎎(1.91 mmol) 및 트리에틸아민 132 ㎕(0.95 mmol)가 첨가된 모든 C 부분의 화합물에 EDAC 230 ㎎(2.2 mmol)을 첨가하였다. 70시간 후, 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 켄칭하고 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 추출물을 합하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 실리카 겔(5 x 20 ㎝ 칼럼, 1:4 에테르/디클로로메탄) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.10 g(78 %)을 백색 고상물(융점 110-112 ℃)로서 얻었다.

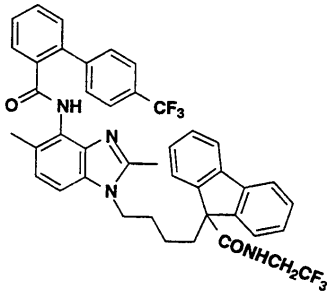
$C_{42}H_{34}F_6N_4O_2$에 대한 마이크로분석

이론치: C, 68.10; H, 4.63; N, 7.56; F, 15.39.

실측치: C, 67.82; H, 4.69; N, 7.31; F, 15.44.

MS(전자분무, + 이온) m/e 741 (M+H).

<실시예 411>

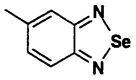


A, B 및 C 부분의 화합물의 제조는 하기 참고 문헌에 알려진 방법의 변형에 의한 것이다:

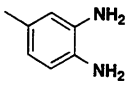
1. 문헌[S. Grivas, W. Tian, E. Ronne, S. Lindstroem 및 K. Olsson; Acta Chem. Scand., 47 521 (1993)];

2. 문헌[W. Tian 및 S. Grivas; Synthesis 29 1305 (1992)].

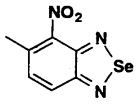
참고: '플래시 크로마토그래피'는 질소 기압 10-20 psi 하에 230-400 메쉬, EM 인더스트리 실리카 겔 60(catalog #9385-9) 상에서 수행하는 크로마토그래피를 의미한다.



A.



2.4 M 염산 500 ㎖ 중 48.95 g(0.400 몰)의 교반 용액에 물 300 ㎖ 중 이산화셀레늄 88.77 g(0.800 몰)의 가온된 용액을 아르곤 하에 80 ℃에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 추가되는 90분 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 물로 세척하며 고상물을 수집하였다. 갈색 고상물을 진공에서 50 ℃에서 건조하여 표제 화합물 75.10 g(융점 67-69 ℃, 수율 95 %)을 얻었다.



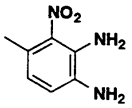
B.

98 % 황산 180 ㎖ 중 A 부분의 화합물 72.00 g(0.365 mol)의 교반 용액에 2:1 98 % 황산/70 % 질산 108.0 ㎖의 저온 용액을 10 ℃에서 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도가 20 ℃를 초과하지 않게 하였다. 추가되는 60분 후, 반응물을 가는 스트림으로서 얼음 750 g에 급속히 교반하며 부었다. 미세한 황색 슬러리를 여과하고 수집된 고상물을 냉수 200 ㎖씩으로 5회 세척하였다. 습윤 케이크를 에탄올 500 ㎖에서 대략 비등점으로 가열한 후, 실온으로 냉각하고 고상물을 수집하였다. 진공 내에 50 ℃에서 건조하여 표제 화합물 80.70 g(수율 91 %)을 황색 고상물(융점 190-192 ℃)로서 얻었다.

$C_7H_5N_3O_2Se$에 대한 마이크로분석

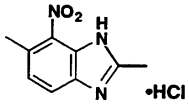
이론치: C, 34.73; H, 2.08; N, 17.36; Se 32.61.

실측치: C, 34.96; H, 1.97; N, 17.35; Se 32.59.



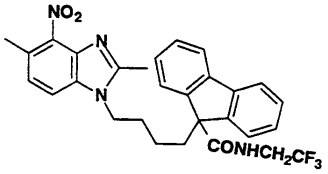
C.

요오드산 25.0 ㎖(57 %, 189 mmol, Aldrich catalog #21, 002-1, 1.5 % 하이포아인산으로 안정화)의 교반 용액에 B 부분의 화합물 5.00 g(20.7 mmol)을 아르곤 내에 실온에서 첨가하였다. 반응 용기를 50 ℃로 예열된 오일조에 방치하고 얻어진 암적색 용액을 2시간 동안 격렬히 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 50 ㎖ 중 아황산수소나트륨 24 g(0.2 몰)의 교반 슬러리에 부었다. 얻어진 담황색 슬러리를 물 50 ㎖ 중 얼음 냉각된 수산화나트륨 용액 7.5 g(188 mmol)으로 처리하였다. 추가로 6 M 수산화나트륨을 수성 슬러리가 pH 8이 될 때까지 첨가하였다. 얻어진 암적색 슬러리를 여과하고 여액을 클로로포름 200 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 여과하여 얻은 고상물을 클로로포름 300 ㎖에 용해시키고 물 50 ㎖로 1회 세척하였다. 유기 추출물을 합하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켜 표제 화합물 3.04 g(수율 88 %)을 암적색 고상물(융점 132-133 ℃)로서 얻었다.

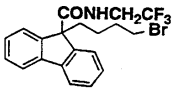


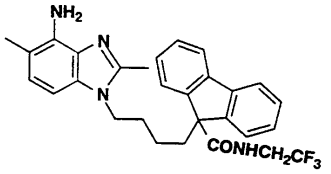
D.

에탄올 27 ㎖ 중 C 부분의 화합물 1.00 g(6.00 mmol) 및 5 M 염산 7.2 ㎖의 환류 용액에 2,4-펜타디온 1.20 g(12.0 mmol)을 아르곤 하에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 추가로 60분 동안 환류시킨 후, 반응물을 냉각하고 부분적으로 증발시켜 에탄올을 제거하였다. 얻어진 침전물을 여과하고 물로 세척하고 진공 내에 40 ℃에서 건조하여 표제 화합물 1.12 g(98 %)을 황갈색 고상물(융점 232-234 ℃)로서 얻었다.



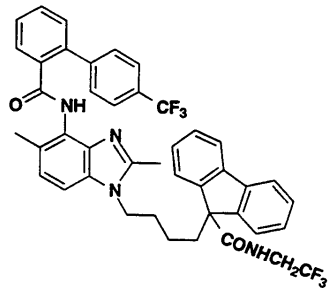
E.

DMF 15 ㎖ 중 D 부분의 화합물인 유리 염기 1.80 g(9.41 mmol)의 교반 슬러리에 탄산칼륨 1.75 g(33 mmol)을 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 1시간 후,  (실시예 273A(2)에서 제조됨) 4.26 g(10.0 mmol)을 첨가하고 반응물을 86시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 30 ㎖로 켄칭하였다. 액체를 얻어진 고무 고상물로부터 따라버린 후, 물로 세척하였다. 반고상 잔류물을 에테르 40 ㎖로 처리시켰다. 얻어진 과립형 고상물을 냉각하고 여과하였다. 수집된 고상 케이크를 물로 세척하고, 둥근 바닥 플라스크로 옮기고 톨루엔으로부터 증발시켰다. 건조 잔여 고상물을 고온 에틸 아세테이트로 처리하고 여과하여 표제 화합물 4.02 g(80 %)을 백색 고상물(융점 181-183 ℃)로서 얻었다. HPLC 분석에 의해 화합물의 순도가 98.7 %임을 알게 되었다.

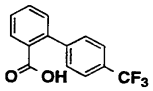


F.

에탄올 40 ㎖ 중 E 부분의 화합물 1.05 g(1.96 mmol) 및 석탄 상의 10 % 팔라듐 200 ㎎의 교반 슬러리를 아르곤으로 퍼징하고 3회 배기시켰다. 블래더를 통해 부분적으로 배기된 용액에 수소를 도입하였다. 14시간 후, 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 디클로로메탄으로 세척하며 0.45 ㎛ 나일론 필터를 통과시켰다. 여액을 증발시킨 후, 디클로로메탄으로부터 2회 재증발시켜 표제 화합물 0.958 g(99 %)을 백색 발포체로서 얻었다.



G.

디클로로메탄 2 ㎖ 중 F 부분의 화합물 536 ㎎(1.00 mmol),  270 ㎎(1.02 mmol), HOAt 136 ㎎(1.00 mmol) 및 트리에틸아민 70 ㎕(0.5 mmol)의 용액에 EDAC 230 ㎎(1.2 mmol)을 첨가하였다. 70시간 후, 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 켄칭하고 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 추출물을 합하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 실리카 겔(5 x 20 ㎝ 칼럼, 1:9 헥산/에틸 아세테이트) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 440 ㎎(58 %)을 백색 비결정질 고상물로서 얻었다.

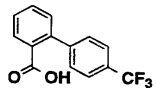
$C_{43}H_{36}F_6N_4O_2$ + 1.4 H_2O + 0.2 EtOAc에 대한 마이크로분석

이론치: C, 65.96; H, 5.11; N, 7.02.

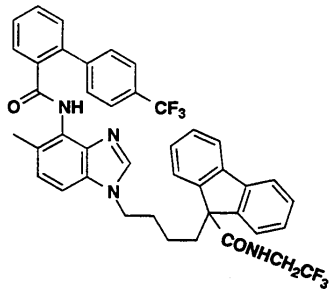
실측치: C, 65.95; H, 4.72; N, 7.08.

MS (전자분무, + 이온) m/e 755 (M+H).

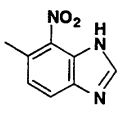
<G의 별도 제조예>

디클로로메탄 15 ㎖ 중  [드라이어라이트(Drierite)로 충전된 튜브에 의해 습기로부터 보호] 1.72 g(6.47 mmol)의 교반 슬러리에 염화옥살릴 0.85 ㎖(9.74 mmol)에 이어 DMF 0.1 ㎖를 첨가하였다. 기체가 발생하고, 수분 이내에 무색 용액이 형성되었다. 1시간 후, IR에 의해 완전한 반응이 일어났음을 알게 되었다. 반응물을 디클로로메탄으로부터 2회 증발시킨 후, 디클로로메탄 10 ㎖로 재희석하였다. 이 용액을 F 부분의 화합물 3.21 g 및 트리에틸아민 1.00 ㎖(7.17 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0 ℃에서 적가하였다. 20분에 걸쳐 전체 첨가한 후, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 90분 후, 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 켄칭하고 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 추출물을 합하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 3.86 g(수율 81 %)을 백색 고상물(융점 126-128 ℃)로서 얻었다.

<실시예 412>



참고: '플래시 크로마토그래피'는 질소 기압 10-20 psi 하에 230-400 메쉬, EM 인더스트리 실리카 겔 60(catalog #9385-9) 상에서 수행하는 크로마토그래피를 의미한다.



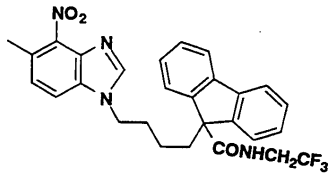
A.

98 % 포름산 19 ㎖ 중 실시예 411C 1.586 g(9.49 mmol)의 환류 용액을 아르곤 하에서 90분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고 증발시켰다. 시럽상 잔류물을 농축 수산화암모늄 용액 20 ㎖로 조심스럽게 처리하고 15분 동안 교반시켰다. 얻어진 황갈색 고상물을 수집하고 냉수 20 ㎖로 세척하고 진공 하에 40 ℃에서 건조하여 표제 화합물 1.63 g(97 %, 융점 237-239 ℃)을 얻었다.

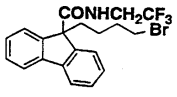
$C_8H_7N_3O_2$ + 0.12 H_2O에 대한 마이크로분석

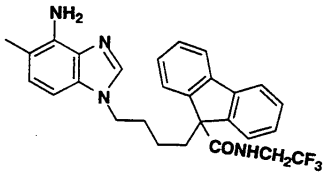
이론치: C, 53.58; H, 4.07; N, 23.43.

실측치: C, 53.66; H, 3.88; N, 23.62.



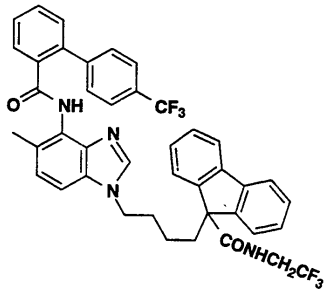
B.

아르곤 하에 실온에서 DMF 15 ㎖ 중 A 부분의 화합물 1.587 g(8.96 mmol)의 교반 슬러리에 탄산칼륨 1.50 g(10.9 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후,  (실시예 273A(2)에서 제조됨) 4.26 g(10.0 mmol)을 첨가하고 반응물을 20시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하였다. 얻어진 고무 고상물로부터 액체를 따라버린 후, 물로 세척하였다. 반고상 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 물로 2회, 염수로 1회 세척하고 건조시켰다($MgSO_4$). 실리카 겔(5 x 20 ㎝ 칼럼, 57:43 에틸 아세테이트/헥산) 상에서 플래시 크로마토그래피로 2회 정제하여 표제 화합물 3.05 g(45 %)을 백색 비결정질 고상물로서 얻었다.

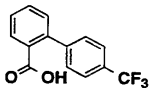


C.

에탄올 20 ㎖ 중 B 부분의 화합물 500 ㎎(0.96 mmol) 및 석탄 상의 10 % 팔라듐 200 ㎎의 교반 슬러리를 아르곤으로 퍼징하고 3회 배기시켰다. 블래더를 통해 부분적으로 배기된 용액에 수소를 도입하였다. 14시간 후, 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 0.45 ㎛ 나일론 필터를 통과시키며 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 증발시킨 후, 디클로로메탄으로부터 2회 재증발시켜 표제 화합물 0.455 g(97 %)을 백색 발포체로서 얻었다.



D.

디클로로메탄 4 ㎖ 중 C 부분의 화합물 411 ㎎(0.834 mmol),  222 ㎎(0.85 mmol), HOAt 114 ㎎(0.838 mmol) 및 트리에틸아민 58 ㎕(0.4 mmol)의 용액에 EDAC 190 ㎎(1.0 mmol)을 첨가하였다. 66시간 후, 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 켄칭하고 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 추출물을 합하고, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 실리카 겔(5 x 20 ㎝ 칼럼, 2 ℓ 1:4 헥산/에틸 아세테이트에 이어 1:5 헥산/에틸 아세테이트) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 258 ㎎(42 %)을 백색 비결정질 고상물로서 얻었다.

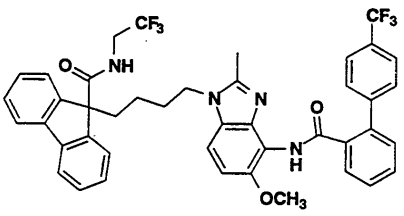
$C_{42}H_{34}F_6N_4O_2$ + 0.5 H_2O + 0.5 EtOAc에 대한 마이크로분석

이론치: C, 66.58; H, 4.95; N, 7.06.

실측치: C, 66.63; H, 4.67; N, 7.28.

MS (전자분무, + 이온) m/e 741 (M+H).

<실시예 413>



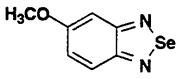
화합물 A, B 및 C의 제조는 하기 참조 문헌에 알려진 방법의 변형에 의한 것이다:

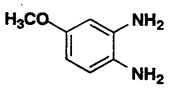
1. 문헌[S. Grivas, W. Tian, E. Ronne, S. Lindstrom 및 K. Olsson; Acta Cehm. Scand., 47 521 (1993)].

2. 문헌[W. Tian 및 S. Grivas; 합성 29 1305 (1992)].

참고: '플래시 크로마토그래피'는 질소 기압 10-20 psi 하에 230-400 메쉬, EM 인더스트리 실리카 겔 60(catalog #9385-9) 상에서 수행하는 크로마토그래피를 의미한다.

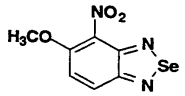
A.





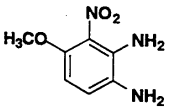
1 M HCl 75.0 ㎖ 중 5.30 g(25.0 mmol)의 교반 용액에 물 37.5 ㎖ 중 이산화셀레늄 5.55 g(50.0 mmol)의 용액을 아르곤 하에 80 ℃에서 0.5시간에 걸쳐 적가하였다. 약간의 고상물이 형성되었다. 반응물을 80 ℃에서 0.5시간 동안 추가로 교반시킨 후, 0 ℃로 냉각하였다. 얻어진 고상물을 수집하고 물로 세척하고 진공 하에 50 ℃에서 건조하였다. 여액을 에틸 아세테이트 80 ㎖씩으로 2회 추출하였다. 한데 합한 추출물을 염수로 2회 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켜 고상물을 추가로 얻었다. 고상물을 합하여 표제 화합물 5.09 g(95.5 %)을 갈색 고상물(융점 108-109 ℃)로서 얻었다.

B.



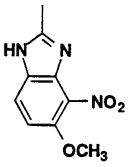
98 % H_2SO_4 40 ㎖ 중 A 부분의 화합물 4.70 g(22.1 mmol)의 교반 용액에 98 % H_2SO_4 8 ㎖ 및 70 % HNO_3 4 ㎖의 저온 용액을 5 ℃에서 0.5시간에 걸쳐 적가하였다. 추가되는 1시간 후, 5 ℃에서 반응 혼합물을 얼음 40 g에 부었다. 약간의 황색 고상물이 형성되었다. 용액을 1 N NaOH에 의해 pH 10-11로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출하고 염수로 2회 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켜 표제 화합물 5.25 g(92.0 %)을 황색 고상물(융점 234-235 ℃)로서 얻었다.

C.



농축 HCl 60 ㎖ 중 B 부분의 화합물 5.10 g(19.8 mmol)의 교반 용액에 57 % HI 6 ㎖의 용액을 아르곤 하에 실온에서 15분에 걸쳐 적가하였다. 추가되는 2시간 후, 5 % $NaHSO_3$ 60 ㎖의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 0.5시간 동안 80 ℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 진한색 혼합물을 에틸 아세테이트 200 ㎖에 첨가하고 0.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 5 ℃에서 4 N NaOH에 의해 pH 9-10으로 중화시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 에틸 아세테이트층을 염수로 2회 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켜 표제 화합물 2.07 g(57.1 %)을 적색 고상물(융점 114-116 ℃)로서 얻었다.

D.



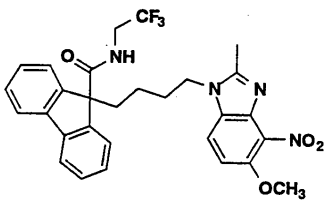
아르곤 하에서 5 M HCl 6 ㎖ 및 EtOH 40 ㎖ 중 C 부분의 화합물 1.00 g(5.46 mmol)의 교반된 환류 용액에 2,4-펜탄디온 1.10 g(11.0 mmol)을 첨가하였다. 0.5시간 동안 환류시킨 후, 반응 혼합물을 얼음조 내에서 냉각하고 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 중화시켰다. 얻어진 황색 침전물을 여과하고 물 및 에틸 에테르로 세척하였다. 이어서 얻어진 고상물을 고온 에틸 아세테이트에 용해시키고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켜 표제 화합물 0.827 g(73.0 %)을 황색 고상물(융점 200-201 ℃)로서 얻었다.

$C_9H_9N_3O_3$ + 0.36 Et_2O에 대한 마이크로분석

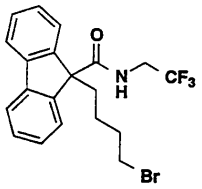
이론치: C, 53.62; H, 5.43; N, 17.97.

실측치: C, 54.04; H, 5.08; N, 18.35.

E.



DMF 5 ㎖ 중 D 부분의 화합물 0.800 g(3.86 mmol) 및 K_2CO_3 0.680 g(4.94 mmol)의 용액을 아르곤 하에 실

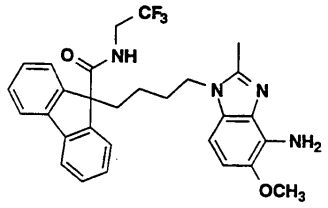


온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물에 (실시예 273A(2)와 같이 제조됨) 1.75 g(4.11 mmol)을 첨가하였다. 16시간 후, 물 50 ㎖를 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 황색 침전물을 여과하였다. 이어서 고상물을 CH_2Cl_2에 용해시키고 물로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔(5 x 18 ㎝ 칼럼, 에틸 아세테이트) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.42 g(66.6 %)을 황색 고상물(융점 87-89 ℃)로서 얻었다.

$C_{29}H_{27}F_3N_4O_4$ + 0.25 AcOEt에 대한 마이크로분석

이론치: C, 62.71; H, 5.09; N, 9.75; F, 9.92.

실측치: C, 62.33; H, 4.86; N, 9.67; F, 10.17.



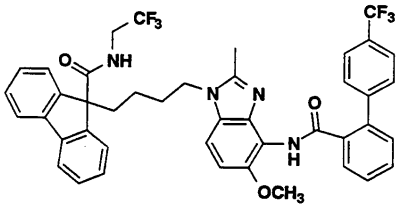
F.

석탄 상의 10 % 팔라듐 0.230 g(9.56 mmol)에 EtOH 35 ㎖ 및 E 부분의 화합물 1.25 g(2.26 mmol)을 아르곤 하에서 첨가하였다. 실온에서 블래더를 통해 용액에 수소를 도입하였다. 16시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축하여 표제 화합물 1.09 g(92.4 %)을 담황색 고상물(융점 80-81 ℃)로서 얻었다.

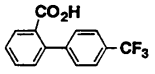
$C_{29}H_{29}F_3N_4O_2$ + 0.55 H_2O에 대한 마이크로분석

이론치: C, 65.41; H, 5.70; N, 10.52; F, 10.70.

실측치: C, 65.12; H, 5.56; N, 10.72; F, 11.15.



G.

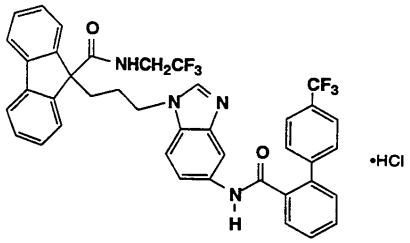
CH_2Cl_2 2 ㎖ 중 F 부분의 화합물 0.870 g(1.58 mmol),  0.420 g(1.58mmol) 및 HOAt 0.240 g(1.74 mmol)의 용액에 EDAC 0.330 g(1.74 mmol) 및 Et_3N 0.080 g(0.790 mmol)을 아르곤 하에서 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반시킨 후, CH_2Cl_2 1 ㎖를 추가로 첨가하고 추가로 교반을 12시간 동안 계속하였다. 포화 $NaHCO_3$ 용액을 반응 혼합물에 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하고 물로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔(5 x 18 ㎝ 칼럼, 에틸 아세테이트에 이어 1:99 메탄올/에틸 아세테이트) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.512 g(42 %)을 백색 비결정질 고상물(융점 132-134 ℃)로서 얻었다.

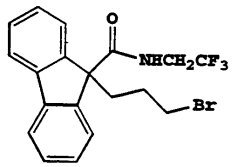
$C_{43}H_{36}F_6N_4O_3$ + 0.3 AcOEt + 0.5 H_2O에 대한 마이크로분석

이론치: C, 65.85; H, 4.93; N, 6.95; F, 14.14.

실측치: C, 65.93; H, 4.69; N, 6.90; F, 14.44.

<실시예 414>

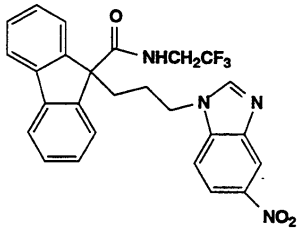




A.

건조 THF 90 ㎖ 중 9-플루오렌카르복실산 20.0 g(92.3 mmol)의 용액을 20분 동안 진공 하에서 방치하여 용해 산소를 제거한 후, THF 212 ㎖(2.23 eq) 중 냉각된(0 ℃, 빙염조) 1.0 M 리튬-t-부톡시드 용액에 캐눌래이팅하였다(cannulated). 얼음조를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반시킨 후, 주사기를 통해 1,3-디브로모프로판 18.5 ㎖(1.96 eq)로 녹색 현탁액을 처리하였다. 진한색 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반시킨 후, EtOAc 300 ㎖ 중 30 % 헵탄 및 H_2O 250 ㎖ 사이에 분배하고 수성상을 H_2O 70 ㎖씩으로 3회 재추출하였다. 한데 합한 수성 추출물을 2.0 N HCl에 의해 pH 2.0으로 산성화시키고 CH_2Cl_2 190 ㎖씩으로 4회 추출하고 한데 합한 CH_2Cl_2 추출물을 건조시키고(무수 $MgSO_4$) 여과하고 증발 건조시키고 진공에서 건조시켜 조 산 32 g을 시럽으로서 얻었다.

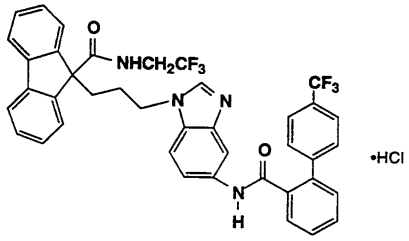
산을 건조 CH_2Cl_2 190 ㎖에 용해시키고 0 ℃로 냉각(빙염조)하고 건조 DMF 0.32 ㎖(0.4 eq) 및 $(COCl)_2$ 8.2 ㎖(94 mmol)로 처리하고 0 ℃에서 5분 동안에 이어 실온에서 2.0시간 동안 교반시켰다. 한편, 트리플루오로에틸아민 히드로클로라이드 13.8 g(102 mmol)을 건조 CH_2Cl_2 225 ㎖에 용해시키고 0 ℃로 냉각하고(빙염조), Et_3N 51.5 ㎖로 처리하고 10분 동안 교반시켰다. 산 혼합물을 아민 용액에 캐눌래이팅하고 0 ℃에서 교반시키며 반응 혼합물을 밤새 실온으로 하였다. 반응 혼합물을 순차적으로 H_2O 190 ㎖씩으로 2회, 1.0 N HCl 320 ㎖, H_2O 190 ㎖ 및 포화 $NaHCO_3$ 190 ㎖로 세척하고 건조시키고(무수 $MgSO_4$) 여과하고 증발 건조시키고 진공에서 건조하였다. 조생성 혼합물을 EtOAc:헥산(1:4)으로 칼럼을 용출하며 실리카 겔 칼럼(머크, 4' x 13') 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 22 g(57.8 %)을 고상 발포체로서 얻었다. R_f 0.38 (실리카 겔; EtOAc:헥산-1:4; UV, PMA); 융점 106-108 ℃.



B.

건조 DMF 7.0 ㎖ 중 A 부분의 화합물 2.0 g(4.85 mmol), 5-니트로벤즈이미다졸 870 ㎎(5.33 mmol) 및 무수 K_2CO_3 737 ㎎(5.34 mmol)의 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반시킨 후, 진공에서 농축하였다. 잔여 시럽을 EtOAc(2 x 50 ㎖) 및 H_2O 13 ㎖ 사이에 분배하고 한데 합한 유기 추출물을 H_2O 13 ㎖씩으로 3회 및 염수 13 ㎖로 세척하고 건조시키고(무수 Na_2SO_4) 여과하고 증발 건조시키고 진공에서 건조하였다. 조생성 혼합물을 고온 CH_3CN 25 ㎖씩으로 2회 처리하고 고온에서 여과하여 백색 고상물 584 ㎎을 얻었다. 조 여액을 고상 혼합물로 농축하고 각 칼럼을 CH_2Cl_2:EtOAc(3:1) 4.0 ℓ로 용출하며 실리카 겔(머크) 200 g 상에서 2회 크로마토그래피하여 부분입체이성질체 강화된 표제 화합물 1.197 g(50.3 %, 융점 207-208 ℃)을 얻었다.

TLC: R_f 0.37 (실리카 겔; EtOAc:CH_2Cl_2-6:4; UV).



C.

건조 CH_3OH 10 ㎖ 중 B 부분의 화합물 200 ㎎(0.4 mmol)의 용액을 10 % Pd/C 40 ㎎으로 처리하고 실온에서 20시간 동안 수소화시켰다(기구). 반응 혼합물을 CH_3OH 10 ㎖로 희석하고 미공 단위의 셀라이트 패드를 통해 여과시키며 패드 웰을 CH_3OH 10 ㎖씩으로 3회 세척하였다. 한데 합한 여액을 증발 건조시키고 진공에서 건조시켜 조 아민 196 ㎎을 시럽으로서 얻었다.

상기 아민을 건조 CH_2Cl_2 5.0 ㎖에 용해시키고 4'-(트리플루오로메틸)-2-비페닐카르복실산 110 ㎎(0.42 mmol), HOBt · H_2O 57 ㎎(0.42 mmol) 및 EDAC 88 ㎎(0.46 mmol)으로 처리하고 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 15 ㎖) 및 포화 $NaHCO_3$ 3.0 ㎖ 사이에 분배하고 한데 합한 유기 추출물을 H_2O 3.0 ㎖씩으로 3회 및 염수 3.0 ㎖로 세척하고 건조시키고(무수 Na_2SO_4), 여과하고 증발 건조시키고 진공에서 건조시켰다. 조생성 혼합물을 EtOAc:헥산(1:2), EtOAc 및 CH_2Cl_2:MeOH(100:3)로 칼럼을 용출하며 실리카 겔 칼럼(머크) 70 g 상에서 크로마토그래피하여 투명 유리 염기 207 ㎎을 얻었다.

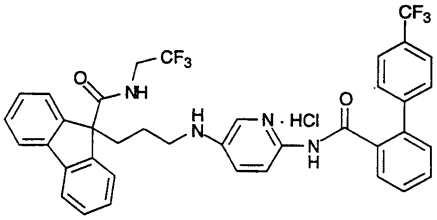
이 부가 반응 생성물 207 ㎎을 건조 디옥산 2.6 ㎖에 용해시키고 4.0 M HCl/디옥산 0.21 ㎖(2.83 eq)로 처리하고 수분 동안 스월링(swirling)시킨 후, 건조 Et_2O 35 ㎖로 희석하며 고상물이 형성될 때 긁어내었다. 상등액을 따라버리고 고상물을 건조 Et_2O 15 ㎖씩으로 2회 세척하여 표제 화합물 163.8 ㎎(53.6 %)을 고상물(융점 155-165 ℃, 150 ℃에서 수축 시작)로서 얻었다.

$C_{40}H_{30}F_6N_4O_2 \cdot HCl \cdot 0.8\ H_2O$(Eff. Mol. Wt = 763.57)에 대한 원소 분석

이론치: C, 62.92; H, 4.30; N, 7.34.

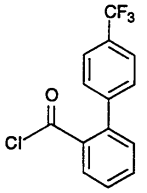
실측치: C, 62.93; H, 4.37; N, 7.11.

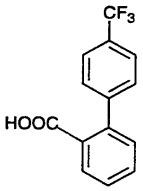
<실시예 415>



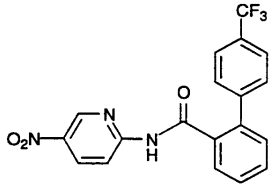
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[[2-[[[4'-(3,3,3-트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-5-피리디닐]아미노]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

A.

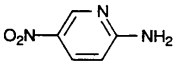




건조 CH_2Cl_2 40 ㎖ 및 DMF 40 ㎖ 중 5.32 g(20 mmol)의 교반 용액에 CH_2Cl_2(30 mmol) 중 2 M 염화옥살릴 15.0 ㎖를 질소 하에 실온에서 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고 농축하여 오일을 얻었고, 이를 진공에서 2시간 동안 건조시킨 후, 밤새 -40 ℃에서 저장하여 조 표제 화합물을 비결정질 고상물로서 얻었다.

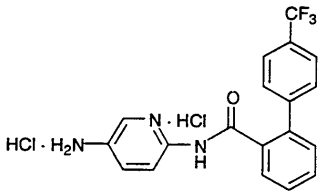


B.



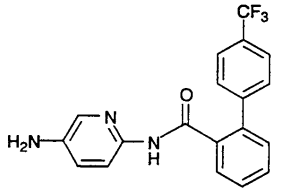
건조 THF 15 ㎖ 중 A 부분의 화합물 3.41 g(12 mmol), 1.25 g(9 mmol) 및 건조 피리딘 2.9 ㎖(36 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 20시간 동안 교반시키고 여과하였다. 여액을 증발시켜 잔류물을 얻었고, 이를 CH_2Cl_2, 물 및 10 % Na_2CO_3에 용융하였다. CH_2Cl_2 용액을 희석 Na_2CO_3로 2회 및 물로 2회 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4)으로 농축하여 황색 고무 잔류물 4.72 g을 얻었다. $CHCl_3$를 사용하며 실리카 겔 450 g 상에서 이 잔류물을 크로마토그래피하고 농축한 후, EtOAc로부터 농축하여 표제 화합

물 2.63 g(57 %)을 백색 고상물로서 얻었다.



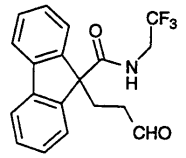
C.

빙초산 60 ㎖ 중 10 % Pd/C 350 ㎎으로 1기압에서 B 부분의 화합물 2.45 g(6.33 mmol)을 1.5시간 동안 수소화시켰다. 농축 HCl 1.1 ㎖(13 mmol)를 첨가하고 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 잔여 오일을 얻었다. 95 % EtOH로부터 오일을 농축하고 Et_2O로부터 유상 잔류물을 처리하여 표제 화합물 2.41 g(89 %)을 고상물로서 얻었다.



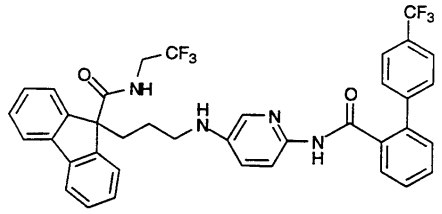
D.

C의 화합물 430 ㎎(1 mmol)을 CH_2Cl_2 및 5 % $NaHCO_3$와 함께 진탕하였다. CH_2Cl_2 추출물을 5 % $NaHCO_3$로 2회, 물로 2회 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하여 표제 화합물 342 ㎎(96 %)을 황색 발포체로서 얻었다.



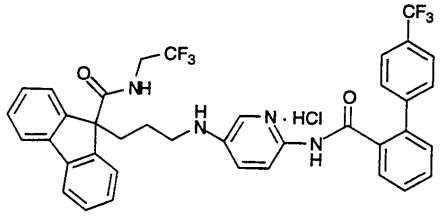
D(1).

실시예 296A에 기재된 바와 같이 D(1) 부분의 화합물을 제조하였다.



E.

1,2-디클로로에탄 6 ㎖ 중 D 부분의 화합물 342 ㎎(0.96 mmol), D(1) 부분의 화합물 335 ㎎(0.96 mmol), 빙초산 0.33 ㎖(5.8 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ 610 ㎎(2.88 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 17시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고 유기물을 5 % $NaHCO_3$로 3회, 물로 2회 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하여 발포체 잔류물 772 ㎎을 얻었다. CH_2Cl_2-EtOAc(85:15)에 충전된 실리카 겔 70 g 상에서 이 용액에 이어 CH_2Cl_2-EtOAc(80:20)로 용출하며 이 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물 329 ㎎(50 %)을 잔류물로서 얻었다.



F.

건조 THF 4 ㎖ 중 E 부분의 화합물 320 ㎎(0.46 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 N HCl 0.5 ㎖ 및 Et_2O를 첨가하였다. 침전물을 수집하고 Et_2O로 세척하고 1시간 동안 진공중에 40 ℃에서 건조시켜 표제 화합물 251 ㎎(75 %)을 융점 128-132 ℃인 연황색 고상물로서 얻었다.

$C_{38}H_{30}F_6N_4O_2$ + HCl + 0.75 H_2O + 0.15 Et_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 61.84; H, 4.57; N, 7.47; Cl, 4.73; F, 15.20.

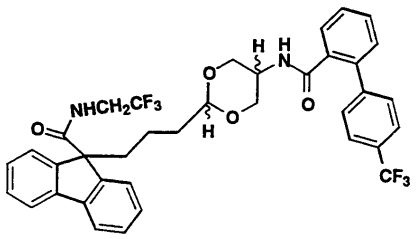
실측치: C, 61.91; H, 4.41; N, 7.40; Cl, 4.81; F, 15.48.

MS (ESI-NH_3, + 이온) 689 (M+H); (- 이온) 687 (M-H).

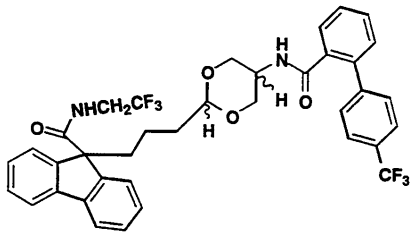
TLC (실리카 겔): R_f = 0.50, CH_2Cl_2: CH_3OH (19:1).

<실시예 416>

N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1,3-디옥산-2-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

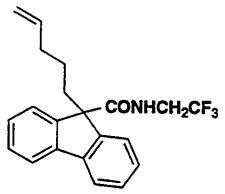


이성질체 A



이성질체 B

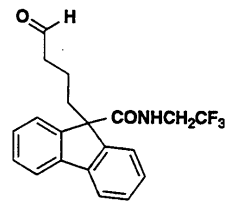
참고: '플래시 크로마토그래피'는 질소 기압 10-20 psi 하에 230-400 메쉬, EM 인더스트리 실리카 겔 60 상에서 수행하는 크로마토그래피를 의미한다.



A.

THF 24 ㎖ 중 9H-플루오렌카르복실산 5.00 g(23.7 mmol)의 용액을 -12 ℃에서 아르곤으로 3회 퍼징하고 배기시켰다. 용액을 리튬-t-부톡시드(THF 중 1 M, 50.0 mmol) 50 ㎖의 아르곤으로 퍼징된 용액에 -12 ℃에서 5분에 걸쳐 캐눌라를 통해 첨가하였다. 1시간 후, 용액을 실온으로 가온시키고 $Br(CH_2)_3CH=CH_2$ 5.6 ㎖(48 mmol)를 정상 스트림으로 첨가하였다. 70시간 후, 반응물을 1 M 염산으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다.

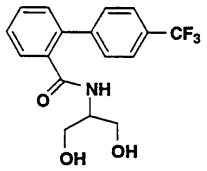
백색 고상물을 교반시키고 실온에서 디클로로메탄 25 ㎖에 슬러리화하고, 염화옥살릴 3.5 ㎖(40 mmol) 및 DMF 0.2 ㎖를 첨가하였다. 1시간 후, 황색 용액을 디클로로메탄으로부터 2회 증발시키고 디클로로메탄 20 ㎖에 재용해시켰다. 이 용액을 디클로로메탄 30 ㎖ 중 1,1,1-트리플루오로에틸암모늄 클로라이드 4.10 g(30.0 mmol) 및 Et_3N 12.5 ㎖(89.7 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 10 % 시트르산 용액으로 켄칭하였다. 유기 추출물을 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 헥산에서 처리한 후, 실리카 겔(5 x 20 ㎝ 칼럼, 1:1 헥산/디클로로메탄) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5.40 g(수율 63 %)을 백색 고상물(융점 47-49 ℃)로서 얻었다.

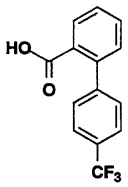


B.

-78 ℃에서 드라이어라이트로 충전된 튜브로 보호되는, 디클로로메탄 100 ㎖ 중 A 부분의 화합물 3.59 g(10.0 mmol)의 용액을 청색이 지속될 때까지 오존 발생기(Welsbach)로부터 발생되는 오존/산소 스트림으로 20분 동안 처리하였다. 고상 트리페닐포스핀 2.70 g(10.1 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온으로 가온시켰다. 24시간 후, 반응 혼합물을 부분적으로 증발시키고 실리카 겔(5 x 20 ㎝ 칼럼, 3:197 에테르/디클로로메탄) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 3.40 g(94 %)을 저융점 고상물로서 얻었다.

C.

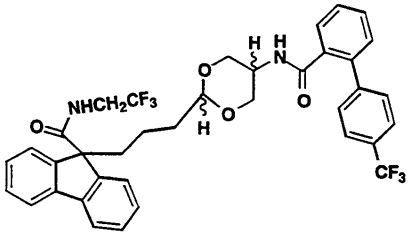






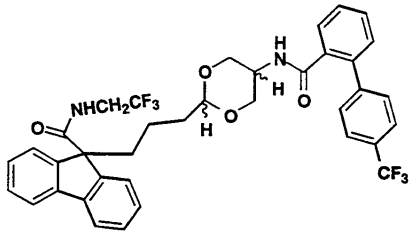
디클로로메탄 10 ㎖ 중 1.33 g(5.00 mmol), 0.455 g(5.00 mmol), HOBt 0.750 g(5.0 mmol) 및 트리에틸아민 0.5 ㎖(3.6 mmol)의 교반 용액에 EDAC 1.0 g(5.25 mmol)을 아르곤 하에 실온에서 3분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화 탄산수소나트륨 용액으로 1회, 염수로 1회, 10 % 시트르산 용액으로 1회 세척하고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 실리카 겔(5 x 15 ㎝ 칼럼, 에틸 아세테이트) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.23 g(수율 72 %)을 백색 고상물(융점 146-148 ℃)로서 얻었다.

D.



이성질체 A

E.



이성질체 B

디클로로메탄 2 ㎖ 중 C 부분의 화합물 340 ㎎(1.00 mmol) 및 B 부분의 화합물 362 ㎎(1.00 mmol)의 교반 슬러리에 98 % 메탄술폰산 10 ㎕(0.15 mmol)를 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 14시간 후, 얻어진 무색 용액을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 켄칭하고 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켰다. 유상 잔류물을 실리카 겔(5 x 25 ㎝ 칼럼, 1:1 EtOAc/헥산) 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 부분적으로 정제하여 하기 두 분획물을 얻었다:

이성질체 A (실시예 416)

80 ㎎, 수율 12 %.

TLC: R_f = 0.46 (실리카 겔 60 상에서 3:2 EtOAc/헥산)

융점: 210-212 ℃.

이성질체 B (실시예 416A)

420 ㎎, 수율 62 %.

TLC: R_f = 0.37 (실리카 겔 60 상에서 3:2 EtOAc/헥산)

융점: 85-88 ℃.

질량 스펙트럼: (전자분무, + 이온)

m/z 700 ($M+NH_4^+$), 683 (M+H).

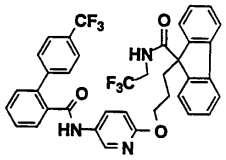
$C_{37}H_{33}F_6N_2O_5P$에 대한 마이크로분석

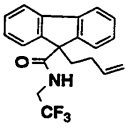
이론치: C, 65.10; H, 4.73; N, 4.10; F, 16.70.

실측치: C, 65.19; H, 4.91; N, 3.86; F, 16.52.

<실시예 417>

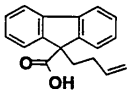
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[[5-[[[4'-트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트



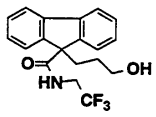


A.

THF 150 ㎖ 중 9H-플루오렌카르복실산 8.0 g(38 mmol)의 용액에 THF 중 1 M 리튬-t-부톡시드 76 ㎖(76 mmol)의 용액을 0 ℃에서 첨가하였다. 염기를 첨가한 후, 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 격렬히 교반시켰다. 반응 혼합물을 1-브로모-3-부텐 8.00 g(60 mmol)으로 처리하고 밤새 교반시켰다. TLC에 의해 출발 산이 여전히 존재함을 알게 되었다. 반응 혼합물을 리튬-t-부톡시드 5 ㎖(5 mmol)로 추가로 처리하고 혼합물을 밤새 교반시켰다. 혼합물을 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고 $KHSO_4$ 용액에 의해 pH를 2로 조절하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 400 ㎖로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고($MgSO_4$) 용매를 진공에서 제거하여 회백색 발포체를 얻었고, 이를 헥산으로 처리에 의해 부분적으로 정제하여 하기 화학식의 백색 고상물 9.5 g을 얻었다.



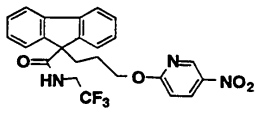
디클로로메탄 200 ㎖ 중 상기 조 산 9.5 g(36 mmol)의 용액에 디클로로메탄 중 염화옥살릴 23 ㎖(46 mmol)의 2 M 용액에 이어 DMF 2방울을 첨가하였다. 반응물(격렬히 버블링됨)을 아르곤 하에 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공에서 증발시키고 잔류물을 THF 150 ㎖에 용해하였다. 혼합물을 $CF_3CH_2NH_2$ HCl 염 5.4 g(40 mmol) 및 트리에틸아민 8.00 g(78 mmol)으로 처리하고 실온에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응 물질을 에틸 아세테이트 300 ㎖로 희석하고 1 N HCl 및 포화 K_2CO_3 용액으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고($MgSO_4$) 용매를 진공에서 제거하여 회백색 고상물을 얻었고, 이를 메탄올로부터 재결정화에 의해 정제하여 표제 화합물 4.5 g을 백색 고상물로서 얻었다. 여액을 농축하고 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 3.5 g(최종 수득량 8.0 g, 64 %)을 백색 고상물로서 추가로 얻었다.



B.

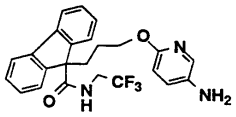
1:1 디클로로메탄/메탄올 혼합물 50 ㎖ 중 A 부분의 화합물 3.00 g(8.7 mmol)의 용액을 산소 중 오존 스트림으로 -78 ℃에서 35분 동안 처리하였다. 혼합물은 담회색으로 변하였고 TLC에 의해 출발 올레핀이 소모되었음을 알게 되었다. 반응 혼합물을 $NaBH_4$ 펠릿 1.03 g(27 mmol)으로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 NH_4Cl 용액 50 ㎖ 및 에틸 아세테이트 150 ㎖로 켄칭하였다. 층에 평형을 이루고 분리하였다. 유기 분획물을 건조시키고($MgSO_4$) 농축하였다. 잔류물을 1:1 에틸 아세테이트/헥산과 함께 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 2.6 g(85 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 112-114 ℃



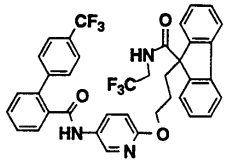
C.

THF 중 B 부분의 화합물 2.50 g(7.16 mmol)의 용액을 0 ℃에서 NaH 192 ㎎(8 mmol)으로 처리하였다. 1시간 후, 알콕시드를 2-브로모-5-니트로피리딘 1.30 g(8 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 NaH 36 ㎎(1.5 mmol)을 추가로 첨가하였다. 4시간 동안 추가로 교반시킨 후, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 분획물을 건조시키고($MgSO_4$) 농축하였다. 잔류물을 6:12:1 에틸 아세테이트/헥산/디클로로메탄과 함께 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 3.12 g(92 %)을 백색 고상물로서 얻었다.



D.

에틸 아세테이트 50 ㎖ 중 C 부분의 화합물 3.00 g(6.4 mmol)의 용액을 10 % Pd/탄소 200 ㎎으로 처리하고 H_2(기구압) 분위기 하에서 방치하였다. 밤새 교반시킨 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 탁한 오일 형상의 표제 화합물 3.00 g(약 100 %)으로 농축하였다.



E.

D 부분의 조 아민 3.0 g(6.3 mmol)을 톨루엔 20 ㎖로부터 2회 스트립핑하고 펌핑하여 완전히 건조시켰다. 이 아민을 THF 100 ㎖로 희석하고 0 ℃로 냉각하였다. 용액을 디클로로메탄 10 ㎖ 중 실시예 415A의 산 클로라이드 1.75 g(6.1 mmol)으로 처리하였다. 이어서 혼합물을 트리에틸아민 0.64 g(6.3 mmol)으로 처리하고 슬러리를 생성하였다. 탁한 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고 $NaHCO_3$ 용액 50 ㎖ 및 에틸 아세테이트 100 ㎖로 희석하였다. 층에 평형을 이루고 분리하였다. 유기 분획물을 건조시키고($MgSO_4$), 농축하고 3:7 에틸 아세테이트/헥산에 이어 1:1 에틸 아세테이트/헥산과 함께 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 4.00 g(92 %)을 회백색 고상물로서 얻었다.

융점 115-120 ℃

TLC 실리카 겔 (3:7 에틸 아세테이트/헥산) R_f = 0.50.

질량 스펙트럼 (ES-NH_3, + 이온) m/z 690 (M+H).

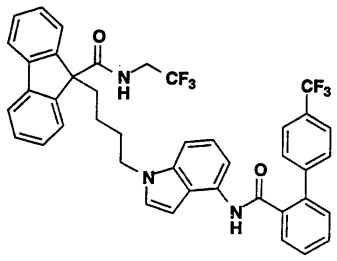
$C_{38}H_{29}N_3O_3F_6$ + 0.5 H_2O + HCl에 대한 원소 분석

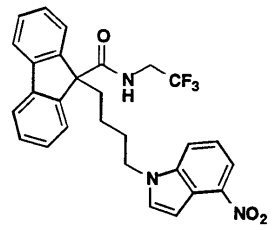
이론치: C, 61.34; H, 4.33; N, 5.65; Cl, 4.76.

실측치: C, 60.90; H, 4.30; N, 5.36; Cl, 4.97.

<실시예 418>

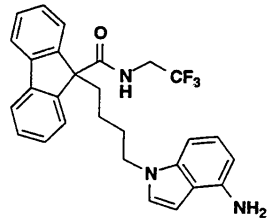
N-(트리플루오로에틸)-9-[4-[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-인돌-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드





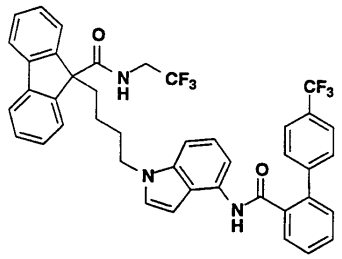
A.

DMF 20 ㎖ 중 4-니트로인돌 4.0 g(24.7 mmol)의 용액을 0 ℃에서 DMF 50 ㎖ 중 비세척된 수소화나트륨 1.09 g(광유 중 60 중량%, 27.2 mmol)의 현탁액에 5분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 발생하는 기체의 버블링으로 암적색으로의 색 변화가 즉시 일어났다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 5분 동안에 이어 실온에서 40분 동안 교반시켰다. DMF 20 ㎖ 중 실시예 273A(2)의 화합물 12.6 g(29.6 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 일주일(총 64시간)에 걸쳐 교반시켰다. 고진공 하에 회전 증발기 상에서 용매를 제거하고, 얻어진 오렌지색 잔류물을 EtOAc 200 ㎖ 및 H_2O 50 ㎖ 사이에 분배하였다. 유기층을 H_2O 50 ㎖씩으로 2회 및 염수 50 ㎖로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 황색 발포체를 얻었다. 조 생성물을 20 % 내지 25 % 내지 30 % EtOAc/헥산 계단 기울기 용출하며 실리카 겔 600 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 10.9 g(73 %)을 황색 발포체로서 얻었다.



B.

EtOAc 50 ㎖ 중 A 부분의 화합물 7.47 g(14.7 mmol) 및 탄소 상의 10 % 팔라듐 780 ㎎(0.737 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 H_2 기구 하에서 수소화시키고 셀라이트를 통해 여과하고 EtOAc 50 ㎖씩으로 2회 세척하였다. 여액을 농축하고 고진공 하에서 건조시켜 표제 화합물 7.12 g(100 %)을 백색 발포체로서 얻었다.



C.

CH_2Cl_2 30 ㎖ 중 B 부분의 화합물 5.2 g(10.9 mmol) 및 트리에틸아민 2.0 ㎖(14.2 mmol)의 용액에 실시예 415A의 화합물 12 ㎖(CH_2Cl_2 중 1.0 M, 12.0 mmol)를 0 ℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 불투명 반응 혼합물을 0 ℃에서 10분 동안 교반시키고 EtOAc 200 ㎖로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 50 ㎖씩으로 2회 및 염수 50 ㎖로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 금색 발포체를 얻었다. 조 생성물을 최소량의 CH_2Cl_2에 용해시킨 후, 30 % 내지 40 % EtOAc/헥산으로 계단 기울기 용출하며 실리카 겔 400 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 7.74 g(89 %)을 연황색 발포체로서 얻었다. NMR은 EtOAc를 함유하는 생성물을 나타내었다.

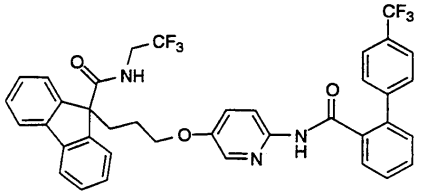
$C_{42}H_{33}F_6N_3O_2$ + 0.5 $C_4H_8O_2$에 대한 원소 분석

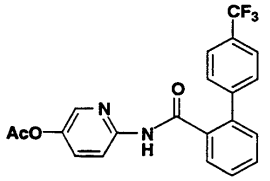
이론치: C, 68.65; H, 4.84; N, 5.46; F, 14.81.

실측치: C, 68.38; H, 4.55; N, 5.44; F, 14.82.

<실시예 419>

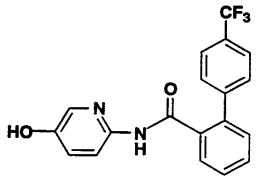
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[[2-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-5-피리디닐]옥시]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드





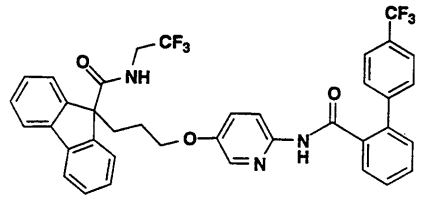
A.

아질산나트륨 587 ㎎(8.5 mmol)을 빙초산 40 ㎖ 중 실시예 415D의 화합물 2.02 g(5.66 mmol)의 교반 용액에 N_2 하에 실온에서 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 45분 동안 교반시킨 후, 요소 408 ㎎(6.8 mmol)을 첨가하여 과량의 HONO를 소모하고 2시간 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 3시간에 걸쳐 점차적으로 90 ℃(N_2 발생)에 이어 115 ℃로 가열시킨 후, 실온으로 냉각하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 CH_2Cl_2 및 희석 $NaHCO_3$에서 분해시켰다. CH_2Cl_2 용액을 희석 $NaHCO_3$로 2회 및 물로 2회 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4)으로 농축하여 유상 잔류물 2.29 g을 얻었다. $CHCl_3$에 충전된 실리카 겔 200 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 A 분획물 265 ㎎ 및 B 분획물 763 ㎎을 얻었고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.



B.

CH_3OH 10 ㎖ 및 2 N KOH 6 ㎖ 중 A 부분의 화합물 763 ㎎의 용액을 실온에서 20시간 동안 교반시키고 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 Et_2O 및 물에 분해시키고 Et_2O로 2회 추출하였다. 수성상을 Et_2O에 의해 분층시키고 희석 HCl에 의해 pH 5.2로 조절하였다. Et_2O로 2회 추출한 후, 산성 Et_2O 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하여 잔류물을 얻었다. CH_2Cl_2로부터 이 잔류물을 결정화시켜 표제 화합물 439 ㎎을 얻었다. 상기 A 부분의 화합물 265 ㎎을 유사하게 처리하여 표제 화합물 총 526 ㎎(26 %, 2단계)에 대하여 표제 화합물 87 ㎎을 추가로 얻었다.



C.

실시예 417B의 화합물 50 ㎎(0.143 mmol), B 부분의 화합물 64 ㎎(0.179 mmol) 및 트리페닐포스핀 41 ㎎을 톨루엔과 3회 공비적으로 증발시킨 후, 2시간 동안 진공에서 건조시킨 후 갓 증류한 THF 0.5 ㎖에 용해시켰다. 0 ℃로 냉각된 상기 용액에 디에틸아조디카르복실레이트 24.8 ㎕(0.157 mmol)를 적가하고 얻어진 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 18시간 동안 교반시킨 후, EtOAc로 희석하고 물, 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여액을 농축하고 셀라이트 상에 흡수하고 20-30 % EtOAc/헥산으로 용출하며 플래시 크로마토그래피하여 생성물 76.4 ㎎을 유상 잔류물로서 얻었다. 동결 건조한 후, 정제용 HPLC를 사용하여 추가로 정제하여 순수 표제 생성물 56.5 ㎎(수율 57 %)을 백색 분말로서 얻었다.

$C_{38}H_{29}N_3F_6O_3$ + 0.60 H_2O에 대한 마이크로분석

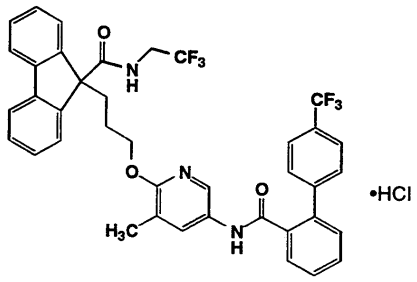
이론치: C, 65.16; H, 4.35; N, 6.00; F, 16.27.

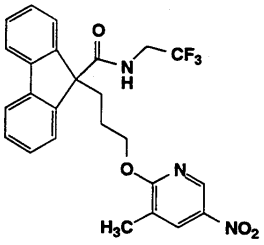
실측치: C, 64.86; H, 4.04; N, 5.77; F, 16.59.

MS: (전자분무, + 이온) m/e @ 690 (M+H).

<실시예 420>

9-[3-[[3-메틸-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

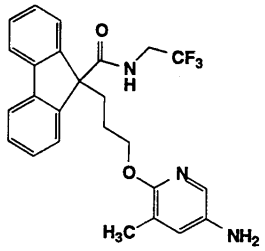




A.

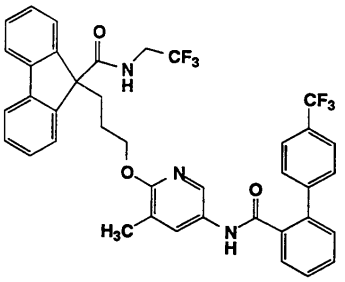
THF 5 ㎖ 중 실시예 417B의 화합물 1.25 g(3.58 mmol)의 용액을 NaH 173 ㎎(60 % 광유 분산액, 4.3 mmol)으로 처리하고 실온에서 15분 동안 교반시켰다. 모든 회색 고상물을 소모한 후, 2-클로로-3-메틸-5-니트로피리딘 742 ㎎(4.3 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 흑색 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 2-클로로-3-메틸-5-니트로피리딘 74 ㎎(0.43 mmol)을 추가로 첨가하고 교반을 6시간 동안 계속하였다. 혼합물을 5 % $NaHCO_3$ 수용액 10 ㎖로 희석하고 EtOAc 50 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 H_2O 10 ㎖ 및 염수 10 ㎖로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 발포체를 얻었

다. EtOAc/헥산(0.5:9.5 내지 1:4)으로 용출하며 머크 실리카 겔 K-60 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 1.53 g(90 %)을 고상물(융점 102-104 ℃)로서 얻었다.



B.

에틸 아세테이트 5 ㎖ 중 A 부분의 화합물 250 ㎎(0.51 mmol) 및 탄소 상의 10 % 팔라듐 15 ㎎의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 수소화시켰다(기구압). 촉매를 나일론 66 필터를 통해 여과시켜 제거하고, 진공에서 농축하여 조 표제 아민 240 ㎎(정량적)을 오일로서 얻었다.



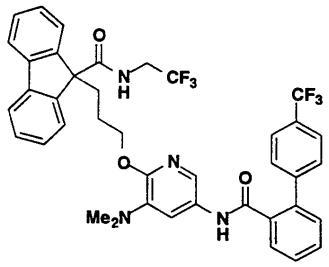
C.

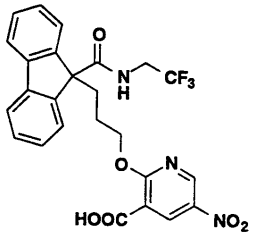
CH_2Cl_2 5 ㎖ 중 B 부분의 조 화합물 240 ㎎(0.50 mmol) 및 트리에틸아민 221 ㎕(1.5 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 중 1.0 M 4'-(트리플루오로메틸)-2-비페닐 카르복실산 클로라이드(실시예 415A) 540 ㎕(0.54 mmol)의 용액을 0 ℃에서 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 디클로로메탄 20 ㎖를 첨가하고 용액을 포화 $NaHCO_3$ 용액 10 ㎖씩으로 2회 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 오일을 얻었다. CH_2Cl_2/MeOH(10:0 내지 9.8:0.2)로 용출하며 머크 실리카 겔 K-60 20 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 300 ㎎을 유리 염기로서 얻었다. THF 중 유리 염기 표제 화합물 281 ㎎(0.4 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 4 N HCl 415 ㎕(1.6 mmol)를 첨가하였다. 3분 동안 교반시킨 후, 투명 용액을 Et_2O 50 ㎖로 희석하였다. 분리된 고상물을 수집하고 진공(0.5 ㎜)에서 2시간 동안 실온에서 건조시켜 표제 화합물 260 ㎎(90 %)을 회백색 고상물로서 얻었다.

MS (ESI, + 이온) m/z 704 (M+H).

<실시예 421>

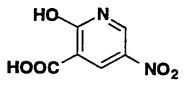
9-[3-[[3-(디메틸아미노)-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



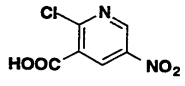


A.

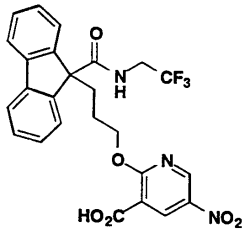
A(1) 부분 및 A(2) 부분의 화합물에 대하여, 방법(J. Med. Chem. 1992 35, 1895에 기재됨)은 하기와 같다.

A(1). 

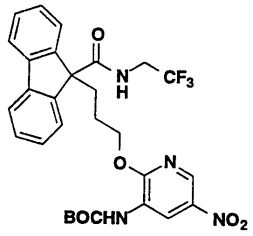
발연 질산 10 ㎖(240 mmol)를 농축 황산 40 ㎖ 중 2-히드록시니코틴산 13.9 g(100 mmol)의 현탁액에 첨가하고 반응 혼합물을 점차적으로 50 ℃로 가열하여 모든 고상물을 용해시켰다. 5분 후, 50 ℃에서 반응 혼합물은 격렬하게 발열되었고, 이 때 가열조를 제거하였다. 반응 혼합물은 암적색이 되고 적색 연기를 방출하고 수분 이내에 냉각되기 시작하였다. 일단 실온에서 (HPLC는 반응이 완결됨을 나타냄), 황색 용액을 빙수 600 ㎖에 붓고 얻어진 고상물을 여과하고 빙수 100 ㎖씩으로 2회 세척하고 1시간 동안 공기로 건조하여 황색 고상물 12.1 g을 얻었다. 조 생성물을 H_2O 200 ㎖로부터 재결정화시킨 후, 진공 오븐 내에 90 ℃에서 건조하여 표제 화합물 10.4 g(57 %)을 황색 고상물(융점 238.5-240.5 ℃, lit mp 240 ℃)로서 얻었다.

A(2). 

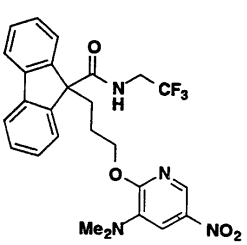
옥시염화인 20 ㎖ 중 A(1) 부분의 화합물 7.0 g(38 mmol)의 현탁액을 2시간 동안 환류에서 가열하고 실온으로 냉각하고 H_2O 100 ㎖에 천천히 첨가하며 교반시키고 얼음을 첨가하여 온도를 40 ℃ 미만에 유지하였다. 첨가시킨 후, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키자 침전물이 형성되었다. 혼합물을 Et_2O/THF(2:1) 200 ㎖씩으로 2회 추출하고 한데 합한 유기 추출물을 염수 100 ㎖로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 황색 유상 고상물을 얻었다. 조 생성물을 고온 Et_2O/헥산(1:1) 200 ㎖에 분해시키고 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물 5.78 g(75 %)을 황색 고상물(융점 140-141 ℃, lit mp 142-143 ℃)로서 얻었다.

A(3). 

수소화나트륨 124 ㎎(광유 중 60 중량%, 3.09 mmol)을 DMF 2 ㎖ 중 실시예 417B의 화합물 430 ㎎(1.23 mmol)의 용액에 한번에 첨가하였다. 기체가 발생한 후, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시킨 후, A(2) 부분의 화합물 208 ㎎(1.03 mmol)을 한번에 첨가하였다. 버블링이 생기고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고 H_2O로 희석시킨 후, 1 N HCl 3 ㎖로 산성화하였다. 형성된 고상 물질을 EtOAc 20 ㎖로 추출하고 대량의 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 조 표제 카르복실산 750 ㎎을 황색 오일로서 얻었다.

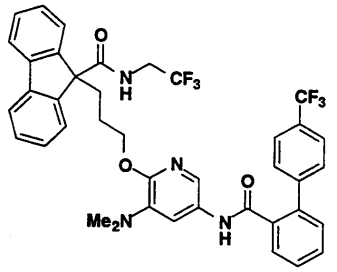
B. 

디페닐포스포릴 아지드 477 ㎕(2.22 mmol)를 갓 증류된 t-부탄올 중 A 부분의 화합물 955 ㎎(1.85 mmol) 및 트리에틸아민 385 ㎕(2.78 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 가열하고 실온으로 냉각하고 농축하여 오렌지색 오일을 얻었다. 오일을 EtOAc 25 ㎖에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$ 5 ㎖씩으로 2회, H_2O 5 ㎖ 및 염수 5 ㎖로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 탁한 오렌지색 오일 1.33 g을 얻었다. 조 생성물을 15 % 내지 20 % EtOAc/헥산 계단 기울기 용출하며 실리카 겔 100 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 355 ㎎(33 %)을 황색 발포체로서 얻었다.

C. 

4 N HCL/디옥산 3 ㎖ 중 B 부분의 화합물 343 ㎎(0.585 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 방치시킨 후, 농축하여 조 아민을 얻었다. MeOH 3 ㎖ 중 조 유리 아민, 포르말린 950 ㎕(37 %, 11.7 mmol) 및

AcOH 1 ㎖(17.6 mmol)의 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드 370 ㎎(5.85 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 농축시키고 톨루엔 15 ㎖와 공비시켰다. 잔류물을 EtOAc 50 ㎖에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$ 10 ㎖씩으로 2회 및 염수 10 ㎖로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 오렌지색 오일 400 ㎎을 얻었다. 조 생성물을 15 % EtOAc/헥산으로 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 230 ㎎(76 %)을 황색 유리로서 얻었다.



D.

실시예 418의 방법에 따라 C 부분의 화합물 230 ㎎(0.447 mmol)을 수소화시킨 후, 실시예 415A의 화합물과 아실화하여 표제 화합물 234 ㎎(72 %)을 백색 발포체로서 얻었다.

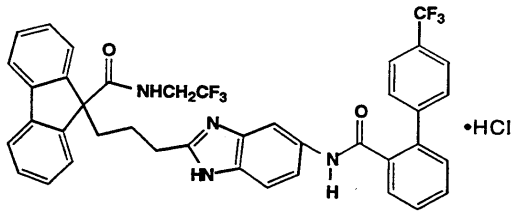
MS (ES, + 이온) m/z 733 [M+H].

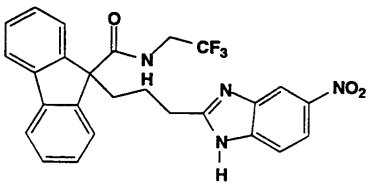
$C_{40}H_{34}F_6N_4O_3$ + 0.5 H_2O에 대한 원소 분석

이론치: C, 64.77; H, 4.76; N, 7.55; F, 15.37.

실측치: C, 64.70; H, 4.60; N, 7.28; F, 15.16.

<실시예 422>

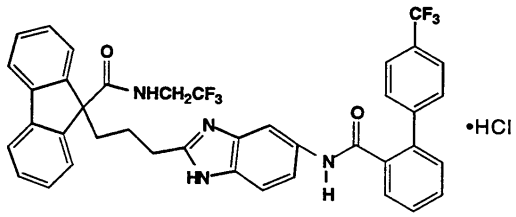




A.

건조 CH_3CN 5.0 ㎖ 중 실시예 416B의 화합물 400 ㎎(1.11 mmol), 5-니트로페닐디아민 173 ㎎(1.11 mmol) 및 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(DDQ) 256.3 ㎎(1.11 mmol)의 혼합물을 실온에서 25시간 동안 교반시키고 스트립핑하여 건조시켰다. 조 혼합물을 CH_2Cl_2:EtOAc(3:1)로 칼럼을 용출하며 실리카 겔 칼럼(머크) 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 313 ㎎(57.1 %)을 벽돌색 고상 발포체로서 얻었다.

TLC: R_f 0.47 (실리카 겔; EtOAc:CH_2Cl_2-6:4; UV)



B.

건조 CH_3OH 15 ㎖ 중 A 부분의 화합물 308 ㎎(0.62 mmol)의 용액을 10 % Pd/C 60 ㎎으로 처리하고 실온에서 19시간 동안 수소화시켰다(기구). 반응 혼합물을 CH_3OH 15 ㎖로 희석하고 미공 단위의 셀라이트 패드를 통해 여과하며 패드 웰을 CH_3OH로 3회 세척하였다. 한데 합한 여액을 증발 건조시키고 진공에서 건조시켜 조 아민 281.7 ㎎을 시럽으로서 얻었다.

아민을 건조 CH_2Cl_2 8.0 ㎖에 용해시키고 4'-(트리플루오로메틸)-2-비페닐-카르복실산 167 ㎎(0.65 mmol), HOBt · H_2O 86 ㎎(0.64 mmol) 및 EDAC 133.4 ㎎(0.68 mmol)으로 처리하고 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 25 ㎖) 및 포화 $NaHCO_3$ 4.5 ㎖ 사이에 분배하고 한데 합한 유기 추출물을 H_2O로 3회 및 염수로 세척하고 건조시키고(무수 Na_2SO_4) 여과시키고 증발 건조시키고 진공중에 건

조시켰다. 조생성 혼합물을 EtOAc:헥산 혼합물(1:2; 4:1)로 칼럼을 용출하며 실리카 겔 칼럼(머크) 상에서 크로마토그래피하여 투명 유리 염기 165.7 ㎎(37.3 %)을 얻었다.

이 부가물 136 ㎎(0.19 mmol)을 건조 디옥산 1.7 ㎖에 용해하고 4.0 M HCl/디옥산 0.17 ㎖(3.5 eq)로 처리하고 수분 동안 스월링시킨 후, 건조 Et_2O 25 ㎖로 희석하고 고상물이 형성될 때 긁어내었다. 혼합물을 여과하고 고상물을 건조 Et_2O로 2회 세척하여 표제 화합물 123 ㎎을 고상물(융점 170-180 ℃, 150 ℃에서 수축 시작)로서 얻었다.

MS: $(M+H)^+$ = 713.

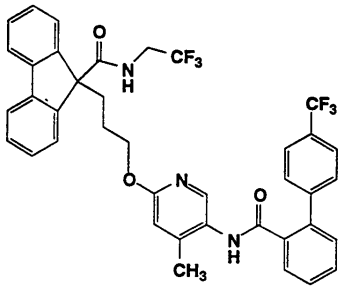
$C_{40}H_{30}F_6N_4O_2 \cdot 0.9\ H_2O$에 대한 원소 분석

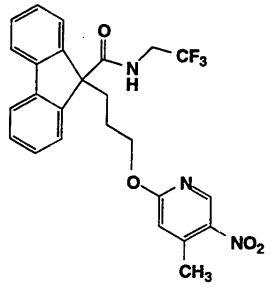
이론치: C, 62.77; H, 4.32; N, 7.32; Cl, 4.63; F, 14.89.

실측치: C, 62.73; H, 4.00; N, 7.22; Cl, 4.60; F, 14.51.

<실시예 423>

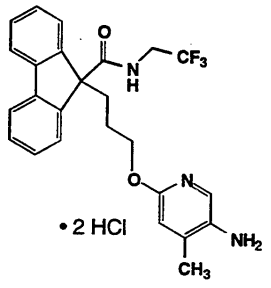
9-[3-[[4-메틸-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드





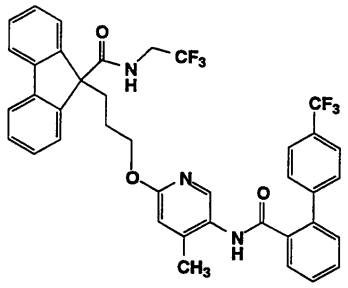
A.

건조 THF 200 ㎖ 중 실시예 417B의 화합물 7.0 g(20.0 mmol, 톨루엔으로 건조됨)의 교반 용액에 트리페닐포스핀 7.9 g(30.0 mmol) 및 2-히드록시-4-메틸-5-니트로피리딘 3.7 g(24.0 mmol)을 아르곤 하에 0 ℃에서 첨가한 후, 디이소프로필 아조디카르복실레이트(DIAD) 5.9 ㎖(30.0 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반시키고 포화 $NaHCO_3$ 70 ㎖로 켄칭하고 농축하여 THF를 제거하였다. 물 300 ㎖를 첨가하고 혼합물을 EtOAc 150 ㎖씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기층을 H_2O 100 ㎖ 및 염수 100 ㎖로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공중에 농축하여 점성의 오일을 얻었다. EtOAc/헥산(0.5:9.5 내지 1:4)으로 용출하며 머크 실리카 겔 K-60 800 g 상에서 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물 4.0 g(41 %)을 발포체로서 얻었다.



B.

에틸 아세테이트 30 ㎖ 중 A 부분의 화합물 1.5 g(3.09 mmol) 및 탄소 상의 10 % 팔라듐 200 ㎎의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 수소화시켰다(기구압). TLC는 약간의 출발 재료가 존재함을 나타내므로 10 % Pd/C 25 ㎎을 추가로 첨가하고 수소화를 12시간 동안 계속하였다. 촉매를 나일론 66 필터를 통해 여과시켜 제거하고 진공중에 농축시켜 조 아민을 얻었다. Et_2O 100 ㎖ 중 투명 아민의 교반 용액에 디옥산 2.8 ㎖(10.7 mmol) 중 4 N HCl을 첨가하였다. 분리된 고상물을 Et_2O 50 ㎖로 희석하고 수집하고 진공중에 3시간 동안 실온에서 건조시켜 표제 화합물 1.53 g(94 %)을 회백색 고상물로서 얻었다.



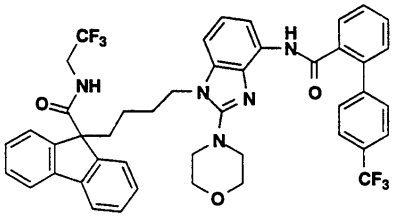
C.

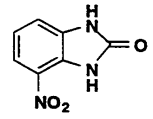
CH_2Cl_2 5 ㎖ 중 B 부분의 조 화합물 106 ㎎(0.2 mmol) 및 트리에틸아민 150 ㎕(1.0 mmol)의 용액에 0 ℃에서 CH_2CL_2(0.22 mmol) 중 1.0 M 4'-(트리플루오로메틸)-2-비페닐 산 클로라이드 용액 220 ㎕를 적가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 디클로로메탄 20 ㎖를 첨가하고 용액을 포화 $NaHCO_3$ 용액 5 ㎖씩으로 2회 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 발포체 190 ㎎을 얻었다. EtOAc/헥산(1:4 내지 3:7)으로 용출하며 머크 실리카 겔 K-60 5 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 110 ㎎(78 %)을 발포체로서 얻었다.

MS (ESI, + 이온) m/z 704 (M+H).

<실시예 424>

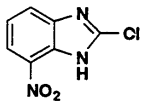
9-[4-[2-(4-모르폴리닐)-4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드





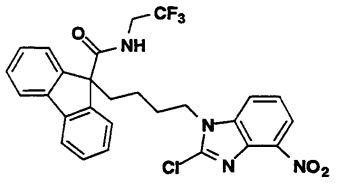
A.

0 ℃에서 냉각된 건조 THF 300 ㎖ 중 3-니트로-1,2-벤젠디아민 5.36 g(35 mmol)의 용액에 Et_3N 10.95 ㎖를 첨가한 후, 포스겐/톨루엔 20 ㎖(1.93 M, 38.5 mmol)를 적가하였다. 첨가한 후, 얻어진 현탁액을 밤새 실온에서 교반시킨 후, 여과하였다. 수집된 고상물을 H_2O로 4회 세척하고 진공중에 2일 동안 P_2O_5 상에서 건조시켜 표제 화합물 3.98 g(수율 63 %)을 갈색 고상물로서 얻었다.



B.

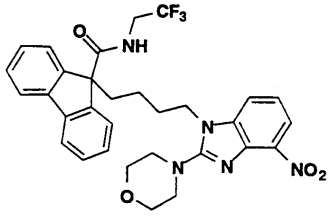
$POCl_3$ 70 ㎖ 중 A 부분의 화합물 3.583 g(20 mmol)의 현탁액을 120 ℃에서 3시간 동안 환류시킨 후, HCl 가스 스트림을 서서히 환류된 현탁액을 통해 2시간 동안 더 버블링시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공중에 농축하여 건조시켰다. 얻어진 잔류물을 H_2O에 용해시키고 10 % NH_4OH 수용액에 의해 pH를 6으로 조절한 후, EtOAc로 3회 추출하였다. 한데 합한 EtOAc 추출물을 H_2O로 2회, 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 여액을 농축하고 잔류물을 셀라이트 상에서 흡수시킨 후, 25 % EtOAc/헥산으로 용출하며 크로마토그래피하여 표제 화합물 2.785 g(수율 71 %)을 담황색 고상물로서 얻었다.



C.

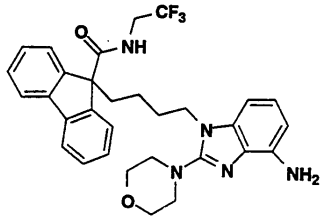
무수 DMF 30 ㎖ 중 B 부분의 화합물 2.785 g(14.10 mmol)의 용액에 실시예 273A(2)의 화합물 7.20 g(16.92 mmol)에 이어 탄산칼륨 3.90 g(28.20 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤 하에 실온에서 64시간 동안 교반시킨 후, EtOAc/H_2O 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc로 3회 추출하고 한데 합한 EtOAc 추출물을 물로 3회, 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 여액을 진공중에 농축하여 베이지색 고상물을 얻었고, 이를 EtOAc로 2회 처리하고 공기중에서 건조시켜 표제 화합물 2.3 g을 회백색 고상물로서 수득하였다. EtOAc 세척물을 농축하고 잔류물을 EtOAc로 처리하고 이 과정을 반복하여 표제 화합물 1.9 g 이상을 얻었다. 최종 처리로부터의 EtOAc 세척물을 농축하고 잔류물을 셀라이트 상에 흡수시킨

후, 20-50 % EtOAc/헥산으로 용출하며 크로마토그래피하여 표제 화합물 0.4 g을 담황색 고상물로서 추가로 얻었다 (총 4.6 g, 수율 60 %).



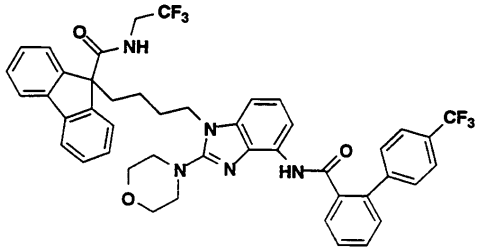
D.

순수 모르폴린 1 ㎖ 중 C 부분의 화합물 109 ㎎(0.20 mmol)의 용액을 아르곤 하에서 20시간 동안 45 ℃에서 가열한 후, 농축하여 건조시키고 잔류물을 50-70 % EtOAc/헥산으로 용출하며 크로마토그래피하여 표제 화합물 123 ㎎(수율 100 %)을 황색 발포체로서 얻었다.



E.

EtOH/EtOAc(1:1) 4 ㎖ 중 D 부분의 화합물 115 ㎎(0.2 mmol) 및 10 % Pd/C 45 ㎎의 현탁액을 수소 기구 하에서 3.5시간 동안 수소화시킨 후, 여과하였다. 여액을 농축하고 잔류물을 CH_2Cl_2로 3회 스트립핑하고 진공중에 건조시켜 표제 화합물 110 ㎎(수율 100 %)을 백색 발포체로서 얻었다.



F.

0 ℃에서 냉각된 CH_2Cl_2 0.5 ㎖ 중 E 부분의 화합물 110 ㎎(0.2 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 0.24 ㎖ 중 실시예 415A의 화합물 1.0 M 용액에 이어 Et_3N 35 ㎕를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반시킨 후, EtOAc로 희석하고 물, 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여액을 진공중에 농축시키고 얻어진 잔류물을 셀라이트 상에 흡수하고 20-60 % EtOAc/헥산으로 용출하며 크로마토그래피하여 표제 화합물 110 ㎎을 백색 발포체로서 얻었고, 이를 MeOH/H_2O에서 동결 건조하여 표제 화합물 100 ㎎(수율 61 %)을 백색 분말로서 얻었다.

MS: (전자분무, + 이온) m/e @ 812 (M+H).

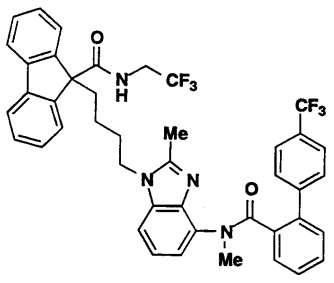
$C_{45}H_{40}N_5F_6O_3$ (M+H)에 대한 MS: (고분해능)

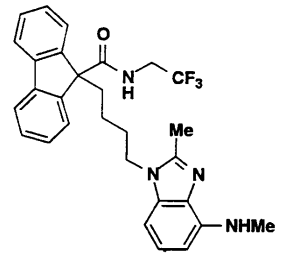
이론치: 812.3055.

실측치: 812.2994.

<실시예 425>

9-[4-[2-메틸-4-[메틸[[4'-트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

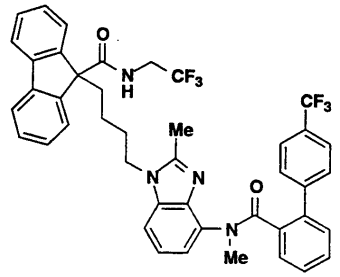




A.

아세트산 무수물 472 ㎕(5 mmol)를 0 ℃에서 포름산 5.0 ㎖에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반시키고 일부 1.9 ㎖(1.9 mmol)를 THF 0.5 ㎖ 중 실시예 410C의 화합물 300 ㎎(0.61 mmol)의 용액에 0 ℃에서 서서히 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 EtOAc 20 ㎖ 및 포화 $NaHCO_3$ 20 ㎖ 사이에 분배하고 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 5 ㎖ 및 염수 5 ㎖로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 포름아미드 189 ㎎을 얻었다.

수소화리튬알루미늄 515 ㎕(THF 중 1.0 M, 0.515 mmol)를 THF 3 ㎖ 중 포름아미드의 일부 312 ㎎의 용액에 0 ℃에서 적가하였다. 냉각조를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. H_2O 0.5 ㎖로 켄칭한 후, 1 M 주석산나트륨칼륨 5 ㎖를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 격렬히 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc 10 ㎖씩으로 2회 추출하고 유기 추출물을 염수 5 ㎖로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 불투명 오일 110 ㎎을 얻었다. 조 생성물을 60 % 내지 80 % EtOAc/헥산 계단 기울기 용출하며 실리카 겔 35 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 280 ㎎(89 %)을 황색 발포체로서 얻었다.



B.

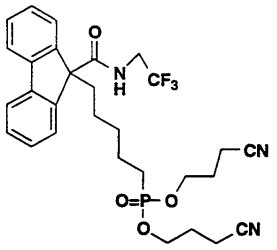
실시예 418C의 방법에 따라, A 부분의 화합물 218 ㎎(0.431 mmol)을 실시예 415A의 화합물과 아실화하여 표제 화합물 289 ㎎(89 %)을 백색 발포체로서 얻었다.

MS (ES, + 이온) m/z 741 [M+H].

추가되는 하기 화합물들을 전술된 방법을 사용하여 제조하였다.

<실시예 426>

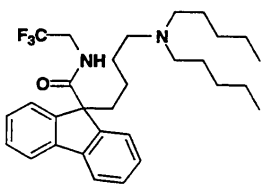
9-[5-[비스(3-시아노프로폭시)포스피닐]펜틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온): 576 (M+H) 593 ($M+NH_4$).

<실시예 427>

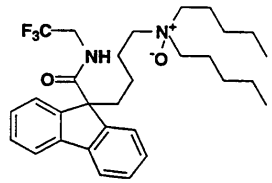
9-[4-(디페닐아미노)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS (전자분무, - 이온) m/z 503 (M+H).

<실시예 428>

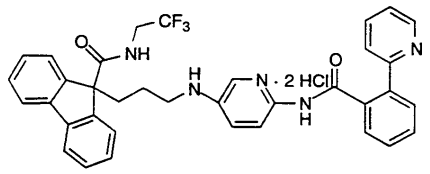
9-[4-(디페닐아미노)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, N-옥사이드



MS (전자분무, - 이온) m/z 519 (M+H).

<실시예 429>

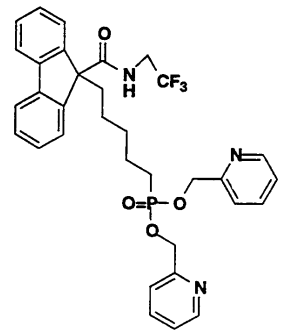
9-[3-[[2-[[2-(2-피리디닐)벤조일]아미노]-5-피리디닐]아미노]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 디히드로클로라이드



MS (ESI-NH_3, + 이온) 622 [M+H]; (- 이온) 620 [M-H]

<실시예 430>

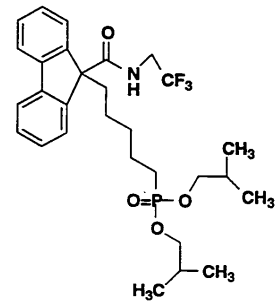
[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]펜틸]포스폰산, 비스(2-피리디닐메틸)에스테르



MS (ESI, + 이온) : 624 (M+H).

<실시예 431>

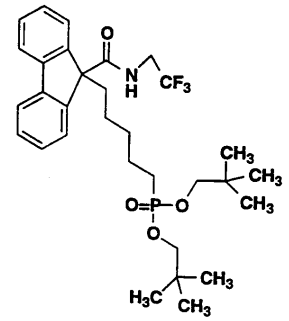
[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]펜틸]포스폰산,
비스(2-메틸프로필)에스테르



MS (ESI, + 이온) : 554 (M+H), 571 ($M+NH_4$).

<실시예 432>

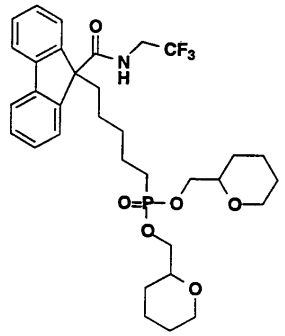
[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]펜틸]포스폰산, 비스(2,2-디메틸프로필)에스테르



MS (ESI, + 이온) : 582 (M+H), 599 ($M+NH_4$).

<실시예 433>

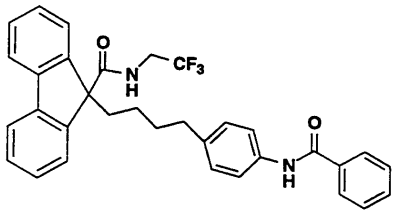
[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]펜틸]-포스폰산, 비스(테트라히드로-2H-피란-2-일메틸)에스테르



MS (ESI, + 이온) : 638 (M+H), 655 ($M+NH_4$).

<실시예 434>

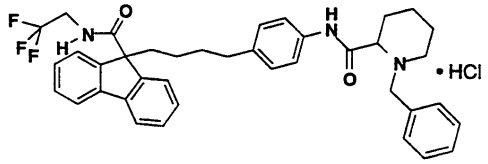
9-[4-[4-(벤조일아미노)페닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (전자분무, + 이온) m/z 543 (M+H).

<실시예 435>

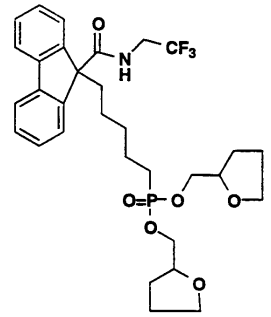
9-[4-[4-[[[1-(페닐메틸)-2-피페리디닐]카르보닐]아미노]페닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS (전자분무, + 이온) m/z 640 (M+H).

<실시예 436>

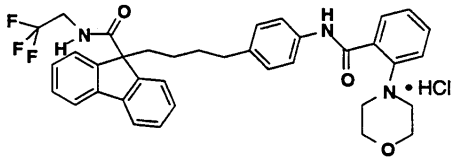
[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]펜틸]포스폰산, 비스(테트라히드로푸란-2-일메틸)에스테르



MS (ESI, + 이온) : 610 (M+H), 627 ($M+NH_4$); (- 이온) 608 (M-H).

<실시예 437>

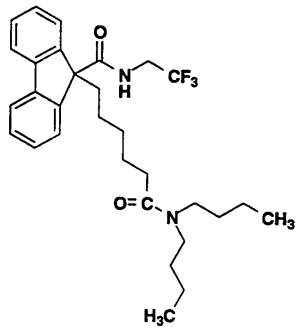
9-[4-[4-[[2-(4-모르폴리닐)벤조일]아미노]페닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS (전자분무, + 이온) m/z 628 (M+H).

<실시예 438>

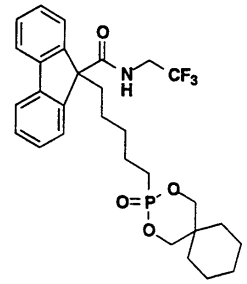
9-[6-(디부틸아미노)-6-옥소헥실]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 517 (M+H).

<실시예 439>

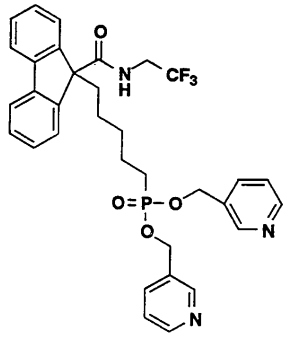
9-[5-(3-옥소-2,4-디옥사-3-포스파스피로[5.5]운데칸-3-일)펜틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 550 (M+H).

<실시예 440>

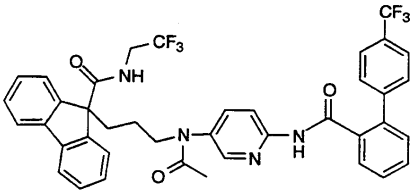
[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]펜틸]포스폰산, 비스(2-피리디닐메틸)에스테르



MS (ESI, - 이온) : 622 (M-H).

<실시예 441>

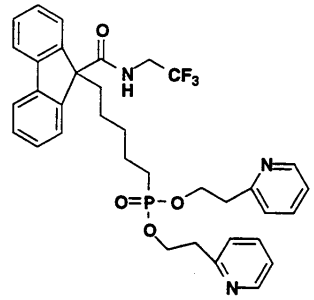
9-[3-[아세틸[2-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-5-피리디닐]아미노]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS $(M+H)^+$ @ 731.

<실시예 442>

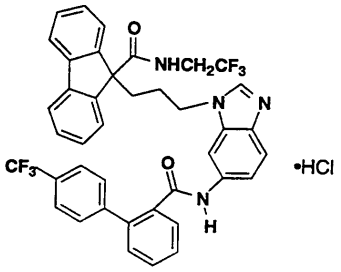
[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]펜틸]포스폰산, 비스[2-(2-피리디닐)에틸]에스테르



MS (ESI, + 이온) : 652 (M+H).

<실시예 443>

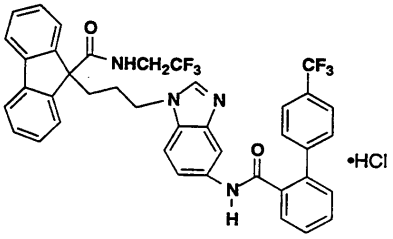
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[6-[[[4'-(1,1,1-트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS: $(M+H)^+$ = 713.

<실시예 444>

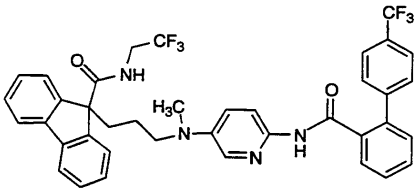
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[5-[[[4'-(1,1,1-트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS: $(M+H)^+$ = 713.

<실시예 445>

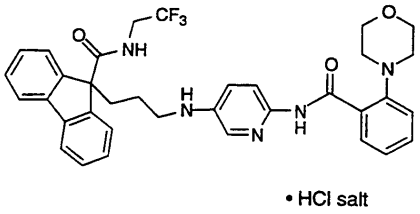
9-[3-[메틸[2-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]2-일]카르보닐]아미노]-5-피리디닐]아미노]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 703.

<실시예 446>

9-[3-[[2-[[2-(4-모르폴리닐)벤조일]아미노]-5-피리디닐]아미노]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

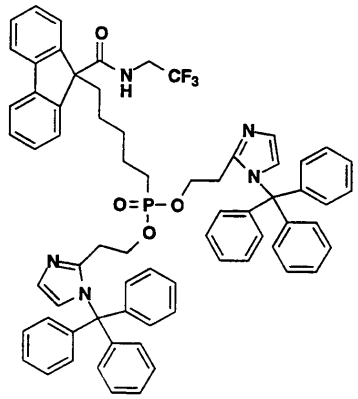


• HCl salt

MS: $(M+H)^+$ @ 630.

<실시예 447>

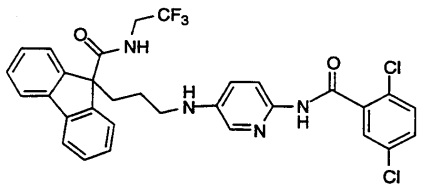
[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플로오렌-9-일]펜틸]포스폰산, 비스[2-[1-(트리페닐메틸)-1H-이미다졸-2-일]에틸 에스테르



MS (ESI, + 이온) : 1114 (M+H).

<실시예 448>

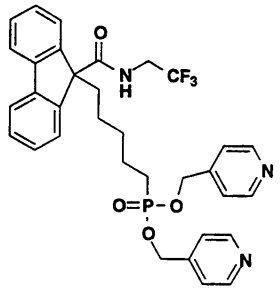
9-[3-[[2-[(2,5-디클로로벤조일)아미노]-5-피리디닐]아미노]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 613.

<실시예 449>

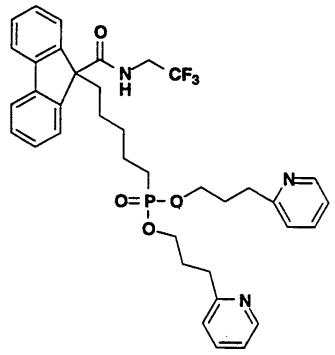
[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]펜틸]포스폰산, 비스(4-피리디닐메틸)에스테르



MS (ESI, + 이온) : 624 (M+H).

<실시예 450>

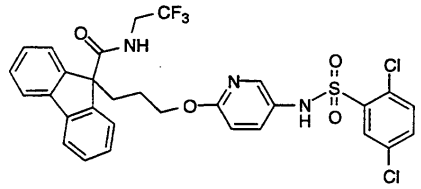
[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]펜틸]포스폰산, 비스[3-(2-피리디닐)프로필]에스테르



MS (ESI, + 이온) : 680 (M+H).

<실시예 451>

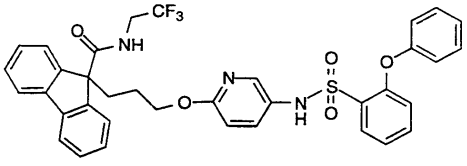
9-[3-[[5-[[(2,5-디클로로페닐)술포닐]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 650; MW 649.

<실시예 452>

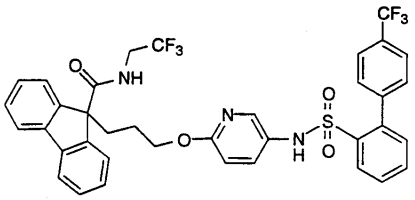
9-[3-[[5-[[(2-페녹시페닐)술포닐]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (M+H) = @ 673.

<실시예 453>

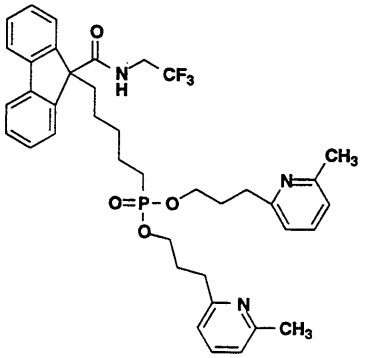
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]술포닐]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 726.

<실시예 454>

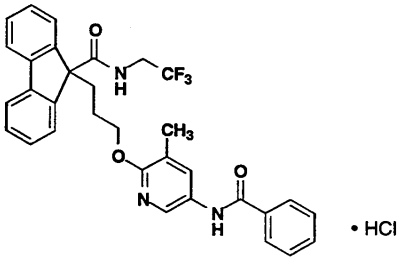
[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]펜틸]포스폰산, 비스[3-(6-메틸-2-피리디닐)프로필]에스테르



MS (ESI, - 이온) : 706 (M-H).

<실시예 455>

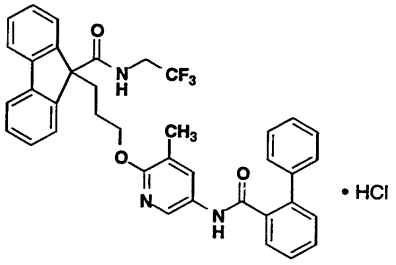
9-[3-[[5-(벤조일아미노)-3-메틸-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS (ESI, + 이온) : 560 (M+H).

<실시예 456>

9-[3-[[5-[[([1,1'-비페닐]-2-일)카르보닐]아미노]-3-메틸-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

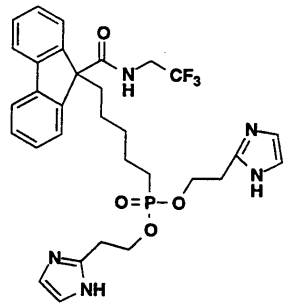


MS (ESI, + 이온) : 636 (M+H).

<실시예 457>

[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]펜틸]포스폰산, 비스 2-(1H-이미다

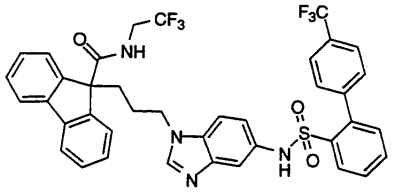
졸-2-일)에틸 에스테르



MS (ESI, + 이온) : 630 (M+H).

<실시예 458>

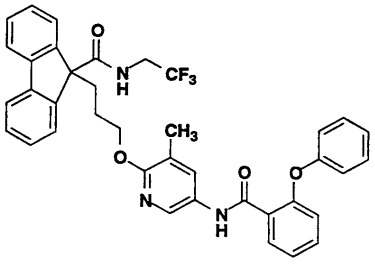
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]술포닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 749; (M-H) @ 747.

<실시예 459>

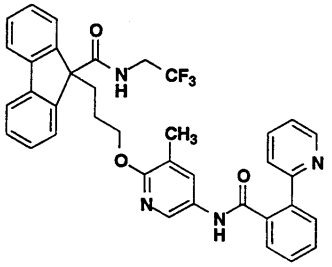
9-[3-[[3-메틸-5-[(2-페녹시벤조일)아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 652 (M+H).

<실시예 460>

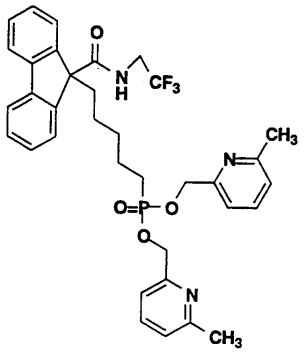
9-[3-[[3-메틸-5-[[2-(2-피리디닐)벤조일]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 637 (M+H).

<실시예 461>

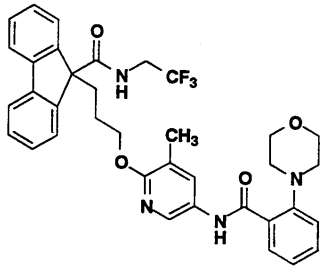
[5-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]펜틸]포스폰산, 비스[(6-메틸-2-피리디닐)메틸 에스테르



MS (ESI, +이온) : 652 (M+H).

<실시예 462>

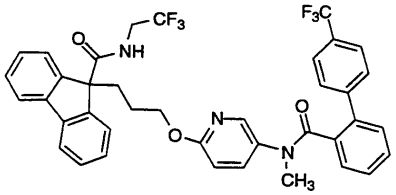
9-[3-[[3-메틸-5-[[2-(4-모르폴리닐)벤조일]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 645 (M+H).

<실시예 463>

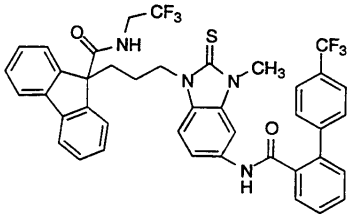
9-[3-[[5-[메틸[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]술포닐]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 704, (M-H) @ 702.

<실시예 464>

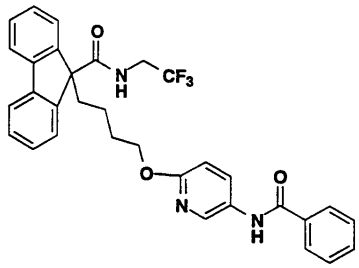
9-[3-[2,3-디히드로-3-메틸-2-티옥소-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 759+

<실시예 465>

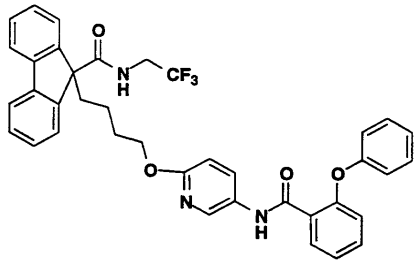
9-[4-[[5-(벤조일아미노)-2-피리디닐)옥시]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 560 (M+H).

<실시예 466>

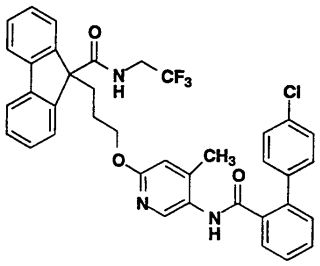
9-[4-[[5-[(2-페녹시벤조일)아미노]-2-피리디닐]옥시]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 652 (M+H).

<실시예 467>

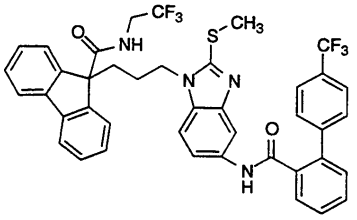
9-[3-[[5-[[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-2-일)카르보닐]아미노]-4-메틸-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 670 (M+H).

<실시예 468>

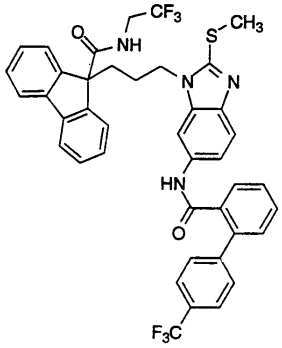
9-[3-[2-(메틸티오)-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 759.

<실시예 469>

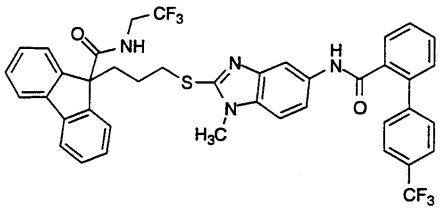
9-[3-[2-(메틸티오)-6-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 759.

<실시예 470>

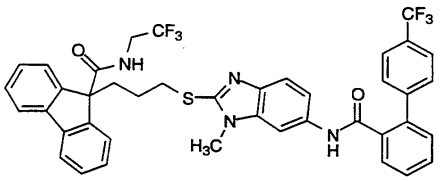
9-[3-[[1-메틸-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]티오]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 759.

<실시예 471>

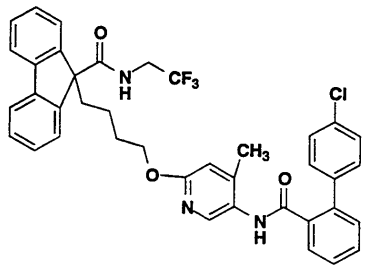
9-[3-[[1-메틸-6-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]티오]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 759.

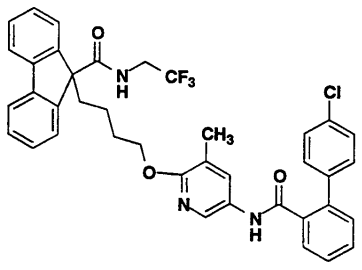
<실시예 472>

9-[4-[[5-[[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-2-일)카르보닐]아미노]-4-메틸-2-피리디닐]옥시]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 684 (M+H).

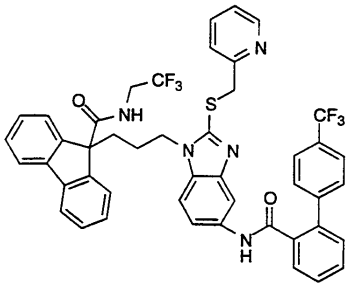
<실시예 473>



MS (ESI, + 이온) : 684 (M+H).

<실시예 474>

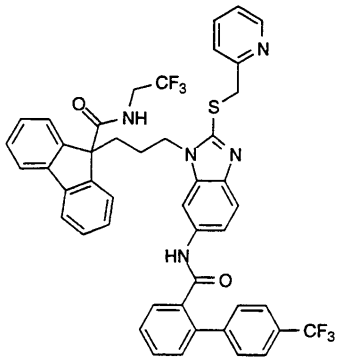
9-[3-[2-[(2-피리디닐메틸)티오]-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 836; (M-H) - @ 834.

<실시예 475>

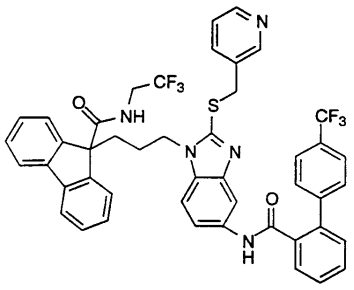
9-[3-[2-[(2-피리디닐메틸)티오]-6-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 836; (M-H) - @ 834.

<실시예 476>

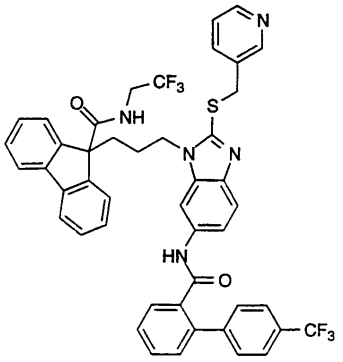
9-[3-[2-[(2-피리디닐메틸)티오]-6-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 836; (M-H) - @ 834.

<실시예 477>

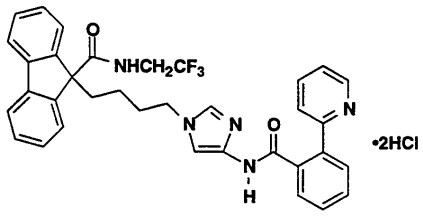
9-[3-[2-[(3-피리디닐메틸)티오]-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ @ 836; (M-H) - @ 834.

<실시예 478>

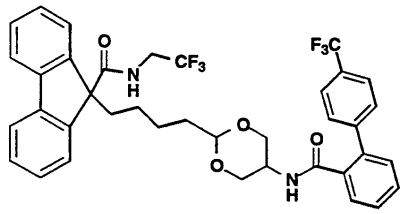
9-[4-[4-[[2-(2-피리디닐)벤조일]아미노]-1H-이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 디히드로클로라이드



MS: $(M+H)^+$ = 610.

<실시예 479>

N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1,3-디옥산-2-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 이성질체 A

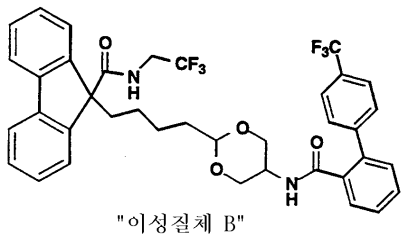


"이성질체 A"

MS (전자분무, - 이온) m/z 697 (M+H).

<실시예 480>

N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1,3-디옥산-2-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 이성질체 B

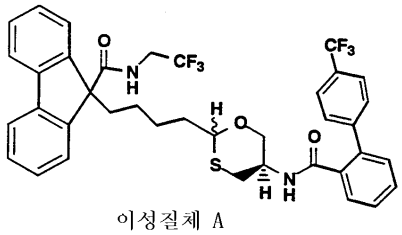


"이성질체 B"

MS (전자분무, - 이온) m/z 697 (M+H).

<실시예 481>

(5R)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1,3-옥사티안-2-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 이성질체 A

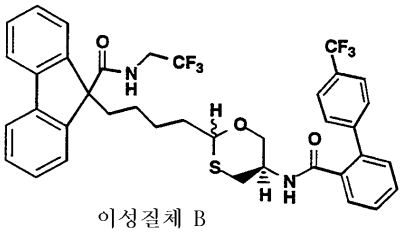


이성질체 A

MS (전자분무, - 이온) m/z 713 (M+H).

<실시예 482>

(5R)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1,3-옥사티안-2-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 이성질체 B

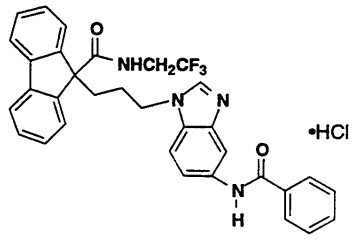


이성질체 B

MS (전자분무, - 이온) m/z 713 (M+H).

<실시예 483>

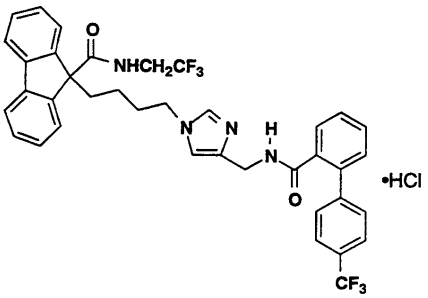
9-[3-[5-(벤조일아미노)-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS $(M+H)^+$ = 569.

<실시예 484>

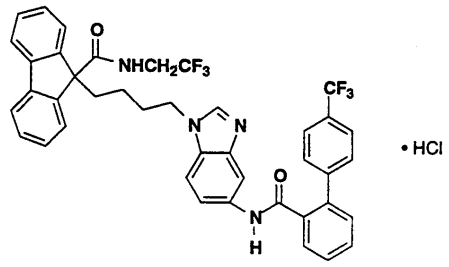
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]메틸]-1H-이미다졸-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS $(M+H)^+$ = 691.

<실시예 485>

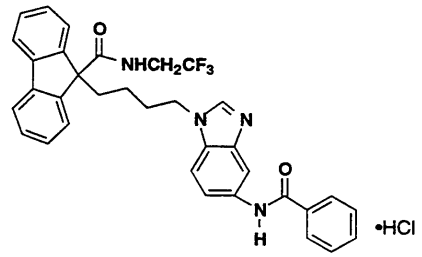
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[5-[[[4'-(1,1,1-트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS $(M+H)^+$ = 727.

<실시예 486>

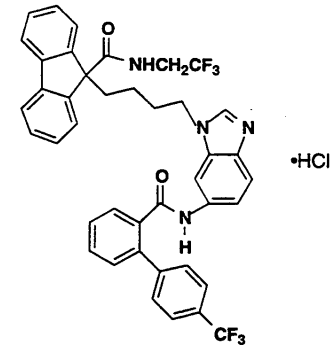
9-[4-[5-(벤조일아미노)-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS $(M+H)^+$ = 583.

<실시예 487>

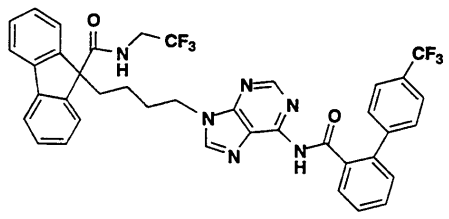
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[6-[[[4'-(1,1,1-트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS $(M+H)^+$ = 727.

<실시예 488>

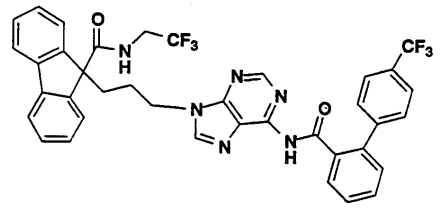
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[6-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-9H-푸린-9-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (전자분무, + 이온) m/z 729 (M+H).

<실시예 489>

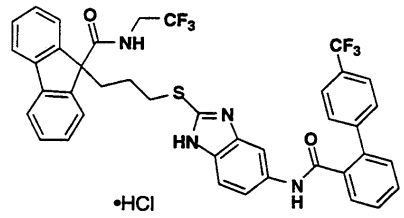
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[6-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-9H-푸린-9-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (전자분무, + 이온) m/z 715 (M+H).

<실시예 490>

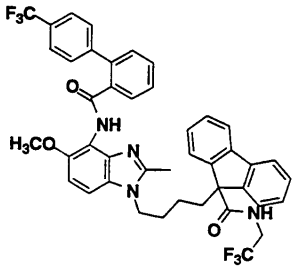
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[[3-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]프로필]티오]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS: $(M+H)^+$ @ 745.

<실시예 491>

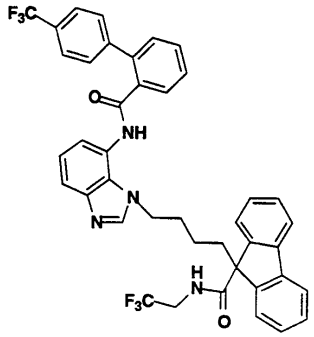
9-[4-[5-메톡시-2-메틸]-4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (전자분무, + 이온).

<실시예 492>

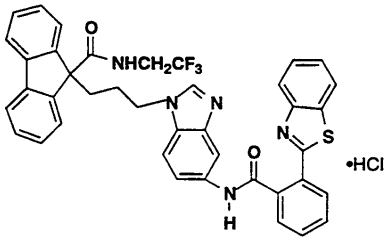
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[7-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (전자분무, + 이온) m/z 727 (M+H).

<실시예 493>

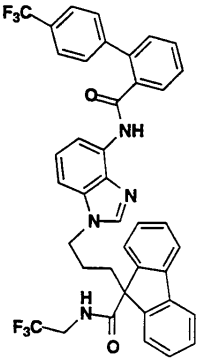
9-[3-[5-[[2-(2-벤조티아졸릴)벤조일]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS: $(M+H)^+$ = 702.

<실시예 494>

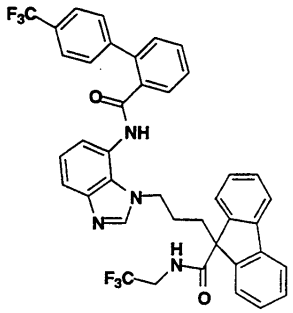
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (전자분무, + 이온) m/z 713 (M+H).

<실시예 495>

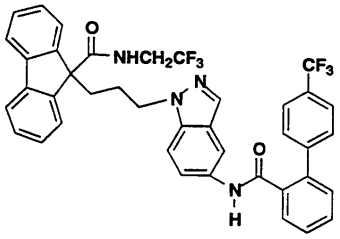
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[7-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (전자분무, + 이온) m/z 713 (M+H).

<실시예 496>

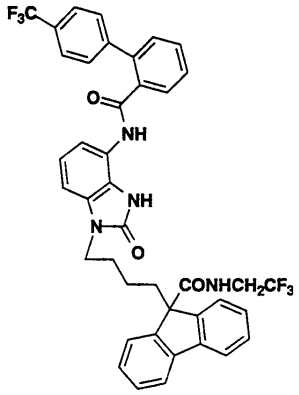
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-인다졸-1-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M+H)^+$ = 713.

<실시예 497>

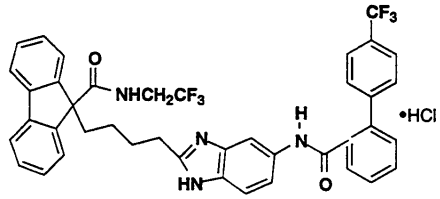
9-[4-[1,3-디히드로-2-옥소-4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2H-벤즈이미다졸-2-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (전자분무, + 이온) m/z 743 (M+H).

<실시예 498>

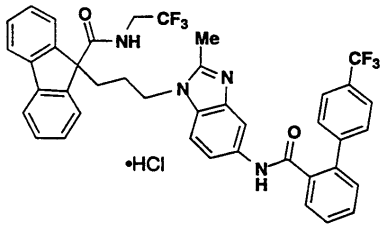
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS: $(M+H)^+$ 727.

<실시예 499>

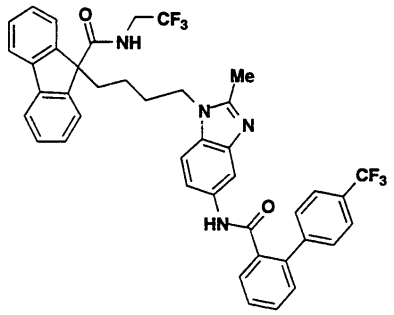
9-[3-[2-메틸-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS: $(M)^+$ @ 726.

<실시예 500>

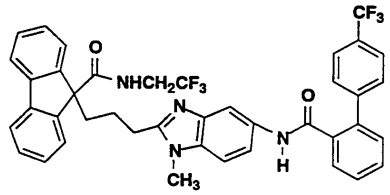
9-[4-[2-메틸-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: $(M)^+$.

<실시예 501>

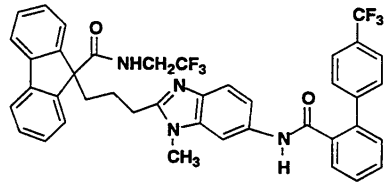
9-[3-[1-메틸-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (M+H)$^+$ = 727.

<실시예 502>

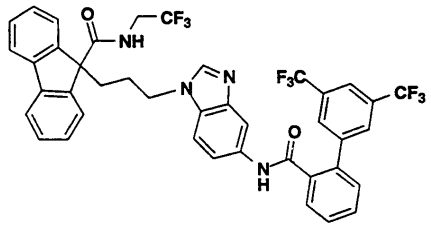
9-[3-[1-메틸-6-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (M+H)$^+$ = 727.

<실시예 503>

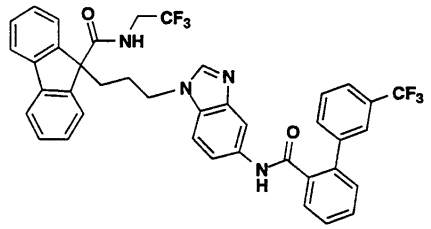
9-[3-[5-[[[3',5'-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (M)$^+$ @ 780.

<실시예 504>

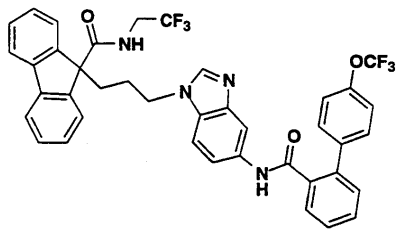
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[5-[[[3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (M)$^+$ @ 712.

<실시예 505>

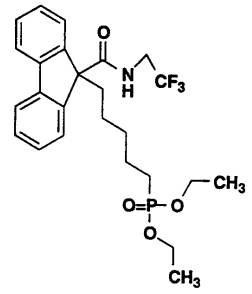
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[5-[[[4'-(트리플루오로메톡시)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (M)$^+$ @ 728.

<실시예 506>

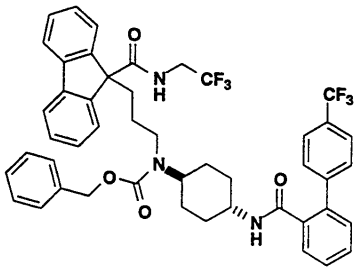
9-[[5-(디에톡시포스피닐)펜틸]아미노]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 498 (M+H), 515 ($M+NH_4$).

<실시예 507>

트랜스-[3-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플로오렌-9-일]프로필][4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]시클로헥실]카르밤산, 페닐메틸 에스테르

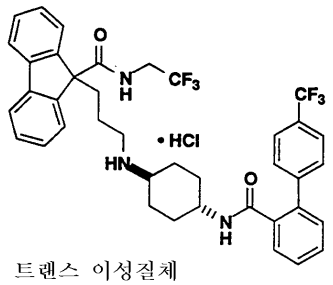


트랜스 이성질체

MS (ES, + 이온) m/z 845 [$M+NH_4$].

<실시예 508>

트랜스-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]시클로헥실]아미노]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

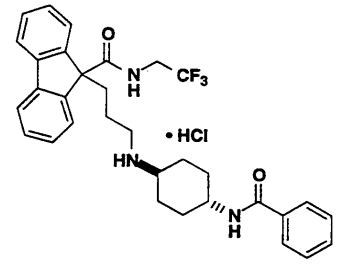


트랜스 이성질체

MS (ES, + 이온) m/z 694 [M+H].

<실시예 509>

트랜스-9-[3-[[4-(벤조일아미노)시클로헥실]아미노]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

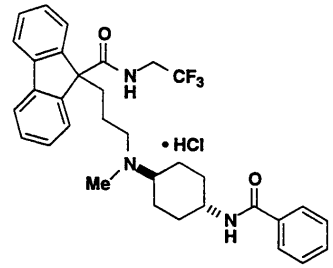


MS (ES, + 이온) m/z 550 [M+H].

<실시예 510>

트랜스-9-[3-[[4-(벤조일아미노)시클로헥실]메틸아미노]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌

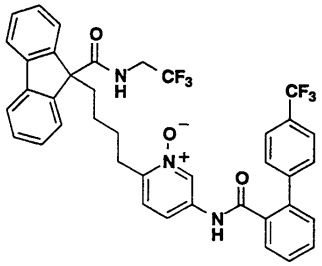
-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS (ES, + 이온) m/z 647 [M+H].

<실시예 511>

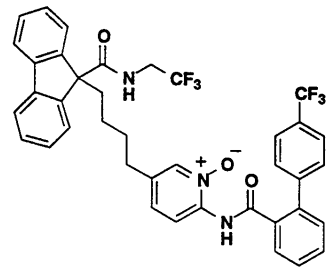
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, N-옥사이드



MS (ES, + 이온) m/z 704 [M+H]

<실시예 512>

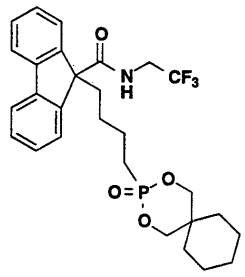
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[2-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-5-피리디닐]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, N-옥사이드



MS (ES, + 이온) m/z 704 [M+H].

<실시예 513>

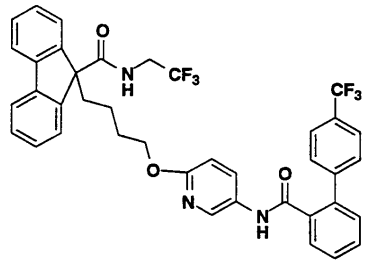
9-[4-(3-옥소-2,4-디옥사-3-포스파스피로[5.5]운데칸-3-일)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 536 (M+H).

<실시예 514>

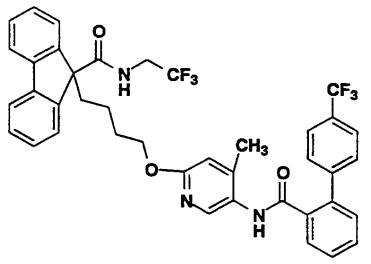
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]옥시]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 704 (M+H).

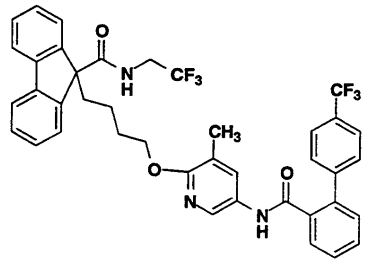
<실시예 515>

9-[4-[[4-메틸-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]옥시]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 718 (M+H).

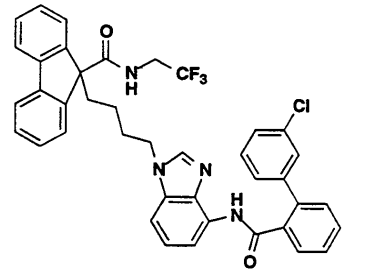
<실시예 516>



MS (ESI, + 이온) : 718 (M+H).

<실시예 517>

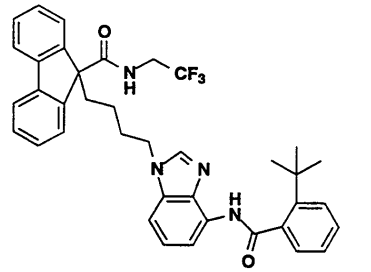
9-[4-[4-[[(3'-클로로[1,1'-비페닐]-2-일)카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 693 (M+H).

<실시예 518>

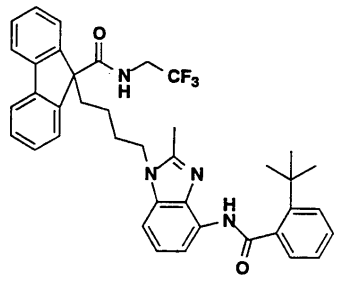
9-[4-[4-[[2-(1,1-디메틸에틸)벤조일]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : 639 (M+H).

<실시예 519>

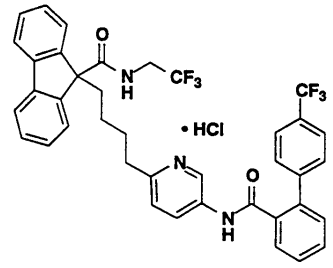
9-[4-[4-[[2-(1,1-디메틸에틸)벤조일]아미노]-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ESI, + 이온) : (M+H).

<실시예 520>

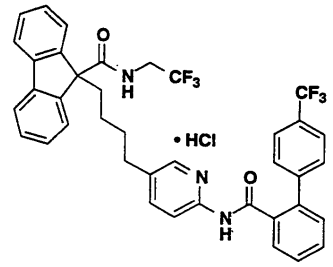
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리미디닐]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS (ES, + 이온) m/z 688 [M+H].

<실시예 521>

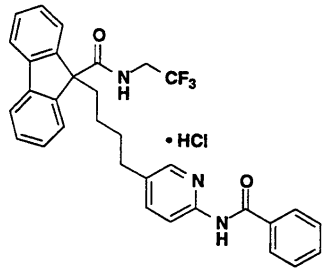
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[2-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-5-피리미디닐]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS (ES, + 이온) m/z 688 [M+H].

<실시예 522>

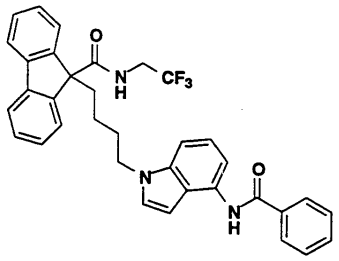
9-[4-[2-(벤조일아미노)-5-피리미디닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS (ES, + 이온) m/z 544 [M+H].

<실시예 523>

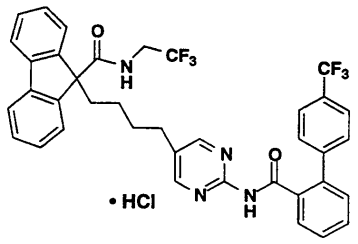
9-[4-[4-(벤조일아미노)-1H-인돌-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 582 [M+H].

<실시예 524>

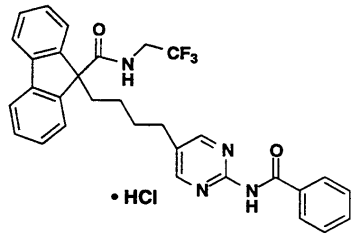
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[2-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-5-피리미디닐]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS (ES, + 이온) m/z 689 (M+H).

<실시예 525>

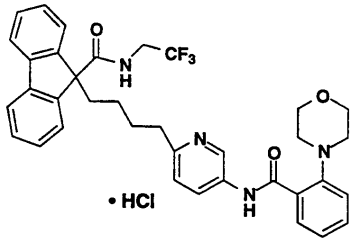
9-[4-[2-(벤조일아미노)-5-피리미디닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS (ES, + 이온) m/z 545 (M+H).

<실시예 526>

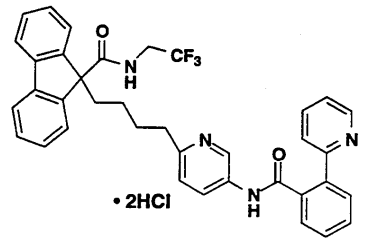
9-[4-[5-[[2-(4-모르폴리닐)벤조일]아미노]-2-피리디닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 디히드로클로라이드



MS (ES, + 이온) m/z 629 (M+H).

<실시예 527>

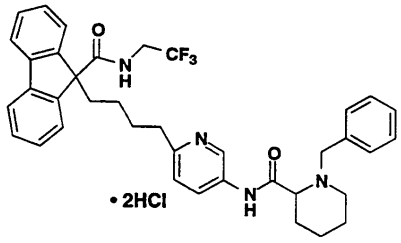
9-[4-[5-[[2-(2-피리디닐)벤조일]아미노]-2-피리디닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 디히드로클로라이드



MS (ES, + 이온) m/z 621 (M+H).

<실시예 528>

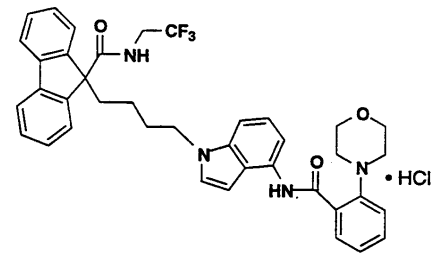
9-[4-[5-[[[1-(페닐메틸)-2-피페리디닐]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 디히드로클로라이드



MS (ES, + 이온) m/z 641 (M+H).

<실시예 529>

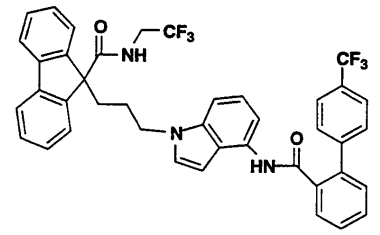
9-[4-[4-[[2-[(4-모르폴리닐)벤조일]아미노]-1H-인돌-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS (ES, + 이온) m/z 536 (M+H).

<실시예 530>

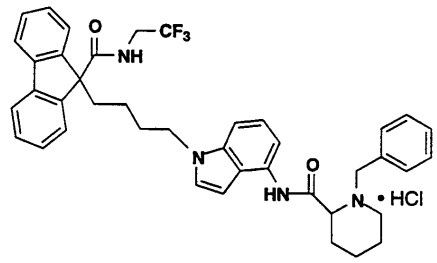
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-인돌-1-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 729 ($M+NH_4$).

<실시예 531>

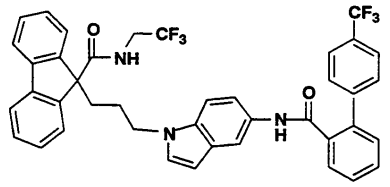
N-[1-[4-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)카르보닐]아미노]-9H-플루오렌-9-일]부틸]-1H-인돌-4-일]-1-(페닐메틸)-2-피페리딘카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS (ES, + 이온) m/z 679 (M+H).

<실시예 532>

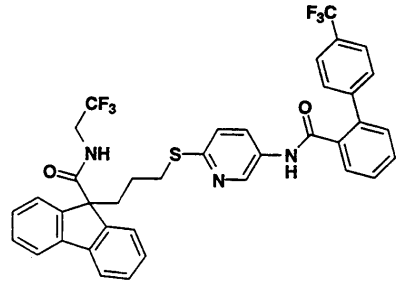
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-인돌-5-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 729 ($M+NH_4$).

<실시예 533>

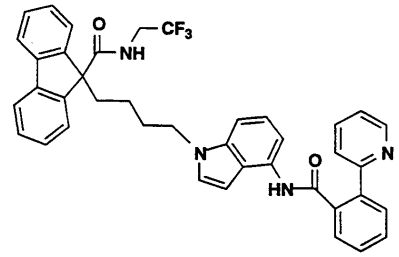
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]티오]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z @ 706 $[M+H]^+$.

<실시예 534>

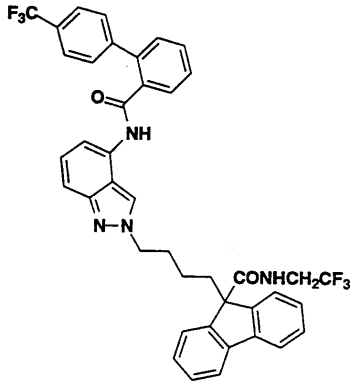
9-[4-[4-[[2-(2-피리디닐)벤조일]아미노]-1H-인돌-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 659 (M+H).

<실시예 535>

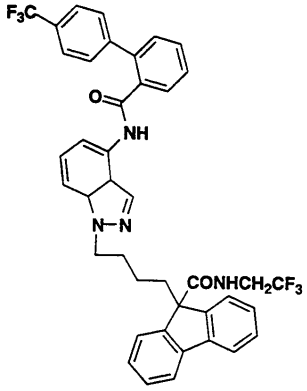
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2H-인다졸-2-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (전자분무, + 이온) m/z 727 (M+H).

<실시예 536>

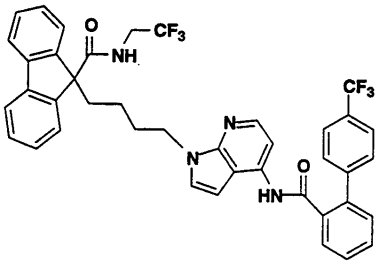
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[[[4'-트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-인다졸-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (전자분무, + 이온) m/z 727 (M+H).

<실시예 537>

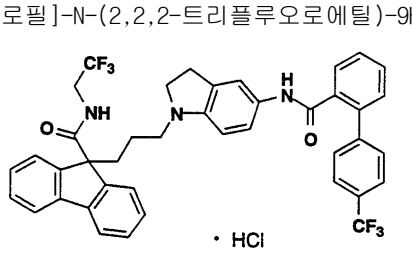
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 727 (M+H).

<실시예 538>

9-[3-[2,3-디히드로-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-인돌-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

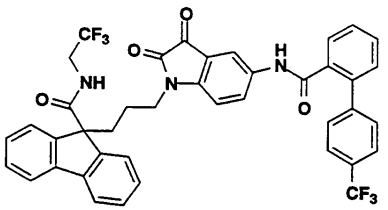


MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ @ 714, [M+H] @ 712.

<실시예 539>

9-[3-[2,3-디히드로-2,3-디옥소-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-인

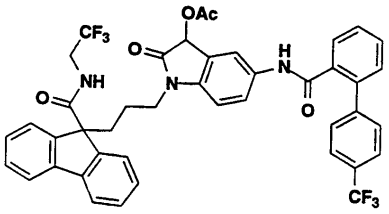
돌-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS $[M+H]^+$ @ 742, $[M-H]^-$ @ 740, (ESI).

<실시예 540>

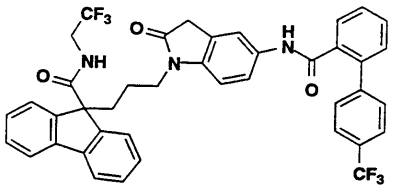
9-[3-[3-(아세틸옥시)-2,3-디히드로-2-옥소-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-인돌-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS $[M+H]^+$ @ 786, $[M-H]^-$ @ 784 (ESI).

<실시예 541>

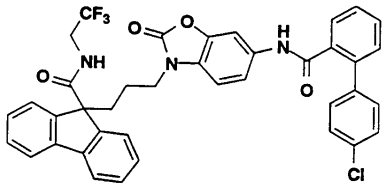
9-[3-[2,3-디히드로-2-옥소-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-인돌-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: m/z $[M+H]^+$ @ 728, $[M-H]^-$ @ 726, (ESI).

<실시예 542>

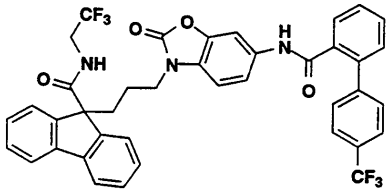
9-[3-[6-[[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-2-일)카르보닐]아미노]-2,3-디히드로-2-옥소-3-벤즈옥사졸릴]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: m/z @ 713 $[M+NH_4]^+$, @ 694 $[M-H]^-$, (ESI).

<실시예 543>

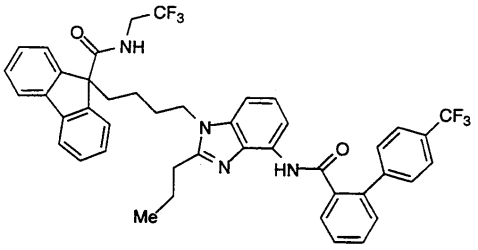
9-[3-[2,3-디히드로-2-옥소-6-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-3-벤즈옥사졸릴]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: m/z $[M+H]^+$ @ 730, $[M-H]^-$ @ 728, (ESI).

<실시예 544>

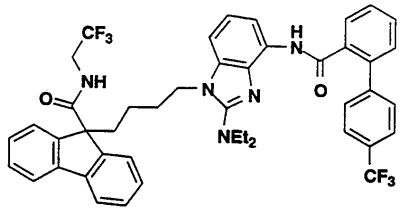
9-[4-[2-프로필-4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: m/z $[M+H]^+$ 769; $[M-H]^-$ 767.

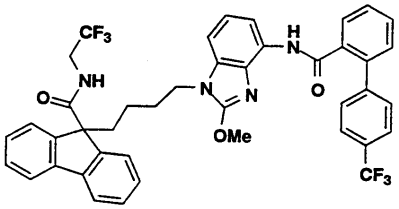
<실시예 545>

9-[4-[2-(디에틸아미노)-4-[[[4'-(1,1,1-트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



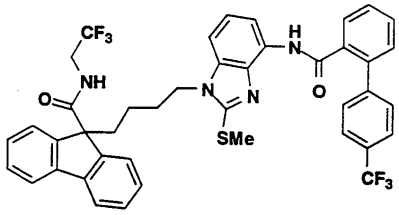
<실시예 546>

9-[4-[2-메톡시-4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



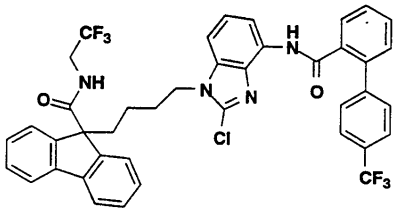
<실시예 547>

9-[4-[2-(메틸티오)-4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



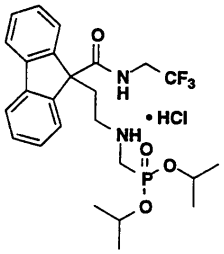
<실시예 548>

9-[4-[2-클로로-4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



<실시예 549>

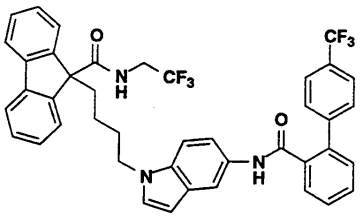
[[[2-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]에틸]아미노]메틸]포스폰산, 비스(1-메틸에틸)에스테르



MS (ES, + 이온) m/z 513 [M+H].

<실시예 550>

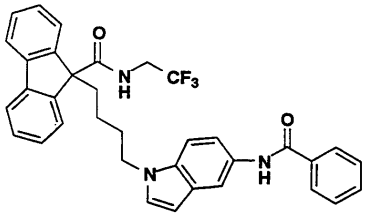
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-인돌-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 726 [M+H].

<실시예 551>

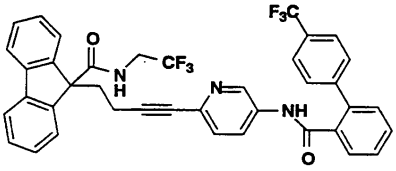
9-[4-[5-(벤조일아미노)-1H-인돌-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 582 [M+H].

<실시예 552>

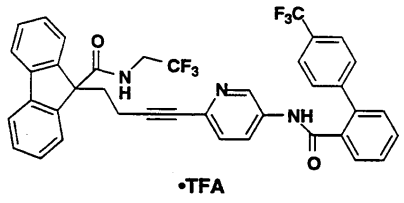
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]-3-부테닐]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 684 (M+H).

<실시예 552A>

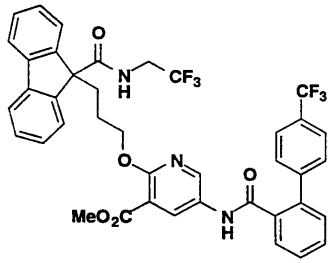
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]-3-부테닐]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트



MS (ES, + 이온) m/z 684 (M+H).

<실시예 553>

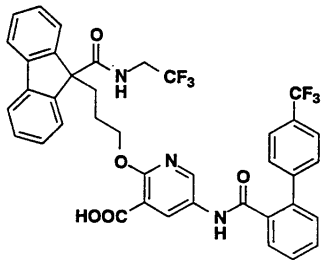
2-[3-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]프로폭시]-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-3-피리딘카르복실산, 메틸 에스테르



MS (ES, + 이온) m/z 748 [M+H].

<실시예 554>

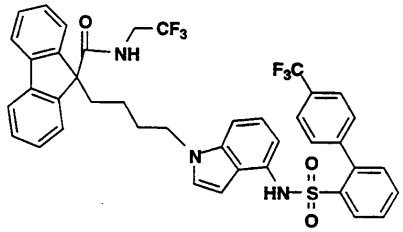
2-[3-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]프로폭시]-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-3-피리딘카르복실산



MS (ES, + 이온) m/z 734 [M+H].

<실시예 555>

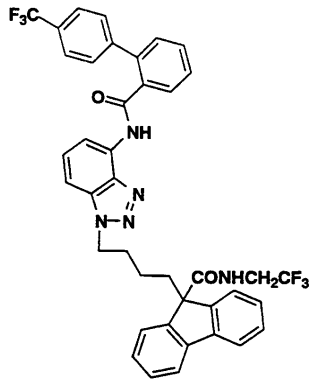
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]술포닐]아미노]-1H-인돌-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 762 (M+H).

<실시예 556>

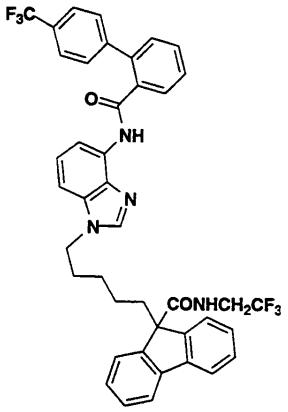
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤조트리아졸-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (전자분무, + 이온) m/z 728 (M+H).

<실시예 557>

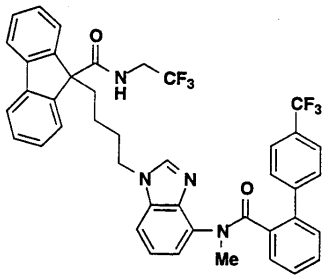
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[5-[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]펜틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: (전자분무, + 이온) m/z 741 (M+H).

<실시예 558>

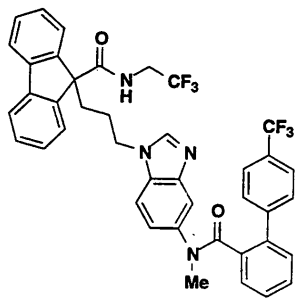
9-[4-[4-[메틸[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 741 [M+H].

<실시예 559>

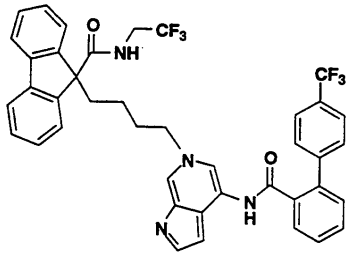
9-[3-[5-[메틸[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 727 [M+H].

<실시예 560>

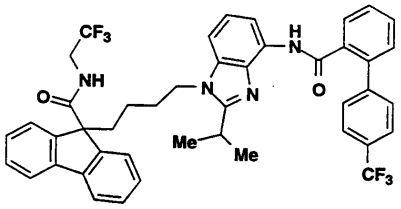
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 727 (M+H).

<실시예 561>

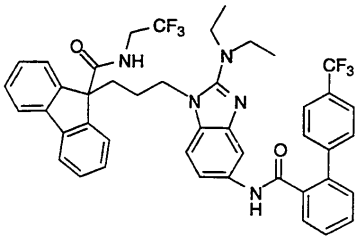
9-[4-[2-(1-메틸에틸)-4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS: m/z 769 $(M+H)^+$.

<실시예 562>

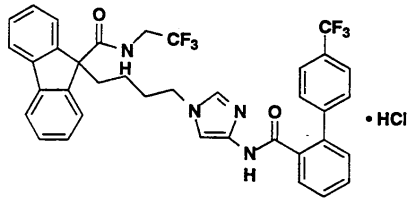
9-[3-[2-(디에틸아미노)-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS $(M+H)^+$ @ 784.

<실시예 563>

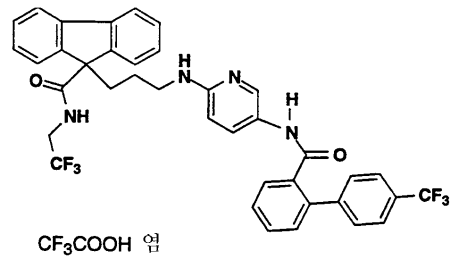
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[4-[[[4'-(1,1,1-트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐)-2-일]카르보닐]아미노]-1H-이미다졸-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드



MS: $(M+H)^+$ = 677.

<실시예 564>

N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]아미노]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 트리플루오로아세테이트

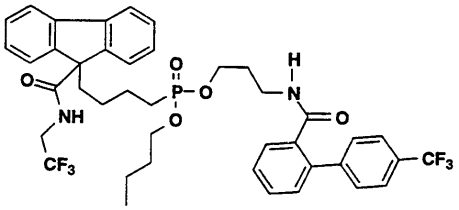


CF_3COOH 염

MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 689 (M+H).

<실시예 565>

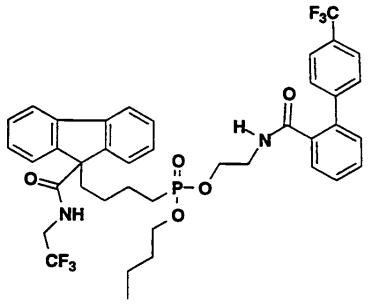
[4-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산, 부틸 3-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]프로필 에스테르



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 806 $(M+NH_4)$, 789 (M+H).

<실시예 566>

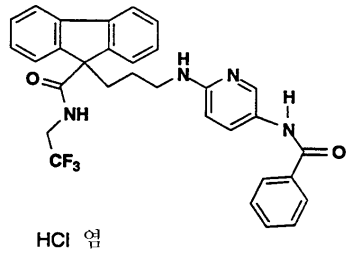
[4-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산, 부틸 2-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]에틸 에스테르



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 792 ($M+NH_4$), 775 (M+H).

<실시예 567>

9-[3-[[5-(벤조일아미노)-2-피리디닐]아미노]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

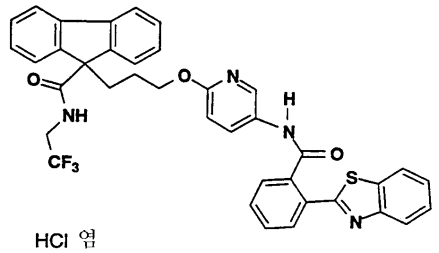


HCl 염

MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 545 (M+H).

<실시예 568>

9-[3-[[5-[[2-(2-벤조티아졸릴)벤조일]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 모노히드로클로라이드

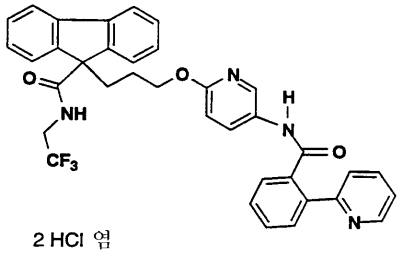


HCl 염

MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 679 (M+H).

<실시예 569>

9-[3-[[5-[[2-(2-피리디닐)벤조일]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 디히드로클로라이드

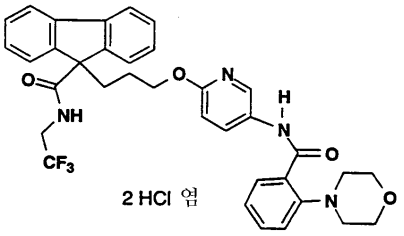


2 HCl 염

MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 623 (M+H).

<실시예 570>

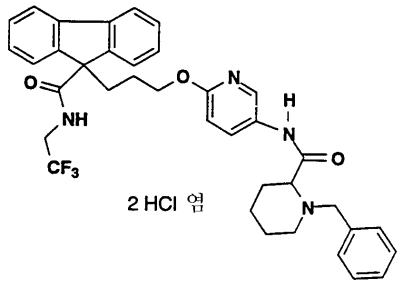
9-[3-[[5-[[2-(4-모르폴리닐)벤조일]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 디히드로클로라이드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 631 (M+H).

<실시예 571>

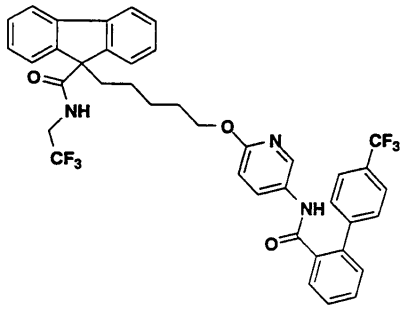
1-(페닐메틸)-N-[2-[3-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]프로폭시]-5-피리디닐]-2-피페리딘카르복스아미드, 디히드로클로라이드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 643 (M+H).

<실시예 572>

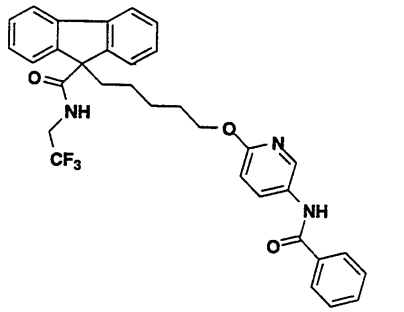
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[5-[[5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2-피리디닐]옥시]펜틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 718 (M+H).

<실시예 573>

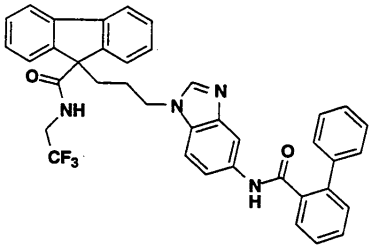
9-[5-[[5-(벤조일아미노)-2-피리디닐]옥시]펜틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 574 (M+H).

<실시예 574>

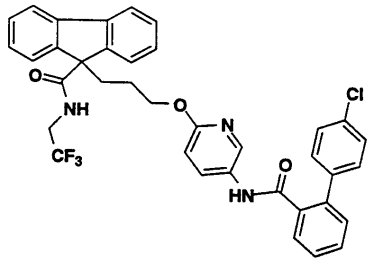
9-[3-[5-[[4'-클로로[1,1'-비페닐]-2-일)카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸]-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 680 (M+H).

<실시예 575>

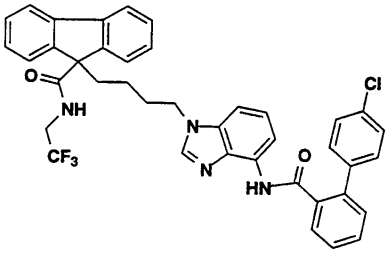
9-[3-[[5-[[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-2-일)카르보닐]아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드, 히드로클로라이드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 656 (M).

<실시예 576>

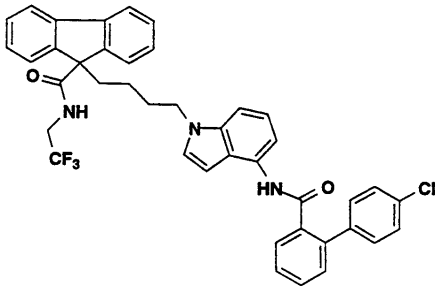
9-[4-[4-[[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-2-일)카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 693 (M).

<실시예 577>

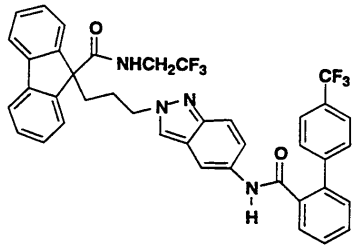
9-[4-[4-[[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-2-일)카르보닐]아미노]-1H-인돌-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 692 (M).

<실시예 578>

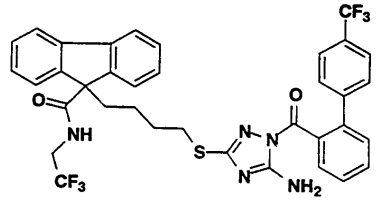
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[3-[5-[[[4'-(1,1,1-트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-2H-인다졸-2-일]프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (M+H)$^+$ = 713.

<실시예 579>

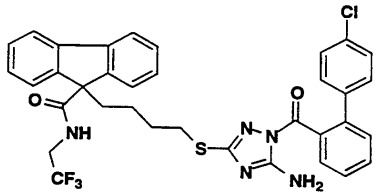
9-[4-[[5-아미노-1[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]티오]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 710 (M+H).

<실시예 580>

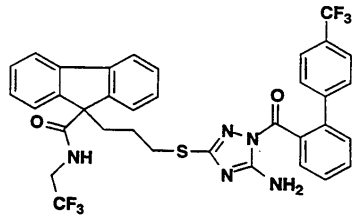
9-[4-[[5-아미노-1-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-2-일)카르보닐]-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]티오]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 676 (M+H).

<실시예 581>

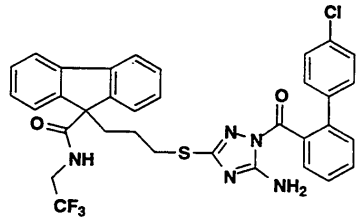
9-[3-[[5-아미노-1-[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]티오]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 696 (M+H).

<실시예 582>

9-[3-[[5-아미노-1-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-2-일)카르보닐]-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]티오]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드

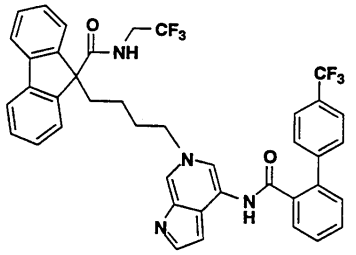


MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 662 (M+H).

<실시예 583>

N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[4-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-

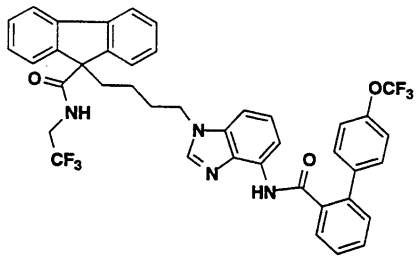
6H-피롤로[2,3-c]피리딘-6-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, + 이온) m/z 727 (M+H).

<실시예 584>

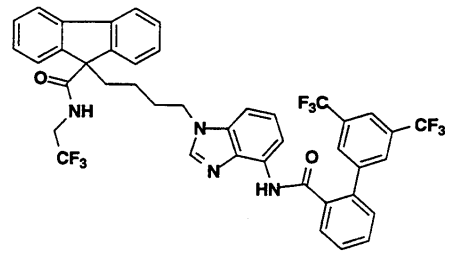
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[4-[[[4'-(트리플루오로메톡시)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 743 (M+H).

<실시예 585>

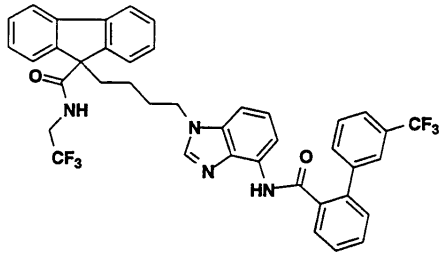
9-[4-[4-[[[3',5'-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 795 (M+H).

<실시예 586>

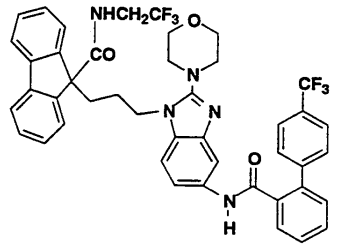
N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9-[4-[4-[[[3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 727 (M+H).

<실시예 587>

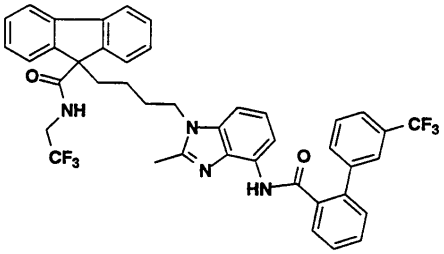
9-[3-[2-(4-모르폴리닐)-5-[[[4'-(1,1,1-트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (M+H)$^+$ = 798.

<실시예 588>

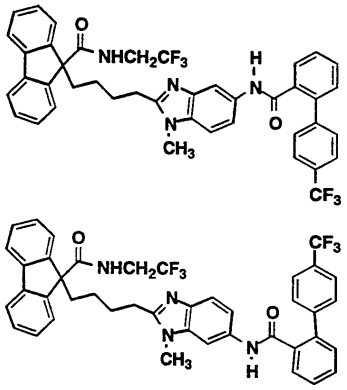
9-[4-[2-메틸-4-[[[3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



MS (ES, NH_3, + 이온) m/z 741 (M+H).

<실시예 589>

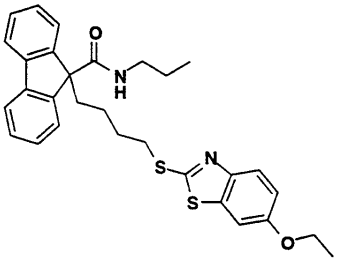
9-[4-[1-메틸-5-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드 및 9-[4-[1-메틸-6-[[[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]카르보닐]아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드(1:1)



MS: (M+H)$^+$ = 741.

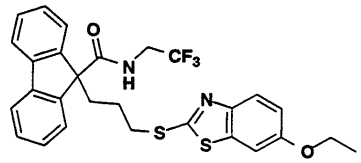
<실시예 590>

9-[4-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



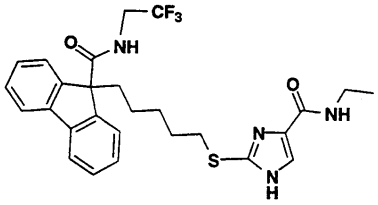
MS (ES) 517 (M+H).

<실시예 591>



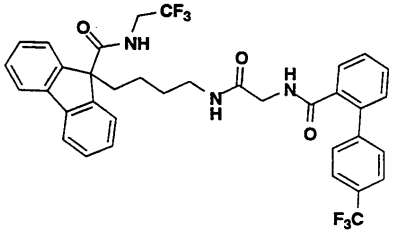
MS (ESI, +이온) : m/z 543 (M+H).

<실시예 592>



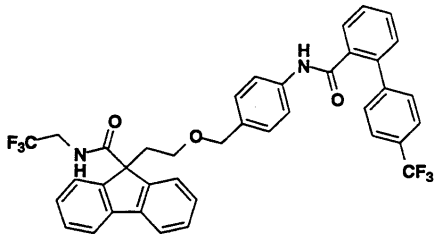
MS (전자분무, 양이온) : m/z 531 (M+H).

<실시예 593>



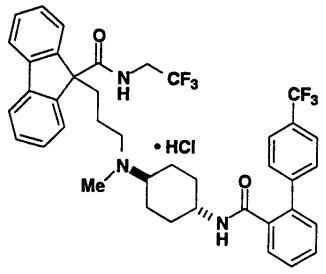
MS (전자분무, 양이온) : m/z 668 (M+H).

<실시예 594>



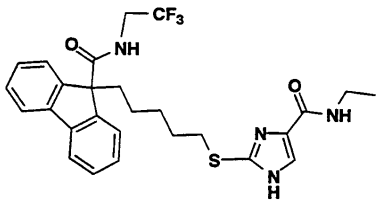
MS: (ESI, + 이온) m/z 689 (M+H), 706 ($M+NH_4$).

<실시예 595>

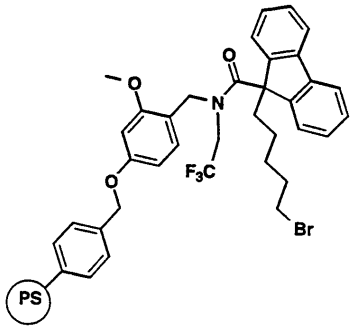


MS (ES, + 이온) m/z 708 [M+H].

<실시예 596>



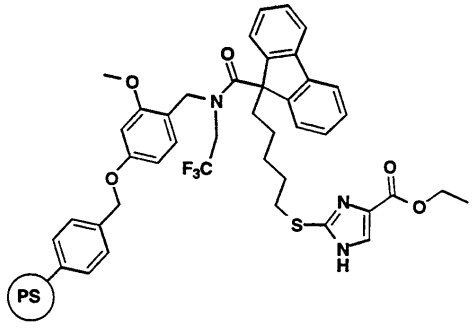
표제 화합물 제조를 위한 반응 순서를 24 화합물 운행의 하나로서의 배라이언 박 엘루트(Varian Vac Elute) SPS 24를 사용하여 최종 아미드가 커플링될 때까지 회분식으로 수행하였다. 아미드가 형성되고 분열되는 동안 박 엘루트 SPS 24를 오비탈 진탕기에 탑재하여 모두 혼합하였다. 다른 식으로 언급되지 않는 한 265 rpm에서 혼합하였다.



A.

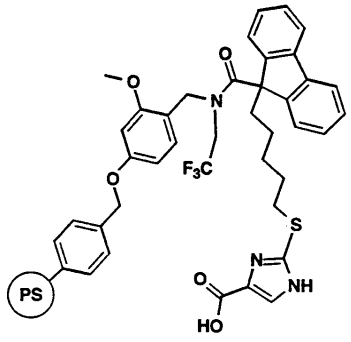
PS = 1 % 디비닐벤젠 가교결합된 폴리스티렌 수지, 100-200 메쉬

9-(5-브로모펜틸)-9H-플루오렌카르복실산 클로라이드가 실시예 689A의 수지와 아실화 반응을 위해 사용되는 것을 제외하고는 실시예 688E에 기재된 바와 같이 표제 수지를 제조하였다.



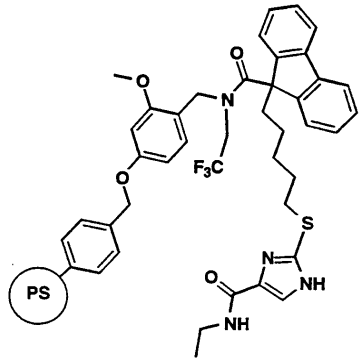
B.

4-에톡시카르보닐이미다졸-2-티올(Maybridge Chemical Co.)을 사용하며, 실시예 689D의 화합물을 위해 기재된 바와 같이 표제 수지를 제조하였다.



C.

B 부분의 수지(6.6 mmol)를 THF 40 ㎖에서 팽윤시킨 후, 질소 기압을 사용하여 용매를 배수시켰다. 수지를 물 15 ㎖, MeOH 30 ㎖ 및 THF 30 ㎖ 중 KOH 5.6 g(99 mmol, 15 eq)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 가열하고 4일 동안 볼텍싱시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 반응 용액을 제거하였다. 수지를 1:1 THF:물 50 ㎖, THF 50 ㎖, THF 중 5 % 아세트산 30 ㎖, THF 50 ㎖, CH_2Cl_2 50 ㎖ 및 MeOH 50 ㎖로 각각 3회씩 헹구었다. 표제 수지를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



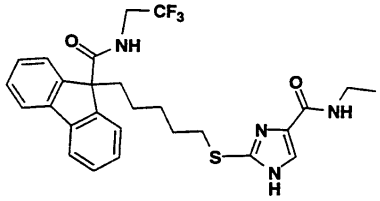
D.

방법 A.

25 ㎖ 폴리프로필렌 튜브 내의 C 부분의 수지 300 ㎎(0.28 mmol)을 CH_2Cl_2 3 ㎖에서 팽윤시키고 배수하였다. 수지를 1:1 CH_2Cl_2:DMF 용액 3 ㎖에 현탁시키고 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC) 376 ㎎(1.9 mmol, 7 eq) 및 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt) 267 ㎎(1.9 mmol, 7 eq)으로 처리하였다. 이어서 디에틸아민 기체를 반응 혼합물에 5분 동안 버블링하였다(≥ 10 eq). 반응 혼합물을 18시간 동안 진탕시키고 반응 용액을 배수하고 수지를 동일한 조건 하에서 재처리하였다. 72시간 후, 반응 용액을 다시 배수하고 수지를 DMF 및 CH_2Cl_2 각각 5 ㎖씩으로 4회 헹구었다. 표제 수지를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

방법 B.

C 부분의 수지를 CH_2Cl_2 3㎖에서 팽윤시키고 배수하였다. 수지를 1:1 CH_2Cl_2:DMF 용액 3 ㎖에 현탁시키고 디이소프로필카르보디이미드 307 ㎕(247 mg, 1.9 mmol, 7 eq) 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP) 342 ㎎(2.8 mmol, 10 eq)으로 처리하였다. 목적하는 아민(10 eq) 및 반응 혼합물을 18시간 동안 진탕시켰다. 반응 용액을 배수하고 수지를 동일한 조건 하에서 재처리하였다. 72시간 후, 반응 용액을 다시 배수하고 수지를 DMF 및 CH_2Cl_2 각 5 ㎖씩으로 4회 헹구었다. 수지를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



E.

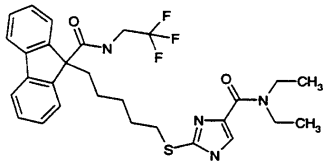
D 부분의 수지를 100 % 트리플루오로아세트산 2 ㎖로 처리하고 90분 동안 진탕하였다. 분할 용액을 수집하고 수지를 CH_2Cl_2 1 ㎖씩으로 2회 헹구고 한데 합한 분할 용액 및 헹굼액을 실온에서 스피드 박 상에서 농축하였다. 18시간 후, 시료를 CH_2Cl_2 4 ㎖에서 재구성하고 스피드 박 상에서 재농축하였다. 18시간 후, 시료를 CH_2Cl_2 4 ㎖에서 다시 재구성하고 분취량을 HPLC 및 MS 분석을 위해 꺼내었다. 튜브를 약 40 ℃에서 스피드 박 상에서 다시 농축시킨 후 냉동 건조기 상에서 고진공(1 mmHg)에 14시간 동안 노출시켜 조생성 혼합물 161 ㎎(26 %)을 얻었다. 목적하는 생성물을 정제용 HPLC[YMC-Pack ODS-A 250 x 30 ㎜, S-5 ㎛, 30분에 걸친 70-100 % B 기울기 용출로 120A 칼럼을 사용, 유동 25 ㎖/분에서 15분 동안 100 % B에서 유지(용매 A: 0.1 % TFA와 함께 90 % H_2O/10 % MeOH; 용매 B: 0.1 % TFA와 함께 90 % MeOH/10 % H_2O)]로 정제하여 표제 화합물 25 ㎎(출발 알데히드 수지를 기준으로 17 %)을 불투명 오일로서 얻었다.

HPLC: 체류 시간: 4.7분; 순도 90 %. HPLC 조건: YMC S3 ODS 4.6 x 50 ㎜

급속 분해 칼럼; 8분에 걸친 50 % B 내지 100 % B 및 2분 동안 100 % B에 유지되는 선형 기울기 용출(방법 명칭: SMET4); 유동 속도 2.5 ㎖/분; 215 ㎚에서 검출; 용매 A: 0.2 % H_3PO_4와 함께 90 % H_2O/10 % MeOH; 용매 B: 0.2 % H_3PO_4와 함께 90 % MeOH/10 % H_2O.

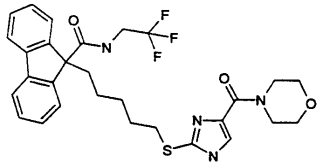
MS (전자분무, 양이온): m/z 531 (M+H)

<실시예 597>



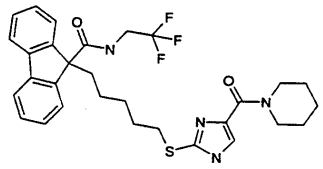
MS: m/z 559 (M+H)

<실시예 598>



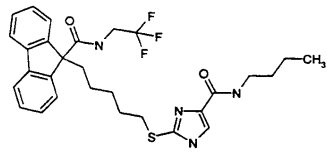
MS: m/z 573 (M+H)

<실시예 599>



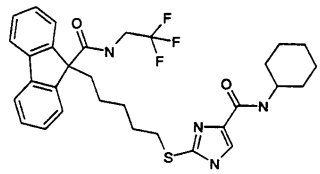
MS: m/z 571 (M+H)

<실시예 600>



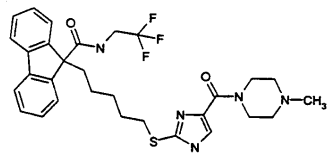
MS: m/z 559 (M+H)

<실시예 601>



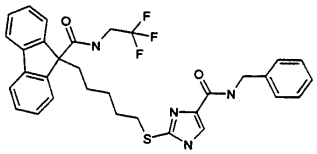
MS: m/z 585 (M+H)

<실시예 602>



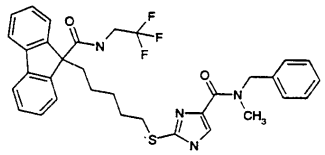
MS: m/z 586 (M+H)

<실시예 603>



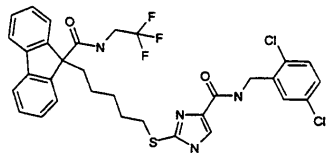
MS: m/z 593 (M+H)

<실시예 604>



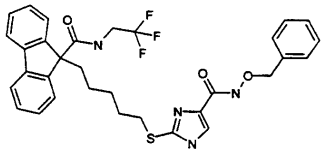
MS: m/z 607 (M+H)

<실시예 605>



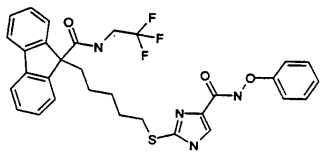
MS: m/z 661 (M+H)

<실시예 606>



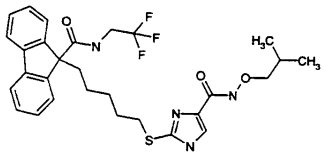
MS: m/z 609 (M+H)

<실시예 607>



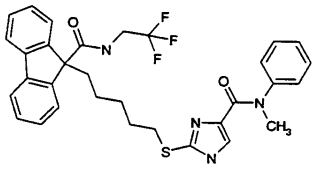
MS: m/z 595 (M+H)

<실시예 608>



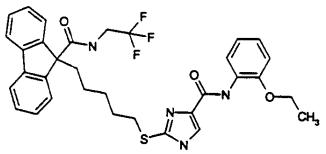
MS: m/z 575 (M+H)

<실시예 609>



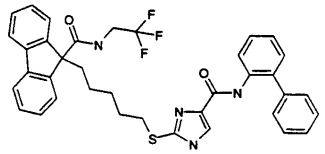
MS: m/z 593 (M+H)

<실시예 610>



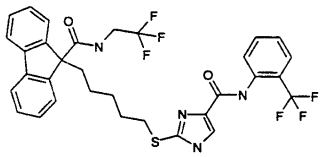
MS: m/z 623 (M+H)

<실시예 611>



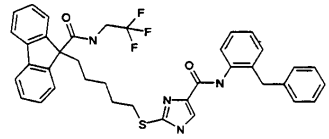
MS: m/z 655 (M+H)

<실시예 612>



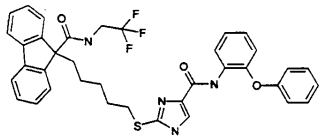
MS: m/z 647 (M+H)

<실시예 613>



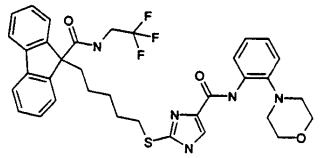
MS: m/z 669 (M+H)

<실시예 614>



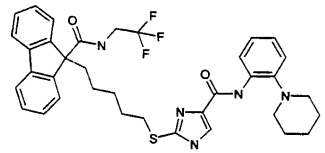
MS: m/z 671 (M+H)

<실시예 615>



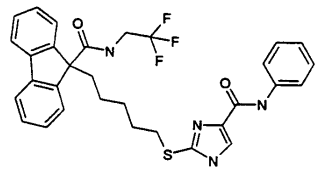
MS: m/z 664 (M+H)

<실시예 616>



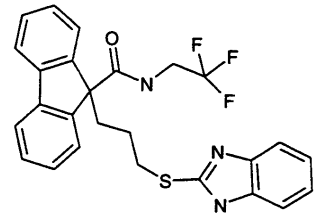
MS: m/z 662 (M+H)

<실시예 617>



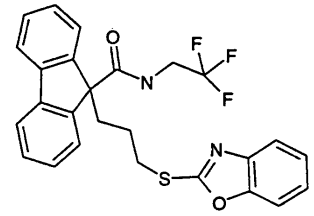
MS: m/z 579 (M+H)

<실시예 618>



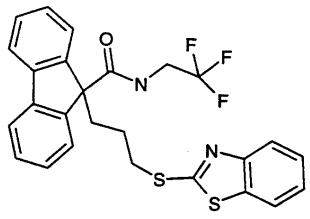
MS: m/z 482 (M+H)

<실시예 619>



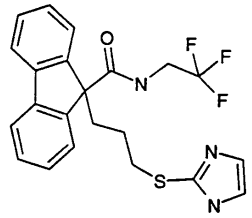
MS: m/z 483 (M+H)

<실시예 620>



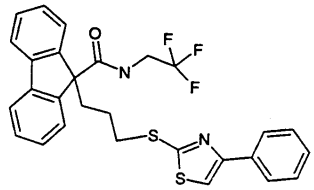
MS: m/z 499 (M+H)

<실시예 621>



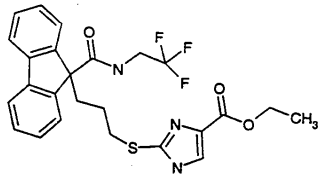
MS: m/z 432 (M+H)

<실시예 622>



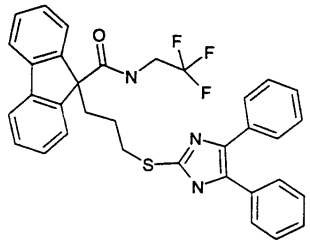
MS: m/z 525 (M+H)

<실시예 623>



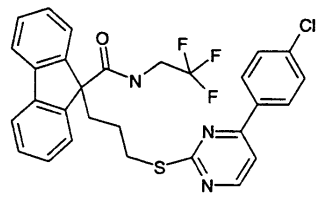
MS: m/z 504 (M+H)

<실시예 624>



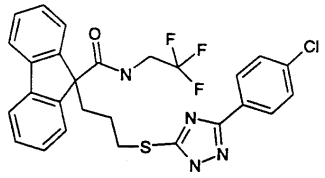
MS: m/z 584 (M+H)

<실시예 625>



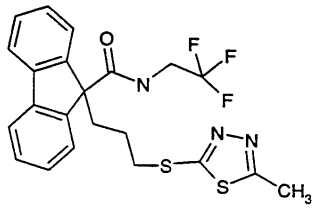
MS: m/z 554 (M+H)

<실시예 626>



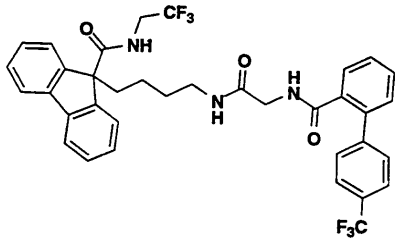
MS: m/z 543 (M+H)

<실시예 627>

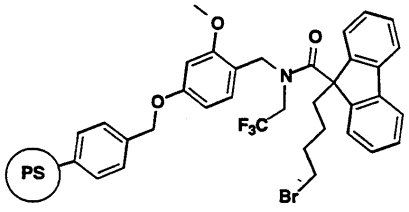


MS: m/z 464 (M+H)

<실시예 628>

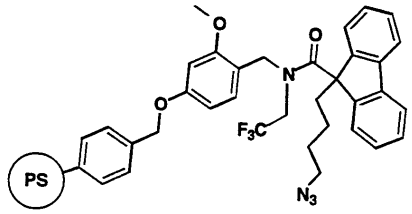


48 화합물 운행의 일부로서 48-웰러(weller) 고체상 반응기를 오비탈 진탕기에 탑재하여 사용하며 표제 화합물의 제조를 위한 반응 순서를 수행하였다. 진탕을 300 rpm에서 수행하였다.

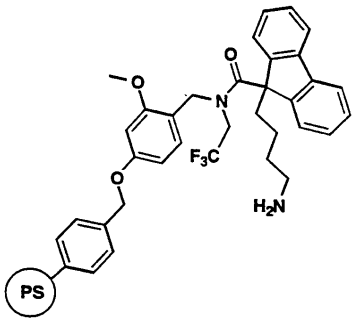
A. 

PS = 1 % 디비닐벤젠 가교결합된 폴리스티렌 수지, 100-200 메쉬

9-(4-브로모부틸)-9H-플루오렌카르복실산 클로라이드를 실시예 689A의 수지와 아실화 반응을 위해 사용하는 것을 제외하고는 표제 수지를 실시예 688E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

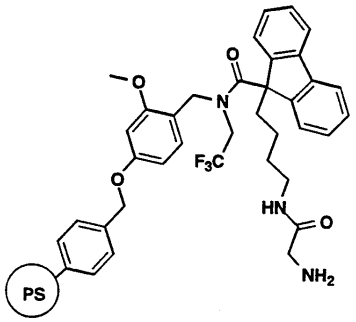
B. 

건조 DMF 2 ㎖에서 A의 수지(0.2 mmol)를 팽윤시키고 아르곤 기압을 사용하여 배수하였다. 건조 DMF 1 ㎖에 수지를 현탁시키고 DMF 1 ㎖ 중 테트라부틸암모늄 아지드 284 ㎎(1 mmol, 5 eq)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 진탕시킨 후, 반응 용액을 배수하고 DMF 및 THF 각 2 ㎖씩으로 2회 표제 수지를 헹구었다. 표제 수지를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



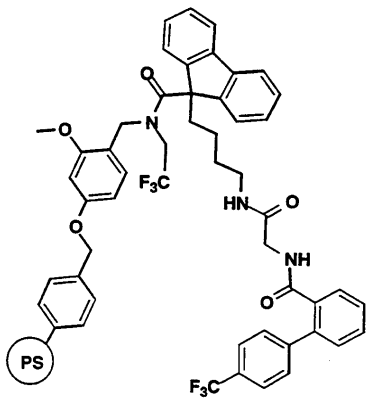
C.

THF로 팽윤된 B 부분의 수지에 THF 2 ㎖ 중 트리페닐포스핀 262 ㎎(1 mmol, 5 eq) 및 물 1.26 ㎖(1.4 mmol, 7 eq)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 7시간 동안 진탕시킨 후, 반응 용액을 배수하고 수지를 THF 2 ㎖씩으로 3회 및 DMF 2 ㎖씩으로 2회 헹구었다. 표제 수지를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



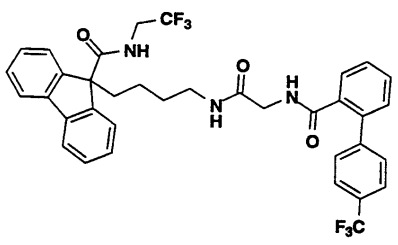
D.

DMF로 팽윤된 C 부분의 수지에 DMF 1.5 ㎖ 중 N-히드록시-벤조트리아졸 135 ㎎(1 mmol, 5 eq) 및 FMOC-글리신 293 ㎎(1 mmol, 5 eq)의 용액 및 CH_2Cl_2 중 디이소프로필카르보디이미드 126 ㎎(1 mmol, 5 eq)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 진탕시킨 후, 반응 용액을 배수하고 수지를 동일한 조건 하에서 3시간 동안 재처리하였다. 반응 용액을 배수하고 수지를 DMF 2 ㎖, CH_2Cl_2 2 ㎖씩으로 2회 및 DMF 2 ㎖씩으로 2회 헹구었다. 이어서 DMF 중 30 % 피페리딘 3 ㎖로 수지를 처리하였다. 실온에서 30분 동안 진탕시킨 후, 반응 용액을 배수하고 DMF 중 30 % 피페리딘 3 ㎖로 수지를 다시 처리하였다. 반응 용액을 배수한 후, DMF 2 ㎖씩으로 3회 표제 수지를 헹구었다. 표제 수지를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



E.

DMF로 팽윤된 D 부분의 수지에 DMF 1 ㎖ 중 N-히드록시-벤조트리아졸 135 ㎎(1 mmol, 5 eq), DMF 1 ㎖ 중 4'-(트리플루오로메틸)-2-비페닐카르복실산 266 ㎎(1 mmol, 5 eq) 및 CH_2Cl_2 0.5 ㎖ 중 디이소프로필카르보디이미드 126 ㎎(1 mmol, 5 eq)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 72시간 동안 진탕시킨 후, 반응 용액을 배수하고 표제 수지를 DMF 2 ㎖로 1회 및 CH_2Cl_2 2 ㎖씩으로 4회 헹구었다. 표제 수지를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



F.

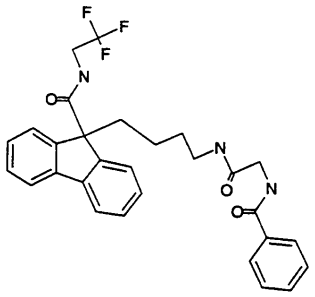
E 부분의 수지를 100 % 트리플루오로아세트산 2 ㎖로 처리하고 1시간 동안 진탕하였다. 분할 용액을 수집하고, 수지를 CH_2Cl_2 1 ㎖씩으로 2회 헹구고 한데 합한 분할 용액 및 헹굼액을 실온에서 스피드 박 상에서 농축하였다. 18시간 후, 시료를 CH_2Cl_2 4 ㎖에서 재구성하고 스피드 박 상에서 재농축하였다. 18시간 후, 시료를 CH_2Cl_2 4 ㎖에서 다시 재구성하고 HPLC 및 MS 분석을 위하여 분취량을 꺼내었다. 스피드 박 상에서 튜브를 다시 농축한 후, 냉동 건조기 상에서 고진공(1 ㎜Hg)에 14시간 동안 노출시켜 표제 화합물 110 ㎎(출발 알데히드 수지를 기준으로 한 수율 82 %)을 투명 황색 오일로서 얻었다.

HPLC: 체류 시간: 7.7분; 순도 86 %. HPLC 조건: YMC S3 ODS 4.6 x 50 ㎜

급속 분해 칼럼; 8분에 걸친 20 % B 내지 100 % B 및 2분 동안 100 % B에 유지되는 선형 기울기 용출(방법 명칭: SMET2); 유동 속도 2.5 ㎖/분; 215 ㎚에서 검출; 용매 A: 0.2 % H_3PO_4와 함께 90 % H_2O/10 % MeOH; 용매 B: 0.2 % H_3PO_4와 함께 90 % MeOH/10 % H_2O.

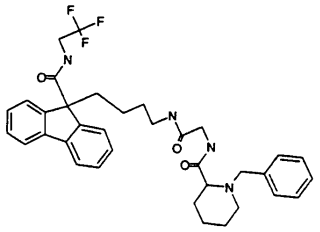
MS (전자분무, 양이온): m/z 668 (M+H).

<실시예 629>



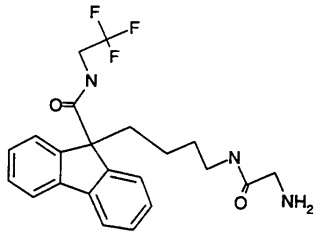
MS: m/z 524 (M+H)

<실시예 630>



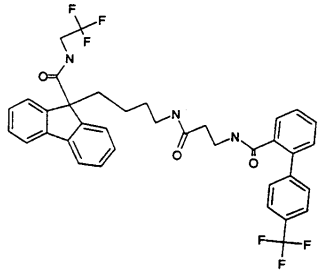
MS: m/z 621 (M+H)

<실시예 631>



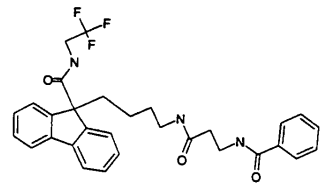
MS: m/z 420 (M+H)

<실시예 632>



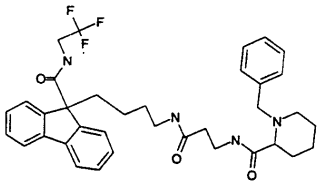
MS: m/z 682 (M+H)

<실시예 633>



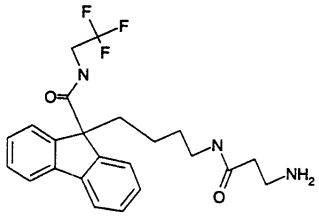
MS: m/z 538 (M+H)

<실시예 634>



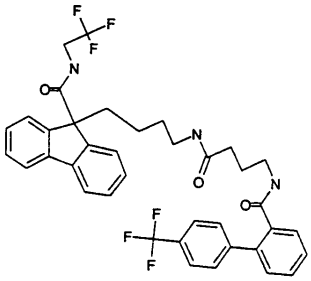
MS: m/z 635 (M+H)

<실시예 635>



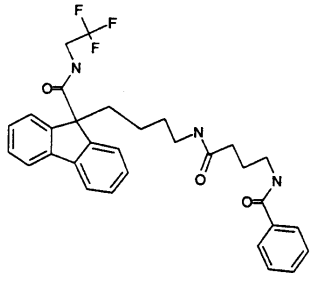
MS: m/z 434 (M+H)

<실시예 636>



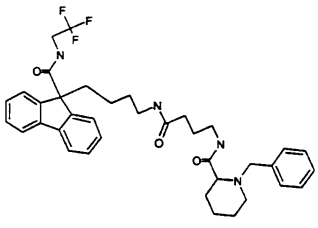
MS: m/z 696 (M+H)

<실시예 637>



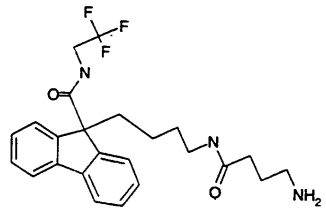
MS: m/z 552 (M+H)

<실시예 638>



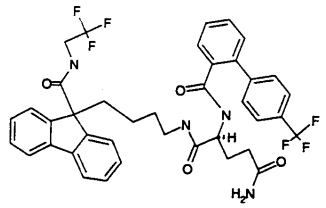
MS: m/z 649 (M+H)

<실시예 639>



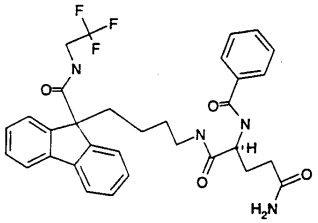
MS: m/z 448 (M+H)

<실시예 640>



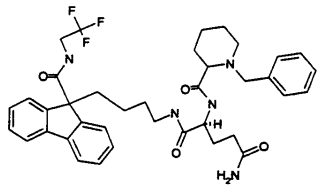
MS: m/z 739 (M+H)

<실시예 641>



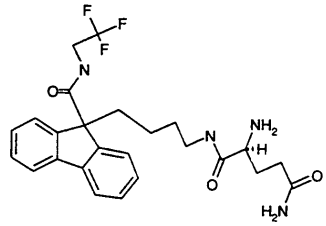
MS: m/z 595 (M+H)

<실시예 642>



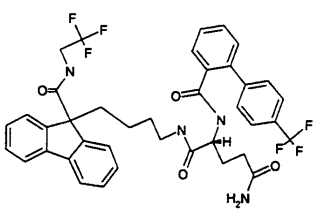
MS: m/z 692 (M+H)

<실시예 643>



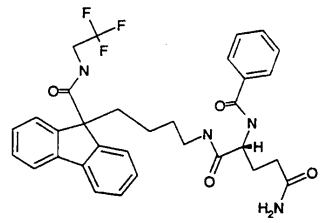
MS: m/z 491 (M+H)

<실시예 644>



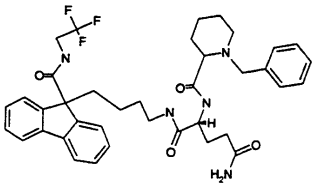
MS: m/z 739 (M+H)

<실시예 645>



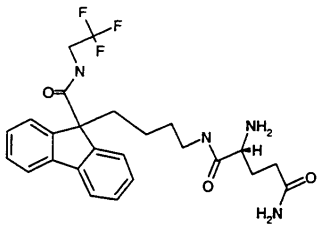
MS: m/z 595 (M+H)

<실시예 646>



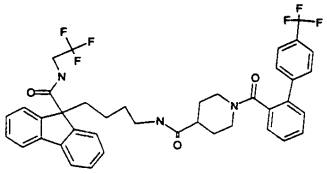
MS: m/z 692 (M+H)

<실시예 647>



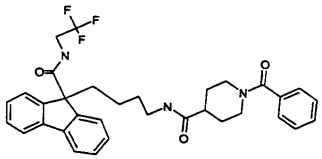
MS: m/z 491 (M+H)

<실시예 648>



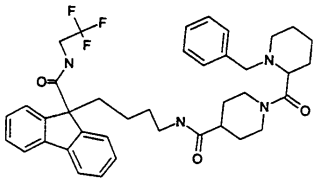
MS: m/z 722 (M+H)

<실시예 649>



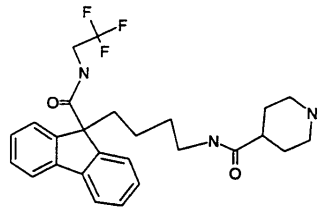
MS: m/z 578 (M+H)

<실시예 650>



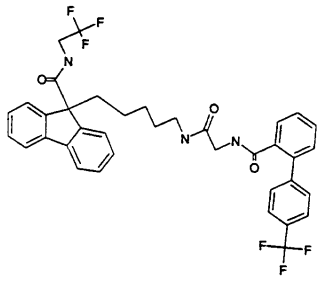
MS: m/z 675 (M+H)

<실시예 651>



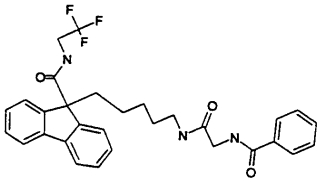
MS: m/z 474 (M+H)

<실시예 652>



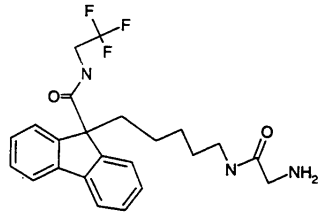
MS: m/z 682 (M+H)

<실시예 653>



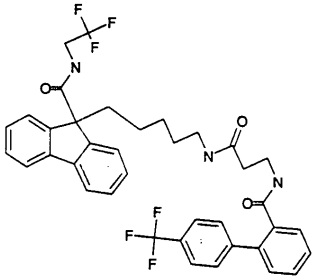
MS: m/z 538 (M+H)

<실시예 654>



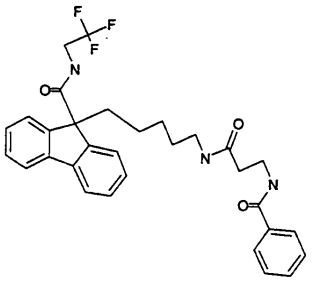
MS: m/z 434 (M+H)

<실시예 655>



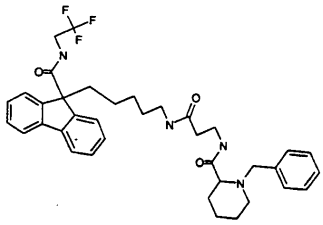
MS: m/z 696 (M+H)

<실시예 656>



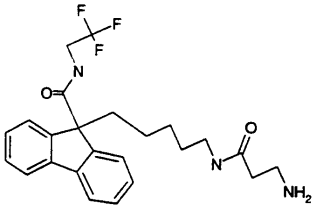
MS: m/z 552 (M+H)

<실시예 657>



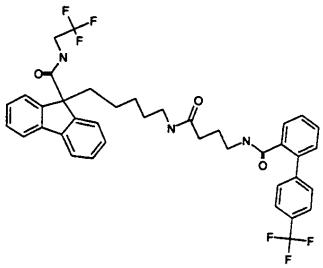
MS: m/z 649 (M+H)

<실시예 658>



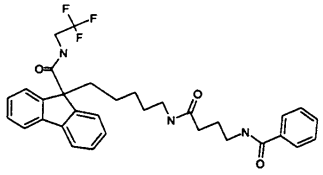
MS: m/z 448 (M+H)

<실시예 659>



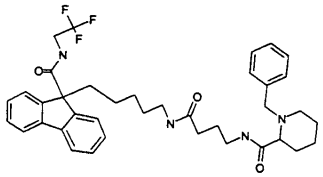
MS: m/z 710 (M+H)

<실시예 660>



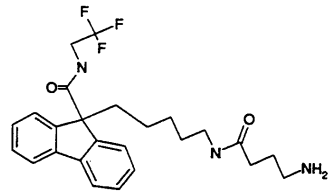
MS: m/z 566 (M+H)

<실시예 661>



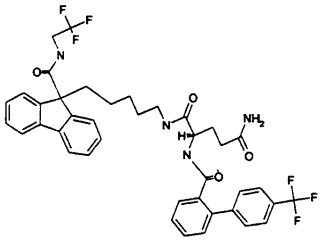
MS: m/z 663 (M+H)

<실시예 662>



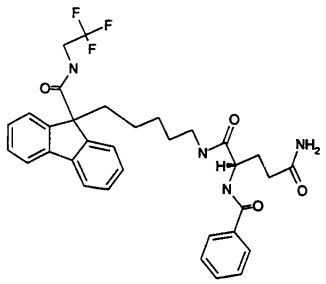
MS: m/z 462 (M+H)

<실시예 663>



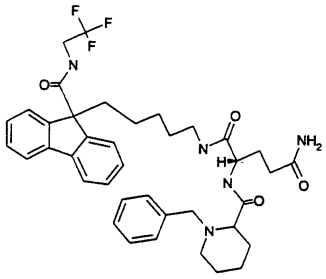
MS: m/z 753 (M+H)

<실시예 664>



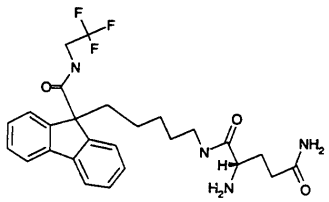
MS: m/z 609 (M+H)

<실시예 665>



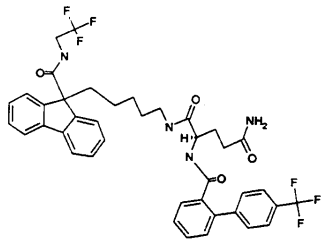
MS: m/z 706 (M+H)

<실시예 666>



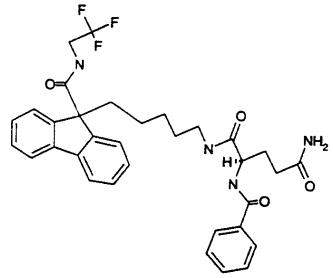
MS: m/z 505 (M+H)

<실시예 667>



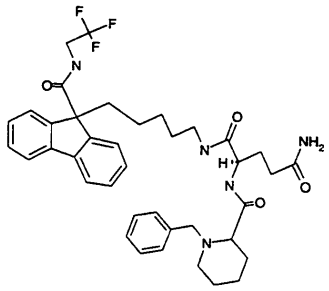
MS: m/z 753 (M+H)

<실시예 668>



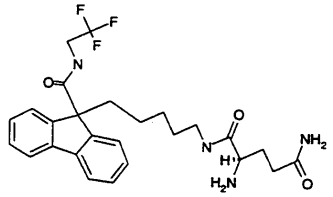
MS: m/z 609 (M+H)

<실시예 669>



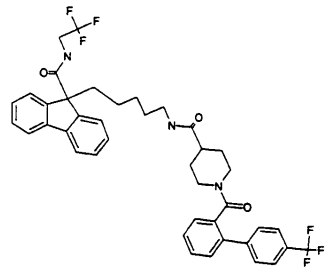
MS: m/z 706 (M+H)

<실시예 670>



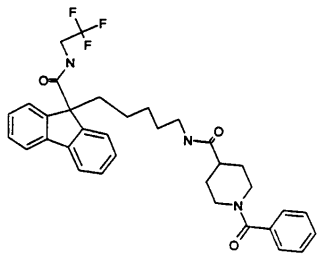
MS: m/z 505 (M+H)

<실시예 671>



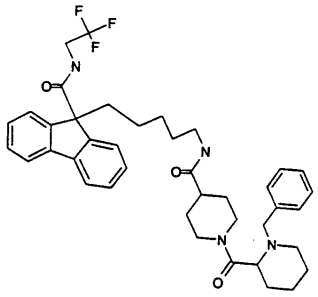
MS: m/z 736 (M+H)

<실시예 672>



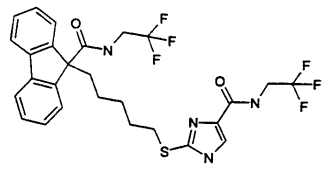
MS: m/z 592 (M+H)

<실시예 673>



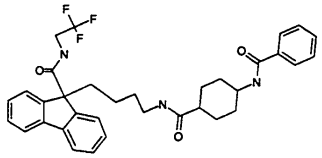
MS: m/z 689 (M+H)

<실시예 674>



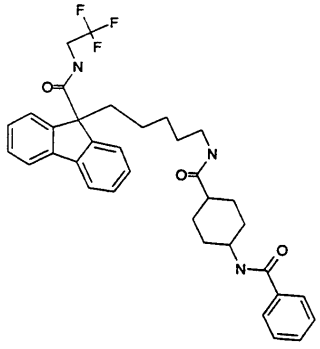
MS: m/z 585 (M+H)

<실시예 675>



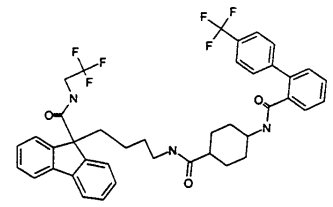
MS: m/z 592 (M+H)

<실시예 676>



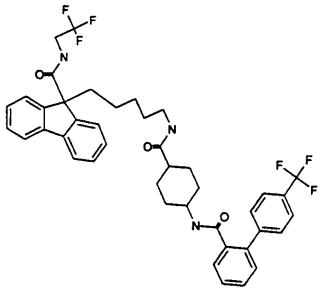
MS: m/z 606 (M+H)

<실시예 677>



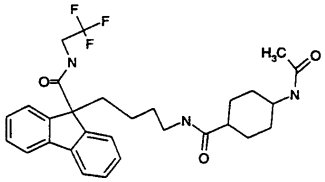
MS: m/z 736 (M+H)

<실시예 678>



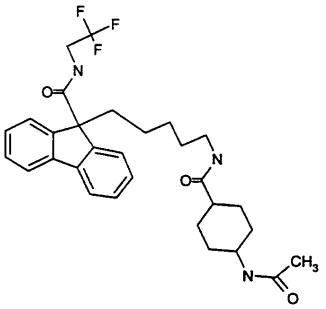
MS: m/z 750 (M+H)

<실시예 679>



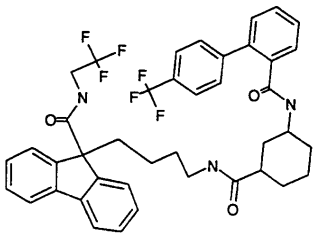
MS: m/z 530 (M+H)

<실시예 680>



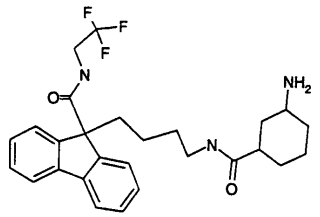
MS: m/z 544 (M+H)

<실시예 681>



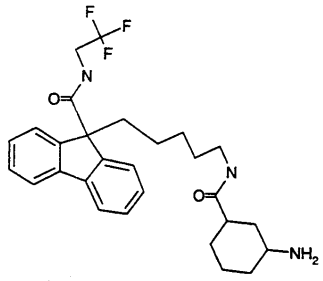
MS: m/z 736 (M+H)

<실시예 682>



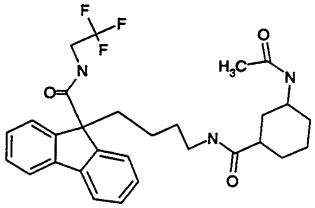
MS: m/z 488 (M+H)

<실시예 683>



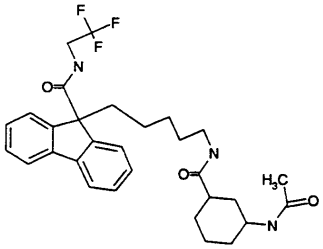
MS: m/z 502 (M+H)

<실시예 684>



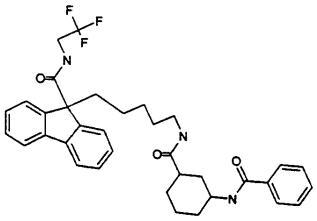
MS: m/z 530 (M+H)

<실시예 685>



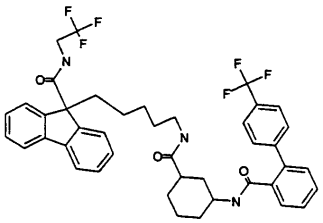
MS: m/z 544 (M+H)

<실시예 686>



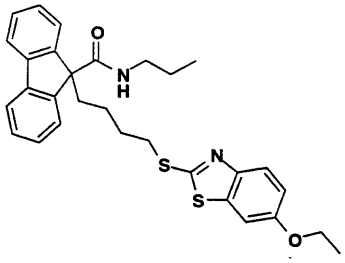
MS: m/z 606 (M+H)

<실시예 687>

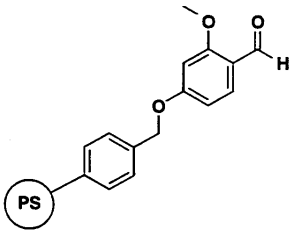


MS: m/z 750 (M+H)

<실시예 688>



9-[4-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드



A.

PS = 1 % 디비닐벤젠 가교결합된 폴리스티렌 수지, 100-200 메쉬

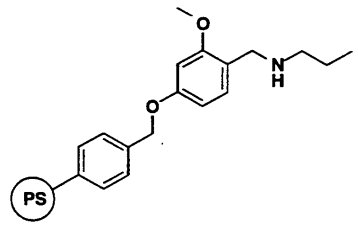
디메틸포름아미드(DMF) 30 ㎖ 중 수소화나트륨(60 % 광유 분산액) 4.8 g(120 mmol, 10 eq)의 자기적으로 교반된 현탁액에 DMF 50 ㎖ 중 4-히드록시-2-메톡시벤즈알데히드 18.2 g(120 mmol, 10 eq)의 용액을 0 ℃에서 75분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 75분 동안 추가로 교반시켰다. 교반 막대를 제거하고 메리필드 수지[로딩 1.2 mmol/g(Advanced Chemtech)] 10 g(12 mmol, 1 eq)을 첨가하였다. 볼텍스 믹서기 상에 탑재한 가열 맨틀 내에 플라스크를 놓고 26시간 동안 볼텍싱시키면서 70 ℃(내부 온도)에서 가열하였다. 반응 용기의 내용물을 소결된 유리 프릿을 포함하는 대형 필터 깔때기(다공성 C)로 옮기고 DMF 100 ㎖씩으로 3회, 1:1 DMF:물 100 ㎖씩으로 3회, 물 100 ㎖씩으로 2회 및 MeOH 100 ㎖씩으로 5회 순차적으로 헹구었다. 수지를 72시간 동안 고진공(0.1 ㎜Hg) 하에서 건조하여 표제 화합물 11.16 g (기대된 중량의 98 %)을 점착성 부자유 유동 황갈색 수지로서 얻었다. 수지를 겔-상 ^{13}C-NMR 및 원소 분석(염소 및 산소)에 의하여 특성화하였다.

원소 분석:

염소: 100 % 로딩에 대한 Cl 기대치 0 %; 실측치 0.21 %. 수지의 출발 Cl 함량은 4.26 %.

잔여 Cl은 95 % 수지 로딩과 일치함.

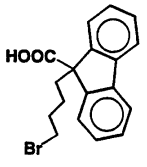
산소: 100 % 로딩에 대한 기대치 5.76 %; 실측치 6.21 %.



B.

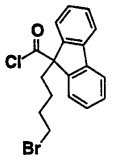
폴리에틸렌 프릿 및 루어 콕 마개가 장착된 25 ㎖ 배라이언 폴리프로필렌 튜브에 A 부분의 수지 500 ㎎을 첨가하였다. 튜브를 19 ㎜ 알드리치 수바 셉타로 밀폐하고 수지를 건조 DMF 5 ㎖에서 팽윤시키고 1분 동안 볼텍싱시켜 혼합하고 용기를 불활성 분위기 하에 유지하기 위하여 진공 및 N_2 기압을 사용하여 DMF를 제거하였다. 트리메틸 오르토포르메이트 1 ㎖에 이어 DMF 3.2 ㎖ 및 n-프로필아민 0.8 ㎖(10.0 mmol, 18 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 볼텍싱시켰다. 질소 기압 및 진공으로 반응 용액을 제거한 후, DMF 1 g(4.7 mmol, 8 eq) 중 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 200 ㎎/㎖ 용액 5 ㎖ 및 아세트산 100 ㎕를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 볼텍싱하였다. 반응 용액을 제거하고 테소 형성된 표제 수지를 DMF 5 ㎖씩으로 4회, 1:1 DMF:물 5 ㎖씩으로 2회, 물 5 ㎖로 1회, DMF 5

㎖씩으로 3회 및 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 5 ㎖씩으로 4회 헹구었다. 질소 기압 및 진공을 사용하며 셉타가 달린 튜브 내에서 건조 CH_2Cl_2로 최종 CH_2Cl_2 헹굼을 하여 용매를 여과하여 제거하고 반응 용기를 불활성 분위기 하에 유지시켰다. 표제 수지를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



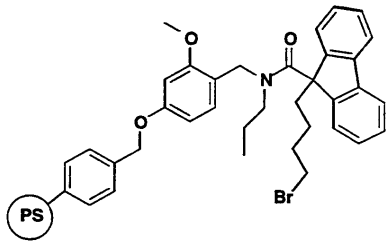
C.

실시예 273A(1)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.



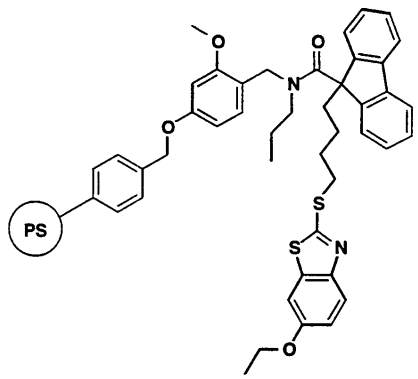
D.

CH_2Cl_2 15 ㎖ 중 9-(4-브로모부틸)-9H-플루오렌카르복실산(C 부분) 3.45 g(10 mmol, 1 eq)에 DMF 100 ㎕를 첨가하였다. 얻어진 용액을 0 ℃로 냉각하고 CH_2Cl_2 중 2.0 M 염화옥살릴 용액 7.5 ㎖(15 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 버블링된 반응 혼합물을 0 ℃에서 15분 동안 교반시킨 후, 실온으로 가온시켰다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축하여 표제 조 산 클로라이드를 황귤색 고상물/오일 혼합물로서 얻었고, 이를 CH_2Cl_2에 용해시켜 정제하지 않고 사용하였다.



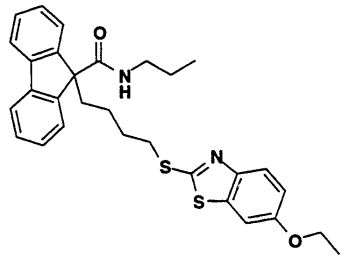
E.

폴리프로필렌 튜브 내의 B 부분의 수지에 디이소프로필에틸 아민(5.7 mmol, 10 eq) 1 ㎖ 및 CH_2Cl_2 1 ㎖를 첨가하고 얻어진 혼합물을 2분 동안 혼합하였다. 튜브를 얼음조 내에서 0 ℃로 냉각하고 CH_2Cl_2 중 D 부분의 산 클로라이드 용액 4 ㎖(2.2 mmol, 4 eq)를 첨가하였다. 얻어진 오렌지색 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 볼텍싱시켜 혼합한 후, CH_2Cl_2 5 ㎖씩으로 4회 헹구어서 표제 수지를 얻었고, 이를 특성화하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.



F.

밀폐된 폴리프로필렌 튜브 내의 E 부분의 수지를 건조 DMF 5 ㎖에서 팽윤시키고 2분 동안 볼텍싱시켰다. N_2 및 진공으로 용매를 제거하고 DMF 4 ㎖ 중 6-에톡시-2-메르캅토벤조티아졸(Aldrich) 1.16 g(5.5 mmol, 10 eq)의 용액을 수지에 첨가한 후 THF 중 소듐 비스트리메틸실릴아미드 1.0 M 용액 5 ㎖(5 mmol, 9 eq)를 첨가하였다. 볼텍싱을 시작하고 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 혼합하였다. 반응 용액을 여과하여 제거하고 표제 수지를 DMF 5 ㎖씩으로 4회, 1:1 DMF:물 5 ㎖씩으로 2회, 물 5 ㎖로 1회, DMF 5 ㎖씩으로 3회 및 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 5 ㎖씩으로 4회 헹구었다.



G.

F 부분의 수지를 100 % 트리플루오로아세트산 5 ㎖로 처리하고 90분 동안 볼텍싱하였다. 반응 용액을 모으고, 수지를 CH_2Cl_2 1 ㎖씩으로 3회 헹구고 한데 합한 반응 용액 및 헹굼액을 농축하였다. 3개의 유사한 반응물로부터의 생성물을 CH_2Cl_2 15 ㎖에 각각 재용해시키고 수집하고 재농축하여 회백색 고상물 393 ㎎(46 % 조 형태)을 얻었다. MeOH로부터 재결정화시켜 표제 화합물 339 ㎎(40 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

융점 112-113.5 ℃

TLC (실리카 겔, CH_2Cl_2 중 5 % MeOH, UV 및 I_2)

R_f = 0.75;

IR(KBr): 3343, 2924, 1653, 1522, 1449, 1225, 739 cm^{-1};

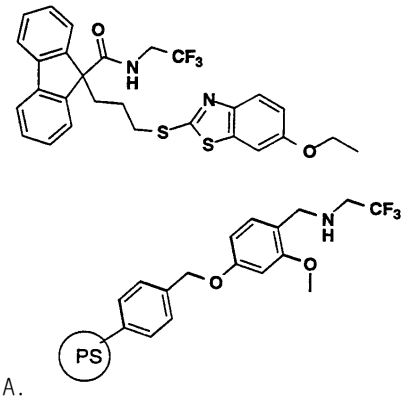
MS (전자분무, 양이온): m/z 517 (M+H);

$C_{30}H_{32}N_2O_2S_2$에 대한 원소 분석

이론치: C, 69.73; H, 6.24; N, 5.42; S, 12.41.

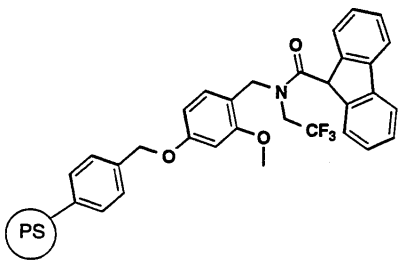
실측치: C, 69.48; H, 6.22; N, 5.39; S, 12.25.

<실시예 689>



A.

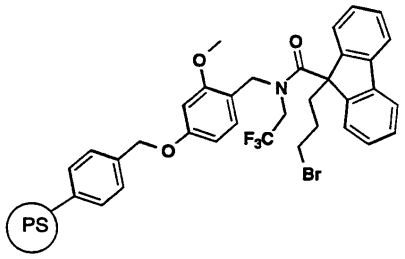
실시예 688A의 수지 250 ㎎(0.3 mmol)을 디메틸포름아미드(DMF) 3.0 ㎖에서 팽윤시켰다. 용매를 배수하고 트리플루오로에틸아민 406 ㎎(3.0 mmol, 10 eq), 디이소프로필에틸아민 261 ㎕(1.5 mmol, 5 eq), 트리메틸오르토포르메이트 0.5 ㎖ 및 DMF 1.8 ㎖를 첨가하였다. 반응 혼합물을 볼텍스 믹서기 상에서 3.5시간 동안 진탕하였다. 반응 용액을 배수하고 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(500 ㎎) 200 ㎎/㎖ 용액 2.5 ㎖ 및 아세트산 100 ㎕를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 진탕시켰다. 수지를 DMF, 1:1 DMF:H_2O, H_2O, DMF 각각 3 ㎖씩으로 3회, CH_2Cl_2 및 CH_3OH 각각 3 ㎖씩으로 5회 헹구었다. 수지를 진공 하에서 건조하여 표제 화합물 262 ㎎을 백색 수지로서 얻었다.



B.

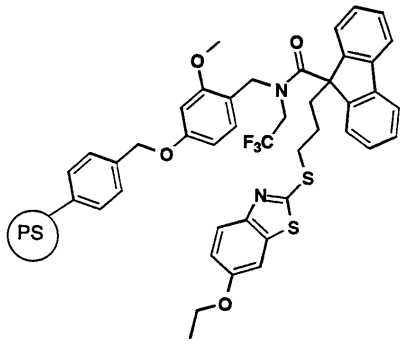
A 부분의 수지 262 ㎎(0.3 mmol)을 염화메틸렌 3.0 ㎖에서 팽윤시켰다. DMF 1.0 ㎖ 및 염화메틸렌 2.0 ㎖ 중 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 204 ㎎(1.5 mmol, 5 eq) 및 9-플루오렌카르복실산 315 ㎎(1.5 mol, 5 eq)의 용액을 디이소프로필카르보디이미드 235 ㎕(1.5 mmol, 5 eq)로 처리하였다. 수지를 배수하고, 시약 용액을 첨가하고 혼합물을 17시간 동안 진탕하였다. 반응 용액을 배수하고, DMF, 1:1 DMF:H_2O, H_2O,

DMF 각각 3 ㎖씩으로 3회에 이어 CH_2Cl_2 및 CH_3OH 각각 3 ㎖씩으로 5회 헹구었다. 수지를 진공 하에서 건조하여 표제 화합물 356 ㎎을 황색 수지로서 얻었다.



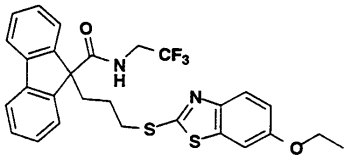
C.

B 부분의 수지 323 ㎎(0.27 mmol)을 DMF(new Sure-Seal) 3.0 ㎖에서 팽윤시킨 후, 아르곤 분위기 하에서 배수하였다. DMF 2.5 ㎖를 첨가하고 테트라히드로푸란(THF) 중 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 1.0 M 용액 324 ㎕(3.2 mmol, 1.2 eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에서 2시간 동안 진탕하였다. 반응 용액을 배수하고 아르곤 분위기를 유지하며 수지를 DMF 3 ㎖씩으로 6회 헹구었다. 수지를 DMF 2.5 ㎖에 현탁시키고 1,3 디브로모프로판 137 ㎕(1.35 mmol, 5 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 진탕하였다. 반응 용액을 배수하고 수지를 DMF, 1:1 DMF:H_2O, H_2O 각 3 ㎖씩으로 3회에 이어 DMF 3 ㎖씩으로 4회 헹구어서 표제 수지를 얻었고, 이를 다음 단계에서 사용하였다.



D.

C 부분의 수지(0.27 mmol)를 DMF 3.0 ㎖에서 팽윤시켰다. 용매를 배수하고 DMF 3.0 ㎖ 중 6-에톡시-2-메르캅토벤조티아졸 570 ㎎(2.7 mmol, 10 eq)의 용액을 첨가한 후, THF 중 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 1.0 M 용액 2.7 ㎖(2.7 mmol, 10 eq)를 적가하였다. 첨가를 완결한 후, 혼합물을 14시간 동안 진탕하였다. 수지를 DMF, 1:1 DMF:H_2O, H_2O, DMF 각 3 ㎖씩으로 3회에 이어 CH_2Cl_2 3 ㎖씩으로 8회 헹구어서 표제 수지를 얻었고, 이를 다음 단계에서 사용하였다.



E.

D 부분의 수지(0.27 mmol)를 트리플루오로아세트산 3.0 ㎖로 90분 동안 처리한 후, 염화메틸렌으로 헹구고 용액을 농축하여 갈색 고상물 86 ㎎(58 %)을 얻었다. 이 고상물을 동일한 방법으로 제조된 또 하나의 생성물 회분과 합하고 염화메틸렌 중 25 % 헥산에 이어 100 % 염화메틸렌으로 충전하고 로딩하고 용출하며 실리카 겔 50 g 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 100 % 염화메틸렌 부분을 농축하여 표제 화합물 198 ㎎을 회백색 발포체로서 얻었다.

TLC 실리카 겔 (9:1 염화메틸렌/헥산, UV에 의해 가시화) R_f = 0.25.

HPLC 순도 = 97 %. 체류 시간 = 9.0분.

칼럼: 조르박스(Zorbax) SB-C18 급속 분해 4.6 x 75 ㎜.

용매 A: 10 % 메탄올:90 % 물:0.2 % H_3PO_4.

용매 B: 90 % 메탄올:10 % 물:0.2 % H_3PO_4.

용출: 8분에 걸친 20 내지 80 % B로부터의 선형 기울기 용출에 이어 2분에 걸친 100 % B 이소크래틱 용출 (손쉬운 방법 2-SMET2).

MS (ESI, + 이온): m/z 543 (M+H).

IR (KBr) 2930, 1684, 1601, 1512, 1449, 1273, 1223, 1163, 1038, 997, 745 cm^{-1}.

$C_{28}H_{25}N_2O_2S_2F_3$에 대한 원소 분석

이론치: C, 61.98; H, 4.64; N, 5.16; S, 11.82; F, 10.50.

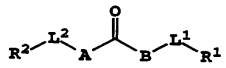
실측치: C, 61.90; H, 4.72; N, 5.06; S, 12.09; F, 10.23.

(57) 청구의 범위

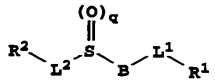
청구항 1

하기 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물, 이들의 제약학상 허용되는 염, 및 N-옥사이드.

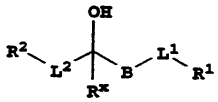
<화학식 I>



<화학식 IA>



<화학식 IB>



상기 식 중,

q는 0, 1 또는 20이고,

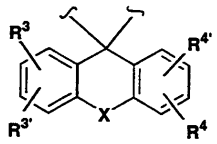
A는 (1) 결합;

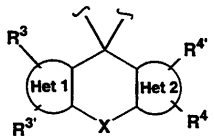
(2) -O-; 또는



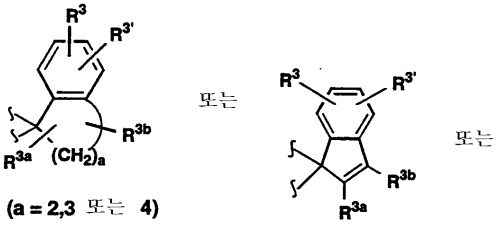
(3) [여기서, R^5는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 R^5는 R^2와 함께 고리 내에 4 내지 8개의 구성원소를 함유하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성함]이고;

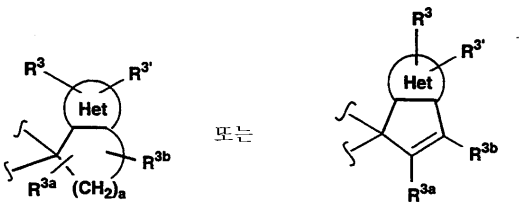
B는 하기 화학식의 플루오레닐형 기이거나, 또는





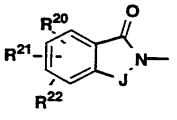
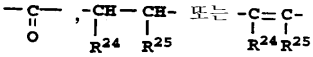
B는 하기 화학식의 인데닐형 기이고;





R^x는 H, 알킬 또는 아릴이고;

R^1은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, (알킬 또는 아릴)$_3$Si(여기서, 각 알킬 또는 아릴기는 독립적임), 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 알킬아미노, 치환 아릴알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴아미노, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴옥시, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노, 아릴티오, 아릴술피닐, 아릴술포닐, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 시클로헤테로알킬, 헤테로아릴티오, 헤테로아릴술피닐, 헤테로아릴술포닐, -PO(R^{13})(R^{14})(여기서, R^{13} 및 R^{14}는 독립적으로 알킬, 아릴, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알콕시, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 시클로헤테로알콕시 또는 시클로헤테로알킬알콕시임); 아미노카르보닐(여기서, 아미노는 1 또는 2개의 아릴, 알킬 또는 헤테로아릴기로 임의로 치환될 수 있음); 시아노, 1,1-(알콕실 또는 아릴옥시)$_2$알킬(여기서, 2개의 아릴 또는 알킬 치환기는 독립적으로 정의되거나 또는 서로 결합하여 제2 위치에서 L^1 (또는 R^2인 경우 L^2)에 결합된 고리를 형성할 수 있음); 제4 위치에서 L^1 (또는 R^2인 경우 L^2)에 결합된 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란이고;

R^1기는 R^3 또는 R^1기 또는 알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알콕시카르보닐아미노, 아릴옥시카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시카르보닐아미노, 우레이도(여기서, 우레이도 질소들은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의로 치환될 수 있음), 헤테로시클릴카르보닐아미노(여기서, 헤테로 고리는 질소 또는 탄소 원자를 거쳐 카르보닐기에 결합됨), 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노,  [여기서, J는 CHR^{23},  (여기서, R^{23}, R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬임)이고; R^{20}, R^{21}, R^{22}는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 아릴알킬, 알킬메르캅토, 아릴메르캅토, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록시 또는 할로알킬임]일 수 있는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있고; 이 치환기들은 R^1에 직접 결합되거나 또는 개방 위치에서 알킬렌을 거쳐 결합될 수도 있고;

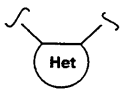
R^2는 독립적으로 R^1에 대해 기재된 기, H, 폴리할로알킬, 또는 시클로헤테로알킬일 수 있고, R^3에 대해 정의된 기 또는 R^1에 대해 정의된 치환기 중 1 내지 4개로 임의로 치환될 수 있고;

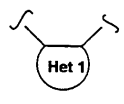
L^1은 결합쇄 내에 1 또는 2개의 알켄, 1 또는 2개의 알킨, 산소, 아미노기, 옥소기를 함유할 수 있고, 1 내지 5개의 알킬 또는 할로기로 치환될 수 있는, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌을 포함하는 직쇄에 1 내지 10개의 탄소를 함유하는 결합기이고;

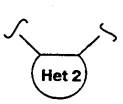
L^2는 L^1과 동일하거나 상이할 수 있으며, 독립적으로 상기 기재된 L^1기 또는 단일 결합일 수 있고;

R^3, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{4'}$는 동일하거나 상이할 수 있고, H, 할로겐, CF_3, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬, 아릴, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알키닐옥시, 알카노일, 니트로, 아미노, 티올, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 시아노, Ar-, Ar-알킬, ArO, Ar-아미노, Ar-티오, Ar-술피닐, Ar-술포닐, Ar-카르보닐, Ar-카르보닐옥시 또는 Ar-카르보닐아미노(여기서, Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이고, Ar은 Ar에 융합된 1, 2 또는 3개의 추가 고리를 임의로 포함할 수 있음)로부터 독립적으로 선택되고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 히드록시, 니트로, 아미노 또는 티오를 제외한 R^3기일 수 있고;



,


및


는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 고리 내에 N, S 또는 O인 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리를 나타내고; N-옥사이드를 포함하고;

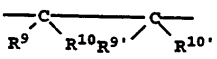
X는 결합이거나, 또는 하기 기

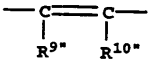
(1) 

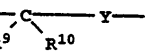
(2)

(3) 

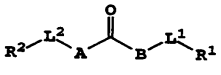
(4) 

(5) 

(6) 

(7) 

[여기서, Y는 O, N-R^6 또는 S이고; n'는 0, 1 또는 2이고; R^6은 H, 저급 알킬, 아릴, -C(O)-R^{11} 또는 -C(O)-(O)-R^{11}이고; R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하며 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 할로겐, -O-R^{12}이거나, 또는 R^7 및 R^8은 함께 산소가 되어 케톤을 형성할 수 있고; R^9, R^{10}, $R^{9'}$ 및 $R^{10'}$는 동일하거나 상이하며 독립적으로 H, 저급 알킬, 아릴 또는 -O-R^{11}이고; $R^{9'}$ 및 $R^{10'}$는 동일하거나 상이하며 독립적으로 H, 저급 알킬, 아릴, 할로겐 또는 -O-R^{11}이고; R^{11}은 알킬 또는 아릴이고; R^{12}는 H, 알킬 또는 아릴임] 중 하나이고;

단, 화학식  의 화합물에서

(a) R^1이 비치환 알킬 또는 비치환 아릴알킬이면, L^1은 아미노를 함유할 수 없고;

(b) R^1이 알킬이면, L^1은 인접 위치에 (아미도기를 형성하는) 아미노 및 옥소를 함유할 수 없고;

(c) R^2L^2A-가 H_2N-이면, R^1L^1은 아미노를 함유할 수 없고;

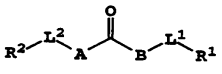
(d) R^1이 시아노이면, L^1은 2개보다 많은 탄소를 포함하여야 하고;

(e) R^1L^1은 3개 이상의 탄소를 함유해야 하고;

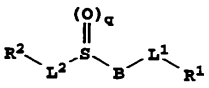
화학식 I, IA 및 IB의 화합물에 있어서, R^1 또는 R^2가 시클로헤테로알킬일 경우, R^1 또는 R^2는 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐, 1-아제티디닐 또는 1-(2-옥소-피롤리디닐)은 제외하며,

황 함유 화합물 및 알콜에 있어서 R^2L^2는 $S=(O)_q$ 또는 $CR^x(OH)$에 직접 결합된 O 또는 N 원자를 포함할 수 없고, 화학식 IA의 화합물에 있어서 R^2L^2는 H일 수 없다.

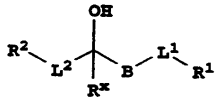
청구항 2

제1항에 있어서, 화학식  로 표시되는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식  로 표시되는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식  로 표시되는 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, A가 결합인 화합물.

청구항 6

제2항에 있어서, A가 -O-인 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서, A가  인 화합물.

청구항 8

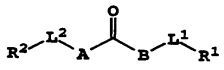
제1항에 있어서, B가 플루오레닐형 기인 화합물.

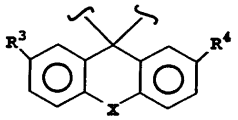
청구항 9

제1항에 있어서, B가 인데닐형 기인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 화합물.





상기 식 중, B는 이고;

A는 NH이고;

X는 결합, 산소 또는 황이고;

R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하며 H 또는 F이고;

R^1은 각각 임의로 치환되는 아릴, 페닐, 헤테로아릴, 이미다졸릴, 피리딜, 시클로헥실, $PO(R^{13})(R^{14})$, 헤테로아릴티오, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 벤즈티아졸-2-티오, 이미다졸-2-티오, 알킬, 알케닐 또는 1,3-디옥산-2-일이고;

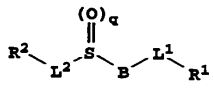
R^2는 각각 임의로 치환되는 알킬, 폴리플루오로알킬, 알케닐, 아릴, 페닐, 헤테로아릴, 이미다졸릴 또는 피리딜이고;

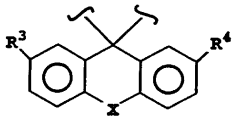
L^1은 직쇄에 1 내지 5개의 원자를 함유하는 사슬이고;

L^2는 결합 또는 저급 알킬렌이다.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 화합물.





상기 식 중, B는 이고;

X는 결합, 산소 또는 황이고;

R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하며 H 또는 F이고;

R^1은 각각 임의로 치환되는 아릴, 페닐, 헤테로아릴, 이미다졸릴, 피리딜, 시클로헥실, $PO(R^{13})(R^{14})$, 헤테로아릴티오, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 벤즈티아졸-2-티오, 이미다졸-2-티오, 알킬, 알케닐 또는 1,3-디옥산-2-일이고;

R^2는 각각 임의로 치환되는 알킬, 폴리플루오로알킬, 알케닐, 아릴, 페닐, 헤테로아릴, 이미다졸릴 또는 피리딜이고;

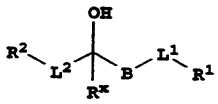
L^1은 직쇄에 1 내지 5개의 원자를 함유하는 사슬이고;

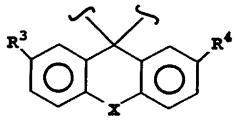
L^2는 결합 또는 저급 알킬렌이고;

q는 0, 1 또는 2이다.

청구항 12

제1항에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 화합물.





상기 식 중, B는 이고;

X는 결합, 산소 또는 황이고;

R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하며 H 또는 F이고;

R^1은 각각 임의로 치환되는 아릴, 페닐, 헤테로아릴, 이미다졸릴, 피리딜, 시클로헥실, $PO(R^{13})(R^{14})$, 헤테로아릴티오, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 벤즈티아졸-2-티오, 이미다졸-2-티오, 알킬, 알케닐 또는 1,3-디옥산-2-일이고;

R^2는 각각 임의로 치환되는 알킬, 폴리플루오로알킬, 알케닐, 아릴, 페닐, 헤테로아릴, 이미다졸릴 또는 피리딜이고;

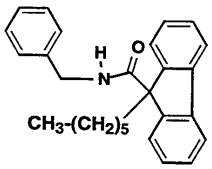
L^1은 직쇄에 1 내지 5개의 원자를 함유하는 사슬이고;

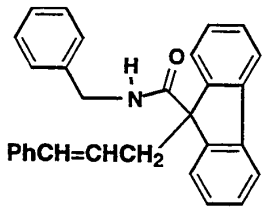
L^2는 결합 또는 저급 알킬렌이고;

R^x는 H이다.

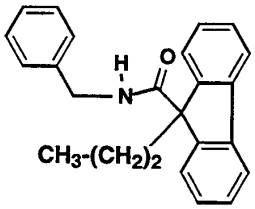
청구항 13

제1항에 있어서, N-(페닐메틸)-9-(3-페닐프로필)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

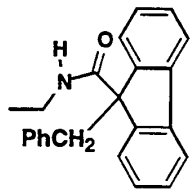


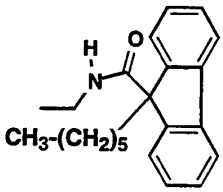


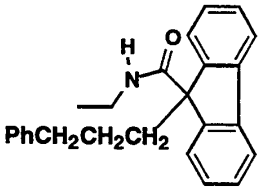
트랜스

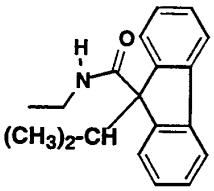


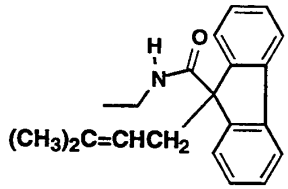
(E)-N-에틸-9-(3-페닐-2-프로페닐)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;





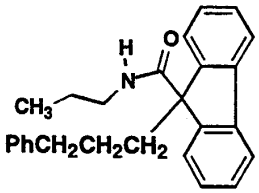


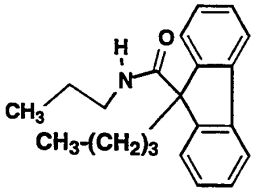


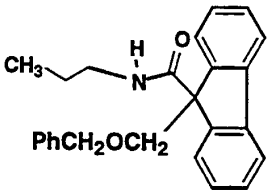


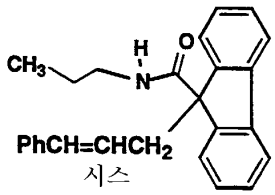
9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

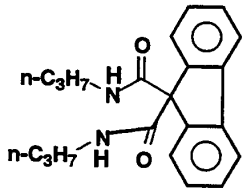
(E)-9-(3-페닐-2-프로페닐)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

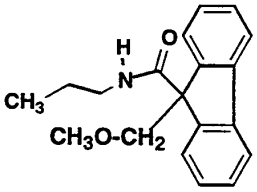

H
O
N
CH3
PhCH2CH2CH2

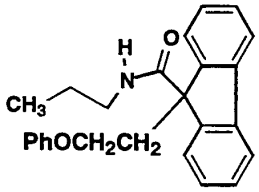

H
O
N
CH3
CH3-(CH2)3

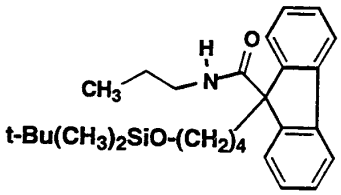

H
O
N
CH3
PhCH2OCH2

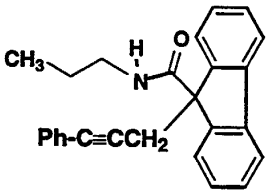

CH3
H
N
O
PhCH=CHCH2
시스

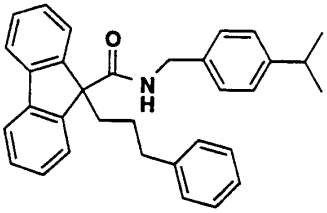

n-C3H7
H
N
O
n-C3H7
N
H
O

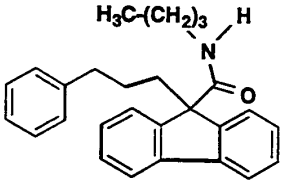

H
N
O
CH3
CH3O-CH2

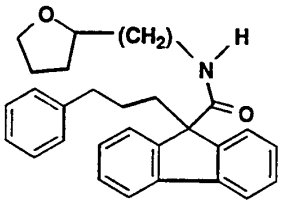

H
N
O
CH3
PhOCH2CH2

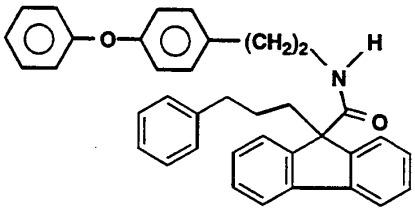

H
N
O
CH3
t-Bu(CH3)2SiO-(CH2)4

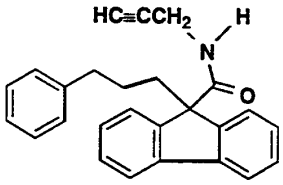

CH3
H
N
O
Ph-C≡CCH2

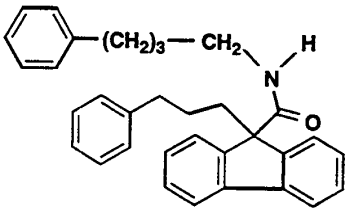


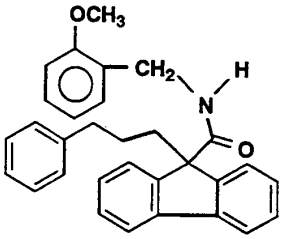


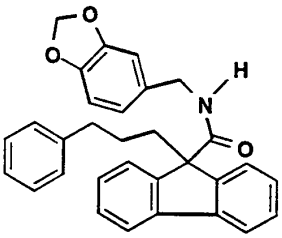


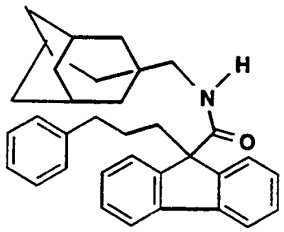


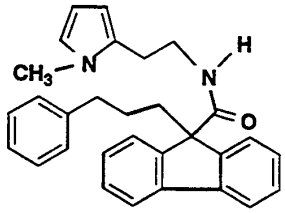


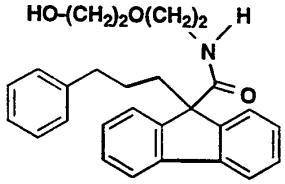


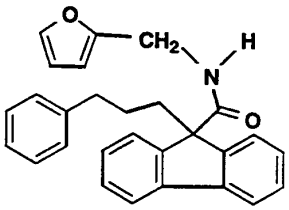

OCH3
CH2
H
N
O

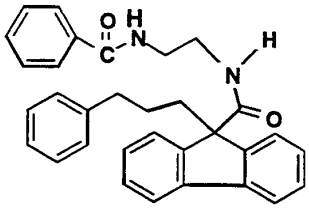

O
O
H
N
O

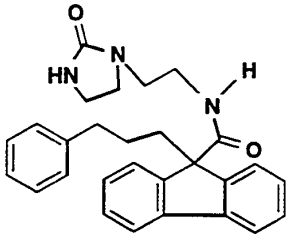

H
N
O

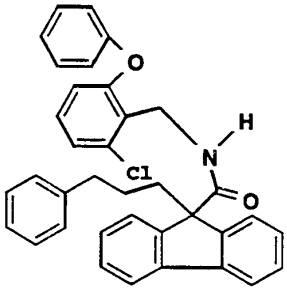

CH3
N
H
N
O

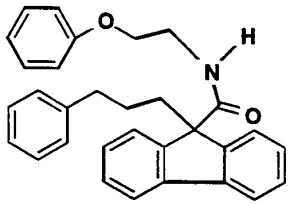

HO-(CH2)2O(CH2)2
H
N
O

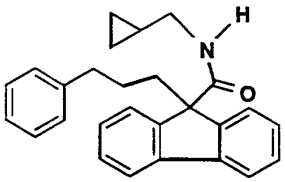


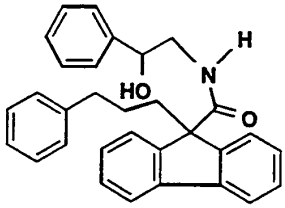


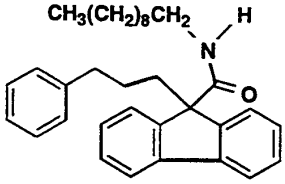


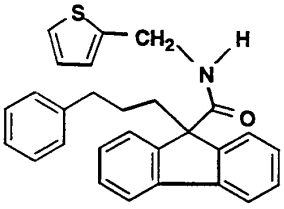


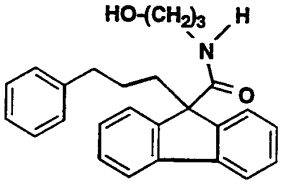


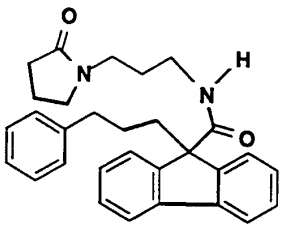


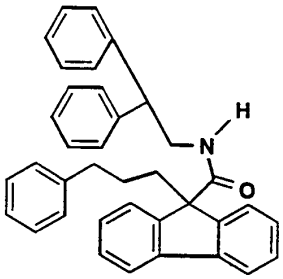


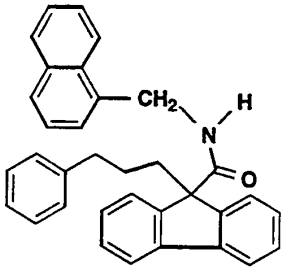


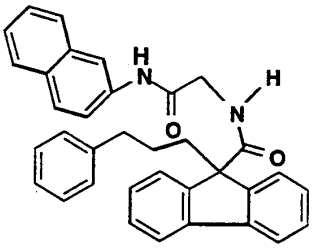


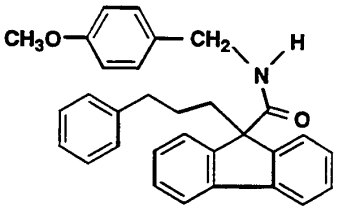


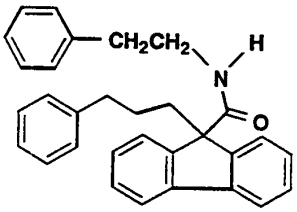


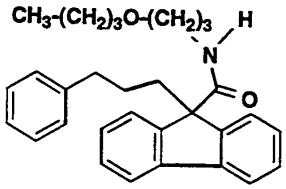


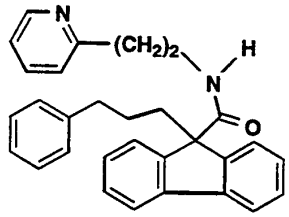


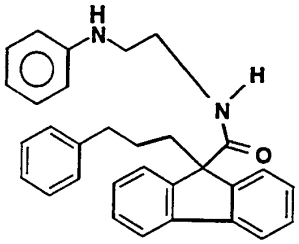


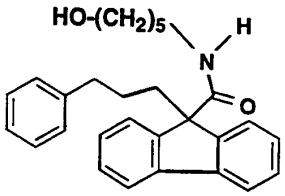


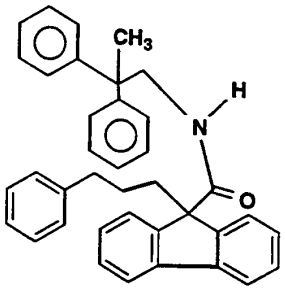


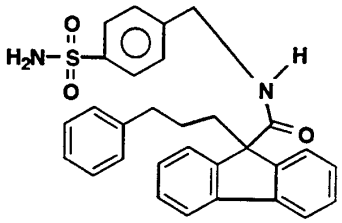

CH3-(CH2)3O-(CH2)3
H
N
O

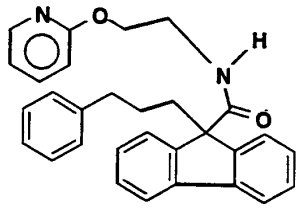

N
(CH2)2
H
N
O

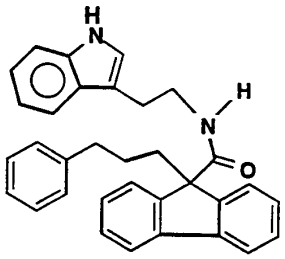

H
N
H
N
O

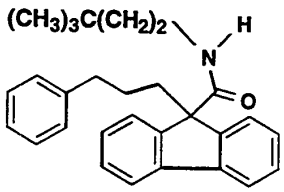

HO-(CH2)5
H
N
O


CH3
H
N
O

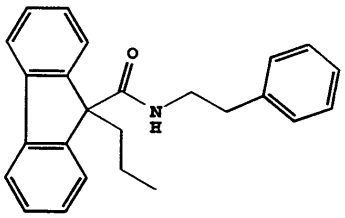


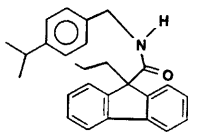


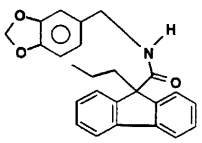


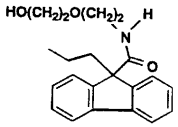


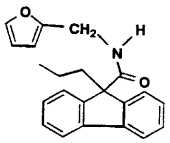
9-(3-페닐프로필)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

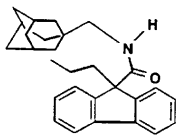


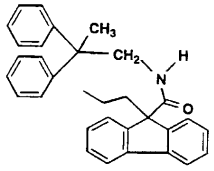


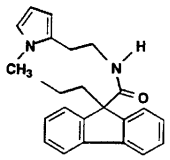


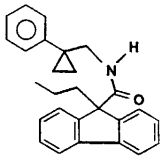


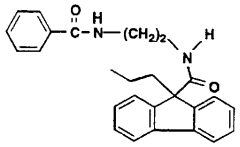


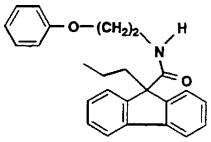


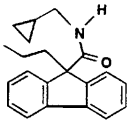


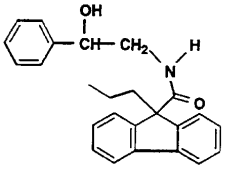


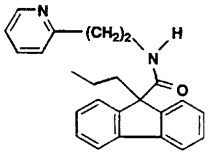


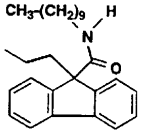


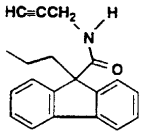


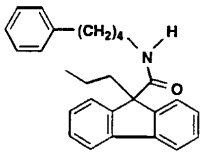


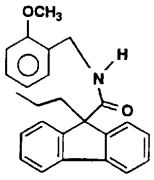


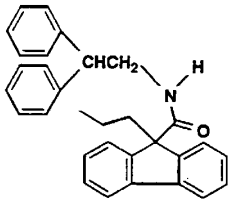


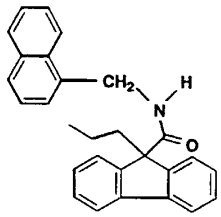


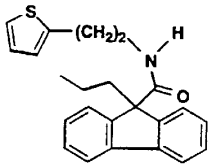


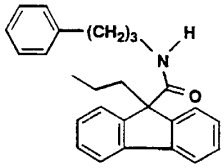


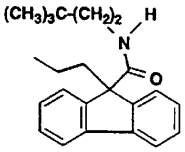


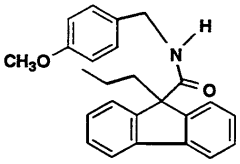


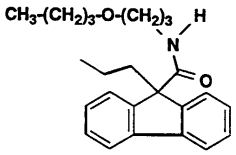




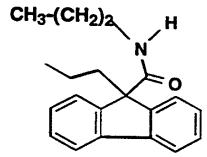


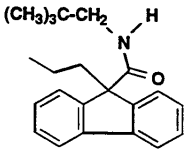


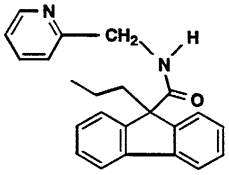


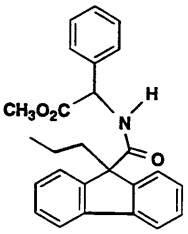


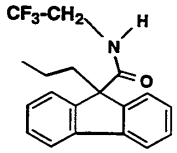
N-메틸-N-(페닐메틸)-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

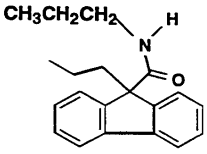












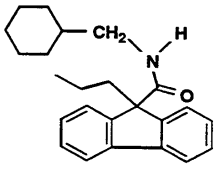
9-(2-프로페닐)-N-(2-피리디닐메틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

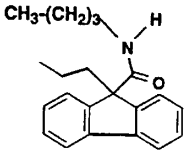
N-부틸-9-(2-프로페닐)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

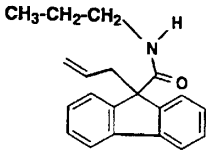
9-[[2,2-비스(트리플루오로메틸)-1,3-디옥솔란-4-일]메틸-N-에틸-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

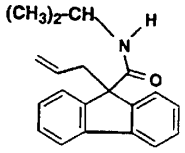
9-(2,3-디히드록시프로필)-N-에틸-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

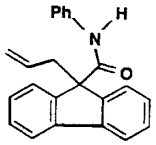
9-(3-페닐프로필)-N-(3-히드록시)프로필-9H-크산텐-9-카르복스아미드;

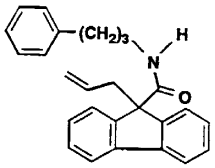


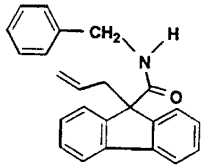




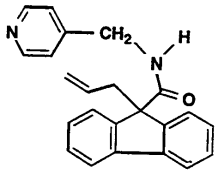


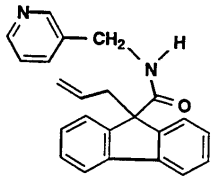


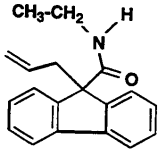




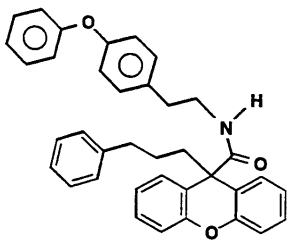


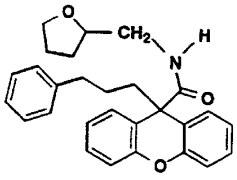


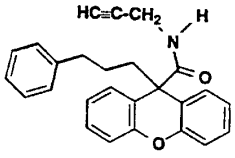


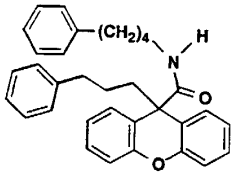


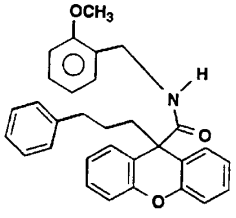
9-(1-피페리디닐카르보닐)-9-(2-프로페닐)-9H-플루오렌;

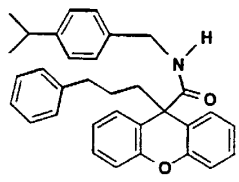


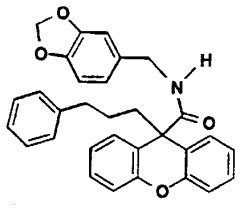


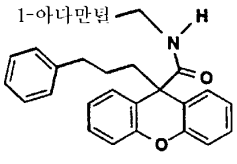


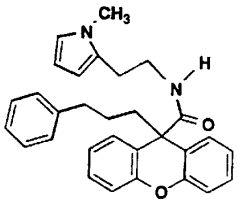


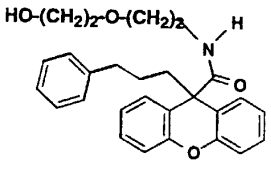


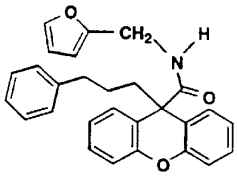


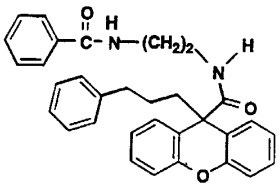


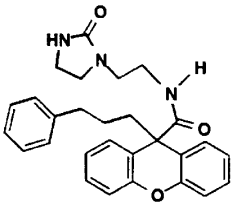

1-아다만틸

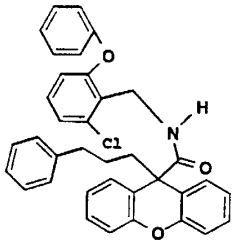


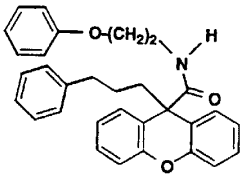


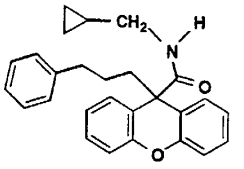


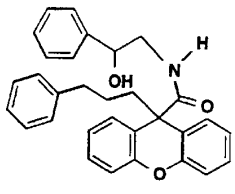


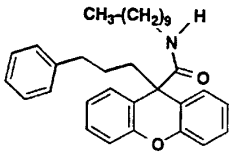


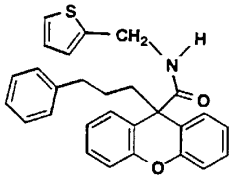


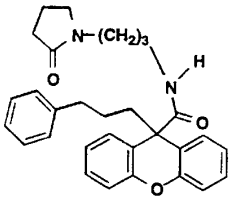


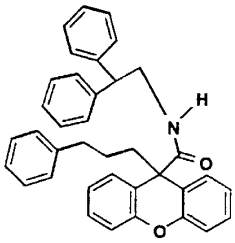


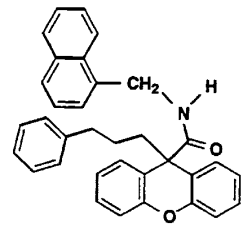


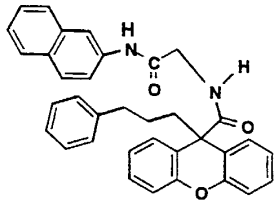


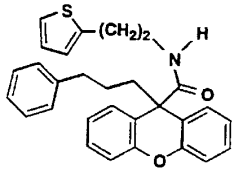


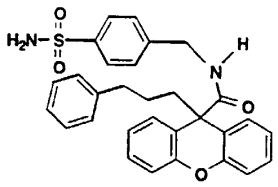


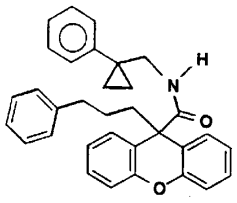


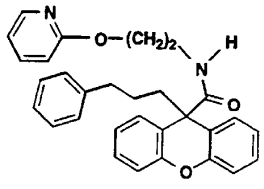


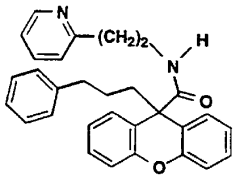


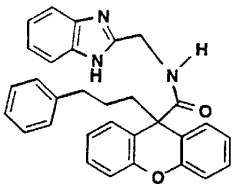


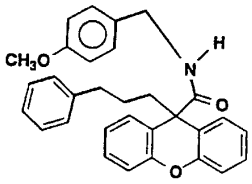


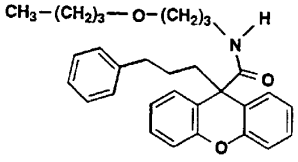


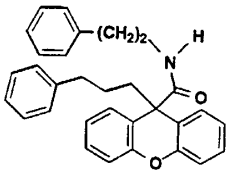


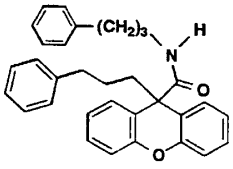


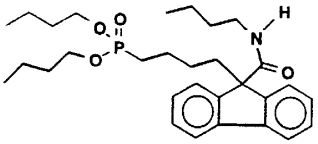


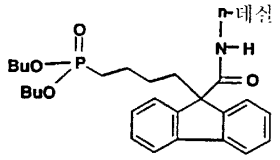


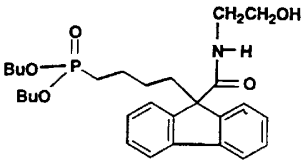


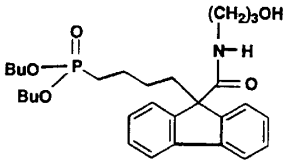


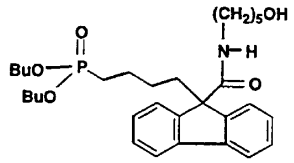


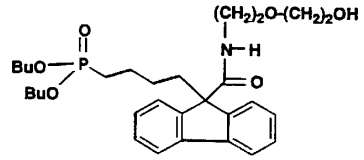


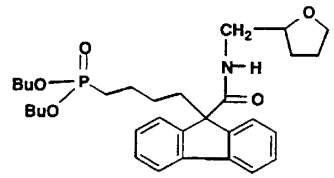


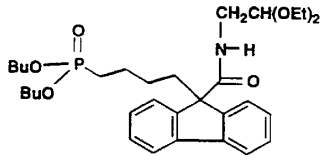


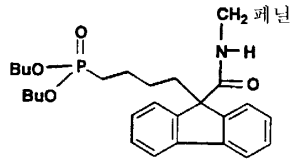


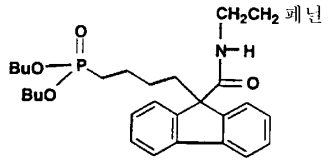

(CH2)5OH
N H
O
O
P
BuO
BuO

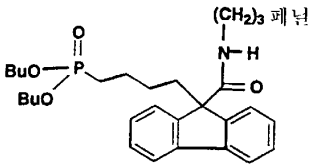

(CH2)2O-(CH2)2OH
N H
O
O
P
BuO
BuO

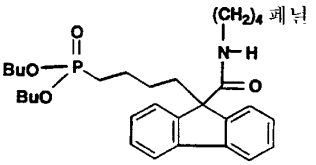

CH2
O
N H
O
O
P
BuO
BuO

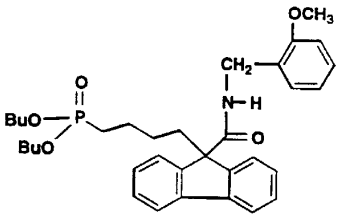

CH2CH(OEt)2
N H
O
O
P
BuO
BuO

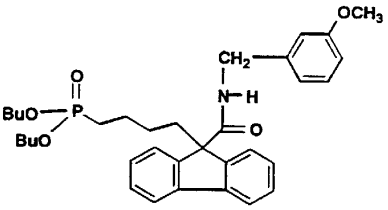

CH2 페닐
N H
O
O
P
BuO
BuO

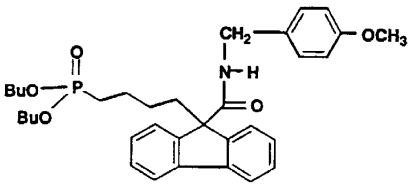

CH2CH2 페닐
N H
O
O
P
BuO
BuO

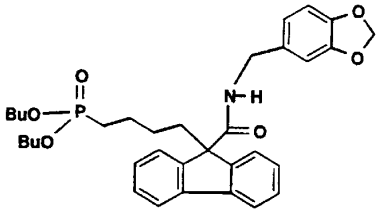

(CH2)3 페닐
O
BuO
P
BuO
N H
O

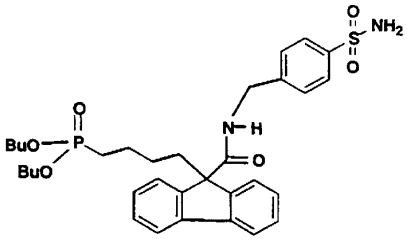

(CH2)4 페닐
O
BuO
P
BuO
N H
O

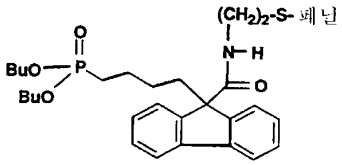

OCH3
CH2
O
BuO
P
BuO
N H
O


OCH3
CH2
O
BuO
P
BuO
N H
O

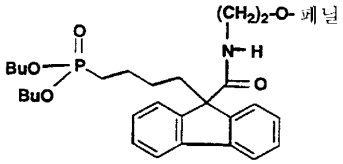

CH2
OCH3
O
BuO
P
BuO
N H
O



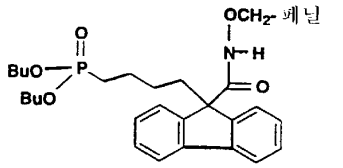




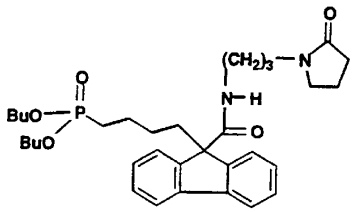
(CH2)2-S- 페닐

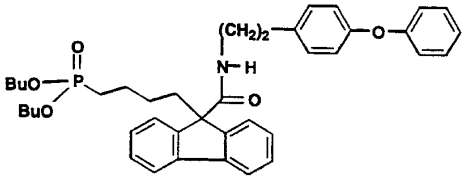


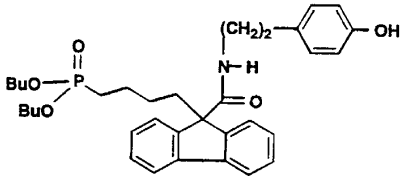
(CH2)2-O- 페닐

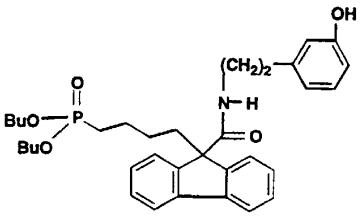


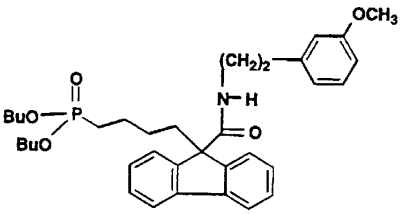
OCH2- 페닐

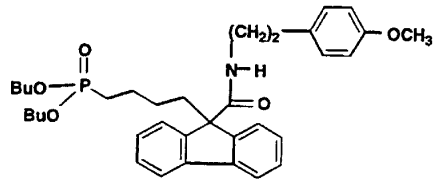


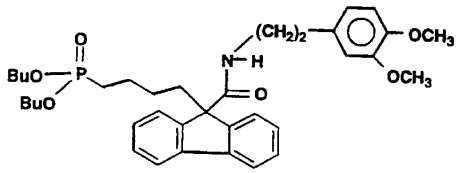


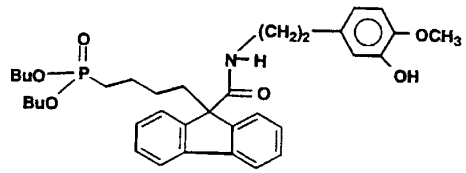


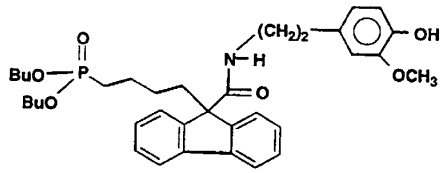


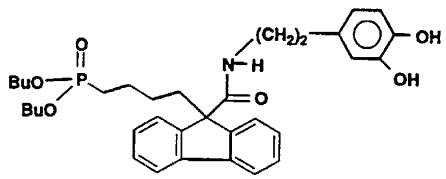


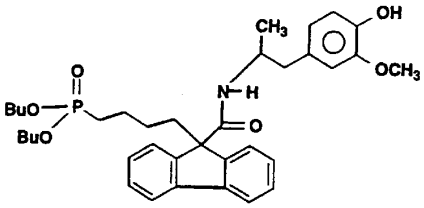


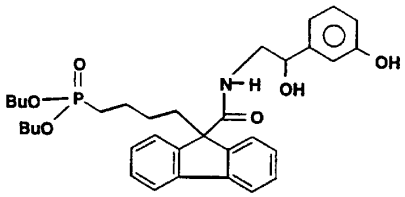


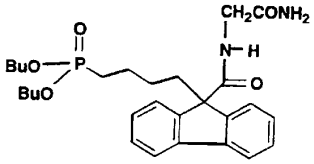


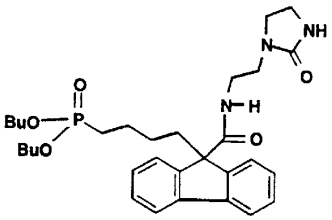


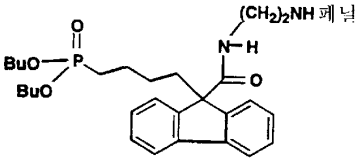


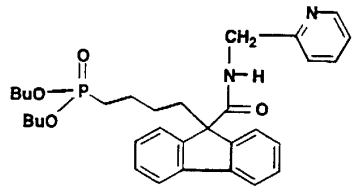


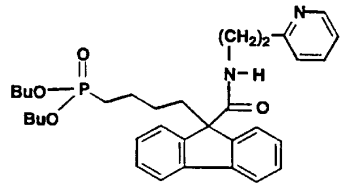


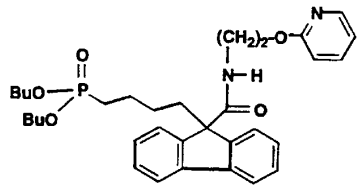


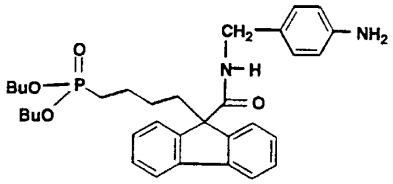


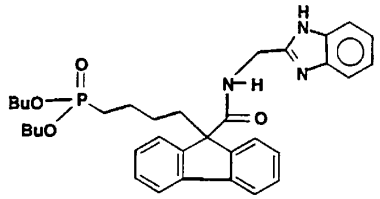

(CH2)2NH 페닐

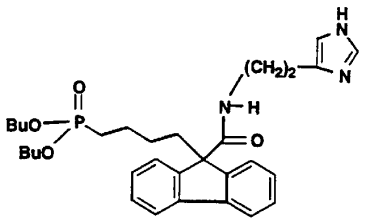


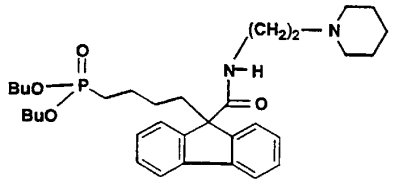


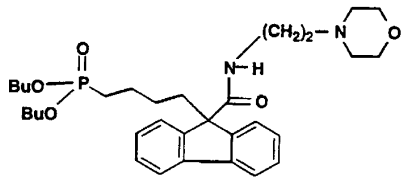


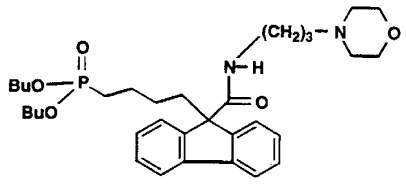


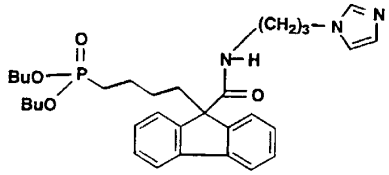












9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-(2-프로페닐)-9H-플루오렌-9-카르복실산, 에틸 에스테르;

9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스알데히드;

9-(4-시아노부틸)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

1-[9-(3-페닐프로필)-9H-플루오렌-9-일]-1-부타논;

9-(3-페닐프로필)-α-프로필-9H-플루오렌-9-메탄올;

4-히드록시-1-(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)-부타논;

N-[3-(디부톡시포스피닐)프로필]-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

N-[5-(디부톡시포스피닐)펜틸-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

N-[[4-(1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]메틸]-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

(E)-9-[4-(디부톡시포스피닐)-2-부테닐]-2,7-디플루오로-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-2,7-디플루오로-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(디에톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(디페닐포스피닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

[4-[9-(부틸티오)-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산, 디부틸 에스테르;

[4-[9-(부틸술포닐)-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스핀산, 디부틸 에스테르;

[4-[9-(부틸술피닐)-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산, 디부틸 에스테르;

5-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-5H-인데노[1,2-b]피리딘-5-카르복스아미드;

(E)-9-[4-(디부톡시포스피닐)-2-부테닐]-2,7-디플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[4-[[(2-페녹시페닐)카르보닐]아미노]페닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[4-(1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[3-[4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[3-[4-(벤조일아미노)]페닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[3-[(1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[5-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]펜틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[4-(벤조일아미노)페닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[5-(디부톡시포스피닐)펜틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

N,N-디에틸-9-(2-프로페닐)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

N-에틸-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

N-에틸-9-(2-프로페닐)-9H-크산텐-9-카르복스아미드;

N-에틸-9-(3-페닐프로필)-9H-크산텐-9-카르복스아미드;

9-[(4-모르폴리닐)카르보닐]-9-프로필-9H-플루오렌;

9-헥실-N-프로필-9H-크산텐-9-카르복스아미드;

N-메톡시-N-메틸-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

10,11-디히드로-5-(3-페닐-2-프로페닐)-N-프로필-5H-디벤조[a,d]시클로헵텐-5-카르복스아미드;

N-메틸-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

1-(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)-1-펜타논;

α-부틸-9-프로필-9H-플루오렌-9-메탄올;

1-(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)-1-부타논;

α,9-디프로필-9H-플루오렌-9-메탄올;

10,11-디히드로-5-(2-프로페닐)-N-프로필-5H-디벤조-[a,d]시클로헵텐-5-카르복스아미드;

9-(3-페닐프로필)-N-프로필-9H-티오크산텐-9-카르복스아미드;

N,9-디프로필-9H-티오크산텐-9-카르복스아미드;

10,11-디히드로-5-(3-페닐프로필)-N-프로필-5H-디벤조[a,d]시클로헵탄-5-카르복스아미드;

(E)-2,7-디플루오로-9-(3-페닐-2-프로페닐)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-(3-페니프로필)-N-(2-피리디닐메틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

2,7-디플루오로-9-(3-페닐프로필)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

2,7-디플루오로-9-(3-페닐프로필)-N-(4-피리디닐메틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-(부틸티오)-9-프로필-9H-플루오렌;

9-(부틸술피닐)-9-프로필-9H-플루오렌;

9-(4-히드록시부틸)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(페닐티오)부틸]-N-프로필]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[3-(1,3-디옥산-2-일)프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[3-(1,3-디옥솔란-2-일)프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

시스-N,9-디프로필-1H-티오크산텐-9-카르복스아미드, 10-옥사이드;

5-(2-프로페닐)-N-프로필-5H-인데노[1,2-b]피리딘-5-카르복스아미드;

(E)-5-(3-페닐-2-프로페닐)-N-프로필-5H-인데노[1,2-b]피리딘-5-카르복스아미드;

N-에틸-N-메틸-9-(2-프로페닐)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

N,9-디프로필-9H-티오크산텐-9-카르복스아미드, 10,10-디옥사이드;

트랜스-N,9-디프로필-9H-티오크산텐-9-카르복스아미드, 10-옥사이드;

9-[3-(디부톡시포스피닐)프로필]-N-(2-피리디닐메틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

1-(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)-2-(1-피페리디닐)에타논, 모노히드로클로라이드;

N-(5-히드록시펜틸)-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-(3-시아노프로필)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

N-[[4-[[(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)카르보닐]-아미노]페닐]메틸-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

N-[4-(4-아미노페닐)메틸]-9-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[3-(디부톡시포스피닐)프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

4-(1-피페리디닐)-1-(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)-1-부타논, 모노히드로클로라이드;

N-메틸-9-(3-페닐프로필)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

2-(디메틸아미노)-9-(3-페닐프로필)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(디부톡시포스피닐)-2-부테닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(4-니트로페닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[3-(4-니트로페닐)-2-프로페닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

5-(3-페닐프로필)-N-프로필-5H-인데노[1,2-b]피리딘-5-카르복스아미드;

9-[4-(4-아미노페닐)부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[3-(4-아미노페닐)프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-9H-플루오렌-9-카르복실산, 메틸 에스테르;

N,N-디부틸-9-[(프로필아미노)카르보닐]-9H-플루오렌-9-부탄아미드;

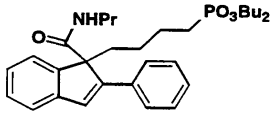
9-(5-시아노펜틸)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[2-[[[4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)페닐]술포닐]아미노]에틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

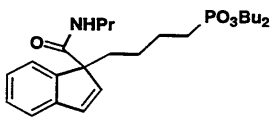
(Z)-9-[4-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]-2-부테닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로프로필)-9H-크산텐-9-카르복스아미드;

9-[4-[부톡시[2-(4-모르폴리닐)에톡시]포스피닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;



9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-2,7-디플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;



(E)-9-[4-(디부톡시포스피닐)-2-부테닐]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[4-(벤조일아미노)-1H-이미다졸-1-일]-부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[5-(벤조일아미노)-2-피리디닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[4-[(2-페녹시벤조일)아미노]-1H-이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-

9-카르복스아미드;

9-[4-[(2-브로모-5-피리디닐)아미노]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[2-[[[4-(벤조일아미노)페닐]술포닐]아미노]에틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-(4-페닐부틸)-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

3-[(9-프로필-9H-플루오렌-9-일)술포닐]프로판산, 메틸 에스테르;

9-[4-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[3-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

(Z)-9-[4-(디에톡시포스피닐)-2-부테닐]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(디에톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-9H-크산텐-9-카르복스아미드;

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-N-프로필-9H-인데노-[2,1-b]피리딘-9-카르복스아미드;

9-[4-[4-[(페닐술포닐)아미노]페닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

[4-[9-(1-옥소펜틸)-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산;

9-[5-(디부톡시포스피닐]펜틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[3-[[5-[(2-페녹시벤조일)아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

[6-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]헥실]포스폰산, 디부틸 에스테르;

9-[4-[5-[(2-페녹시벤조일)아미노]-2-피리디닐]-부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[4-(벤조일아미노)-2-메틸-1H-이미다졸-1-일]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[4-[(2-페녹시벤조일)아미노]-2-메틸-1H-이미다졸-1-일]부틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[3-[[2-(벤조일아미노)-5-피리디닐]아미노]프로필]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

[[4-(벤조일아미노)페닐]메틸][2-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]에틸]카르밤산, 1,1-디메틸에틸 에스테르;

9-[2-[[[4-(벤조일아미노)페닐]메틸]아미노]에틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[부톡시(테트라히드로푸란-2-일메톡시)포스피닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[부톡시(2-피리디닐메톡시)포스피닐]-부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(디프로폭시포스피닐)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[4-[[(4-니트로페닐)술포닐]아미노]페닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-[4-[[(2-니트로페닐)술포닐]아미노]페닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[4-(디부톡시포스피닐)부틸]-3,6-디플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[3-[[5-[(2-페녹시벤조일)아미노]-2-피리디닐]옥시]프로필]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

9-[6-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]헥실]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

[4-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]부틸]포스폰산, 디(1-메틸에틸)에스테르;

[[4-[(2-페녹시벤조일)아미노]페닐]메틸][2-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]에틸]카르밤산, 1,1-디메틸에틸 에스테르;

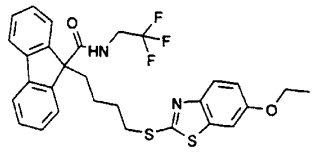
9-[2-[[[4-[(2-페녹시벤조일)아미노]페닐]메틸]아미노]에틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

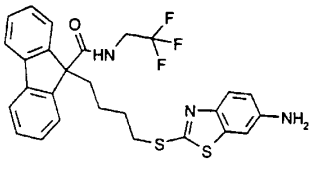
[1-[4-[9-[[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]카르보닐]-9H-플루오렌-9-일]부틸]-1H-이미다졸-4-일]카르밤산;

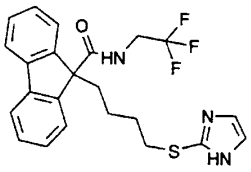
9-[4-[(4,5-디페닐-1H-이미다졸-2-일)티오]부틸]-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

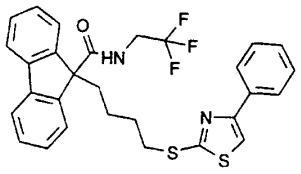
9-[4-[(6-에톡시-2-벤조티아졸릴)티오]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

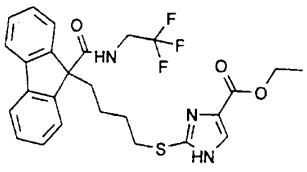
9-[4-(2-티아졸릴티오)부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복스아미드;

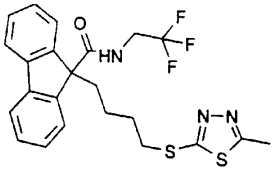


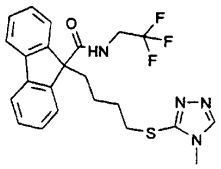


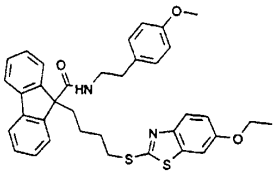


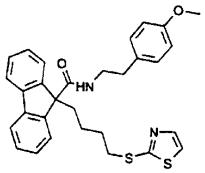


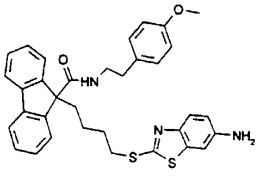


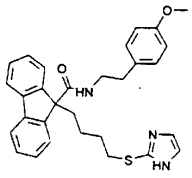


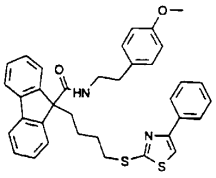


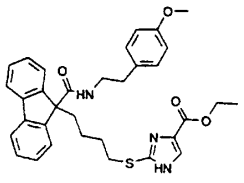


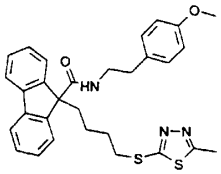


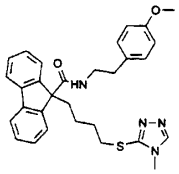


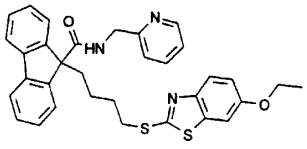


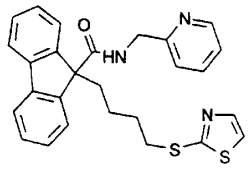


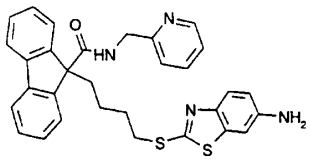


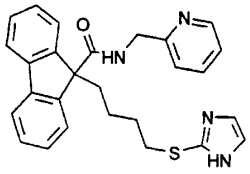


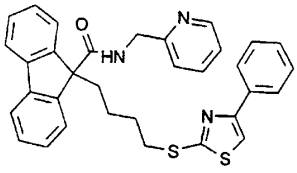


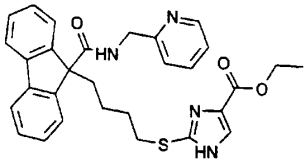


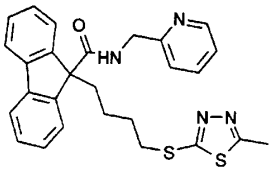


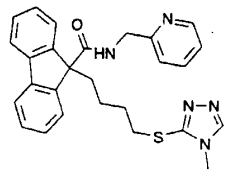


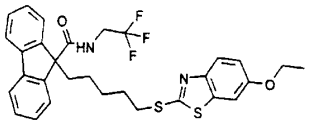


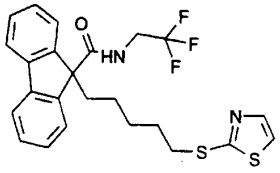


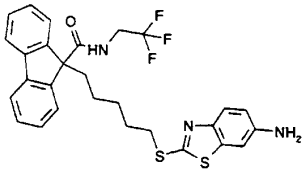


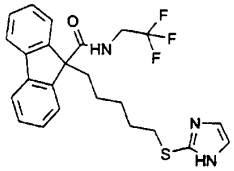


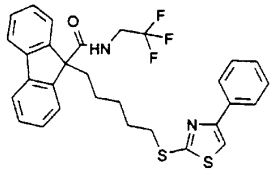


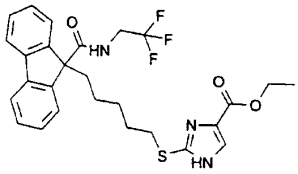


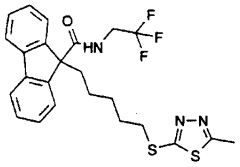


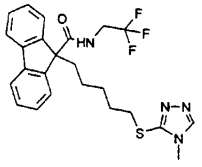


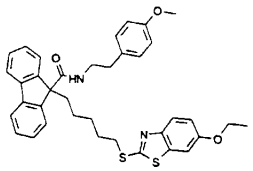


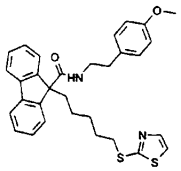


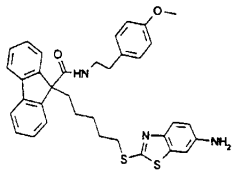


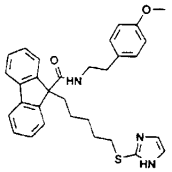


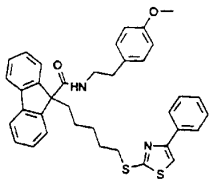


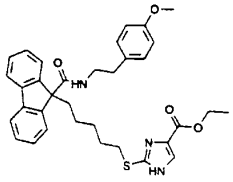


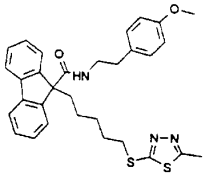


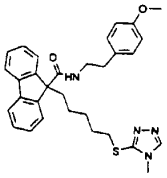


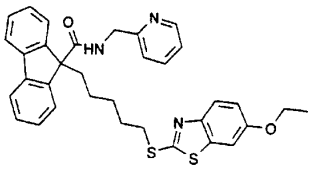


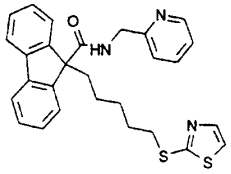


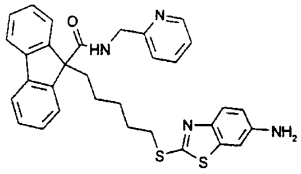


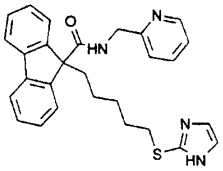


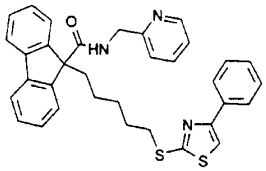


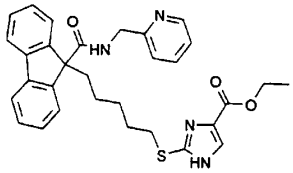


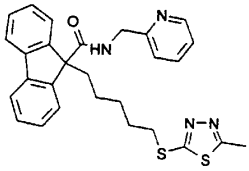


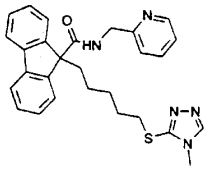


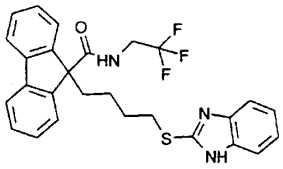


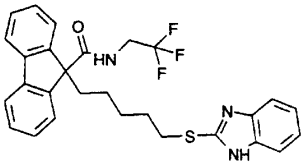


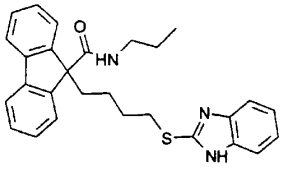


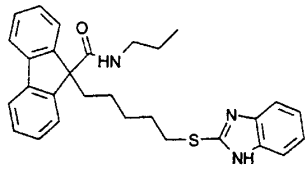


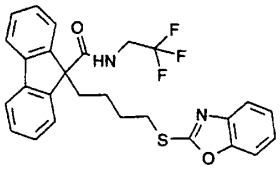


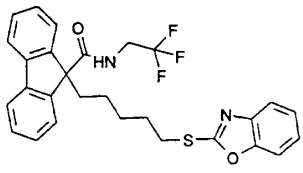


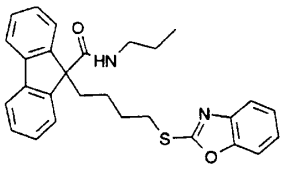


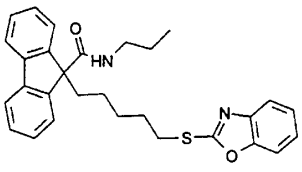


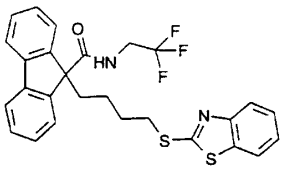


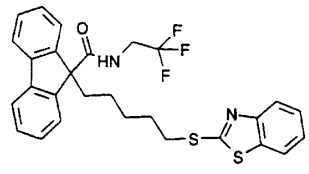


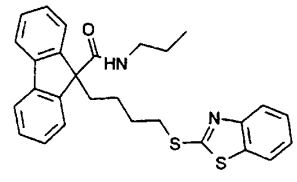


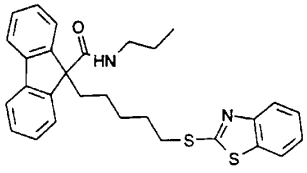


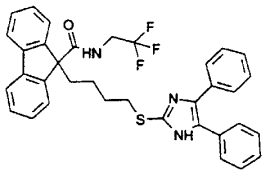


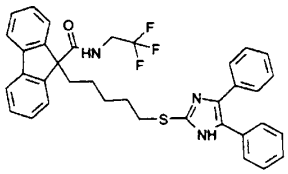


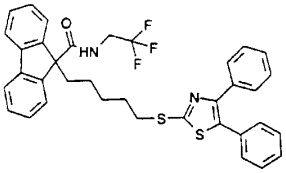


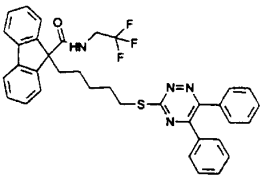


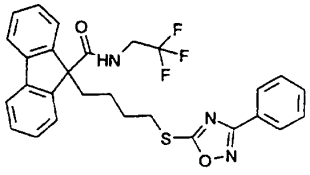


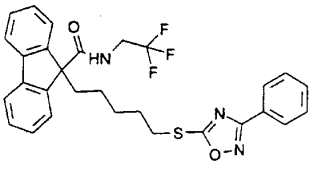


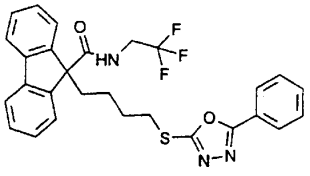


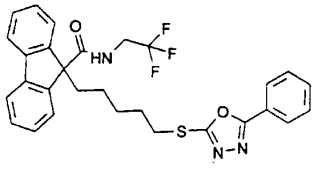


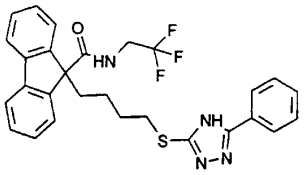


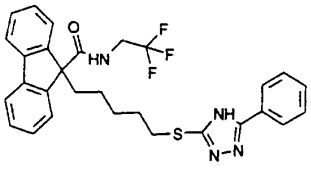


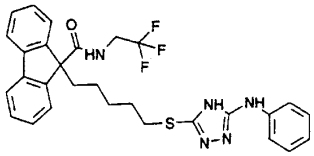


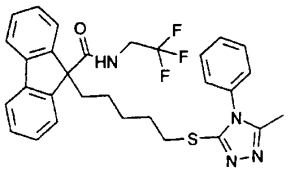


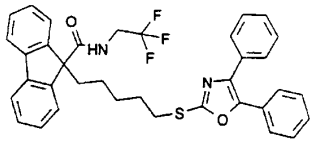


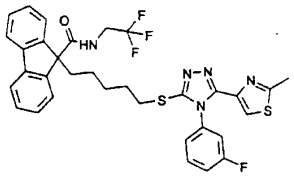


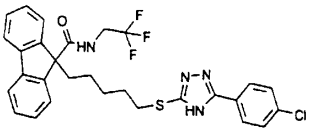


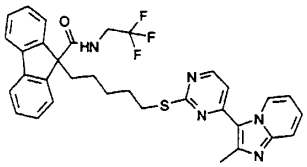


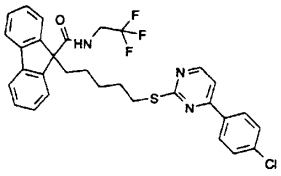


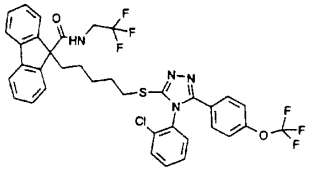


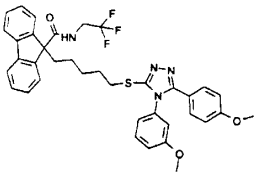


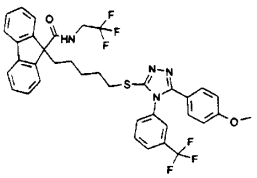


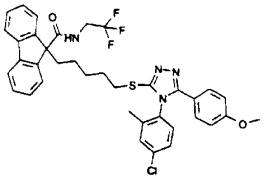


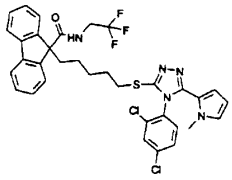


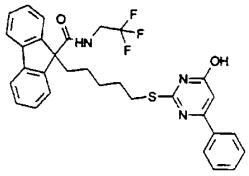


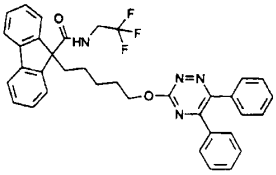


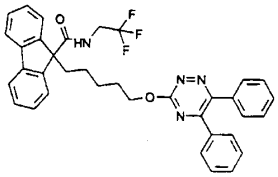


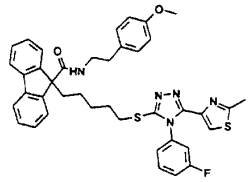


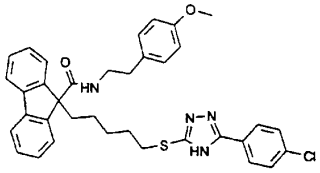


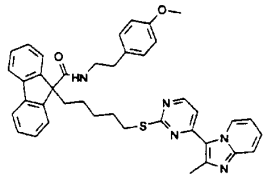


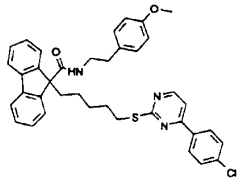


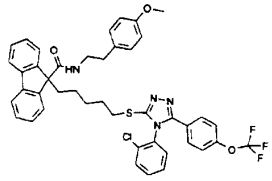


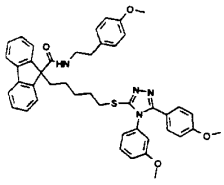


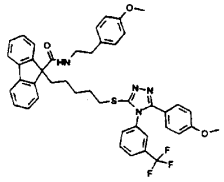


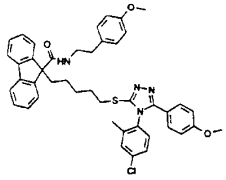


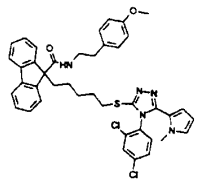


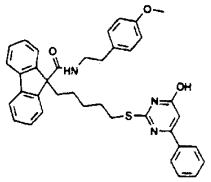


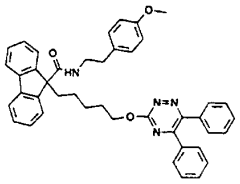


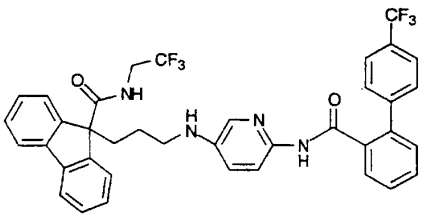


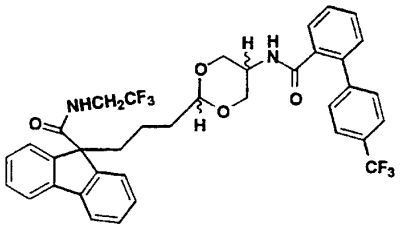




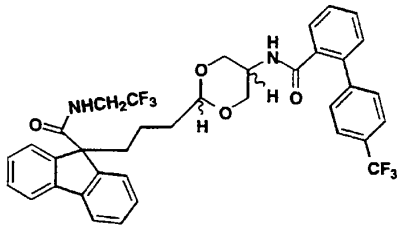




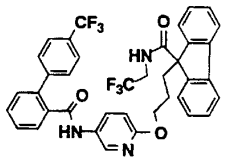


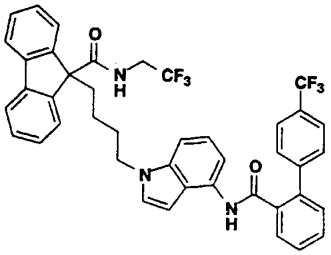


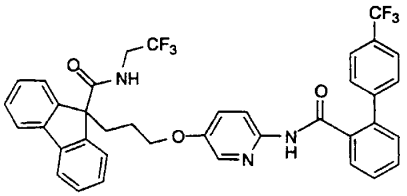
이성질체 A

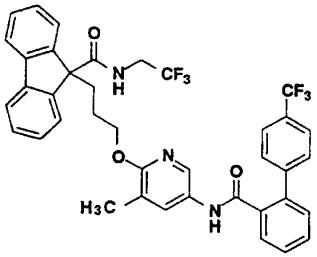


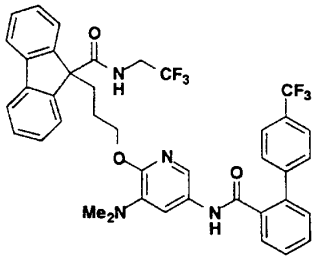
이성질체 B

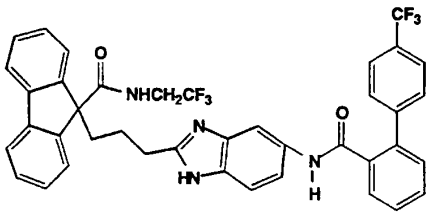


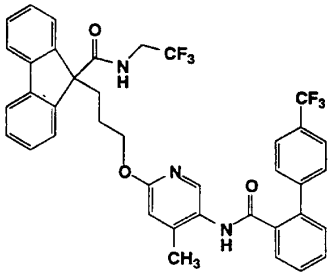


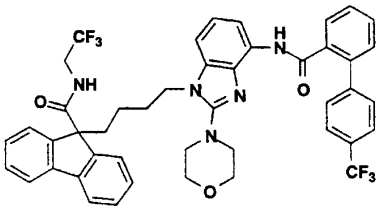


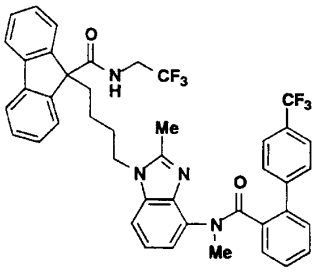


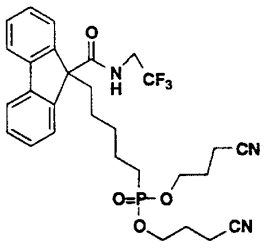


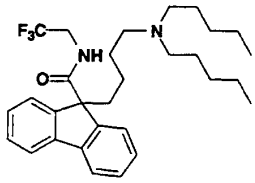


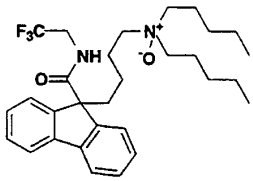


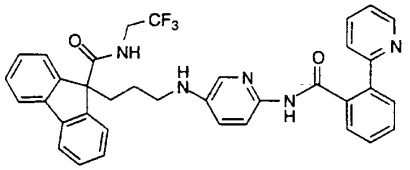


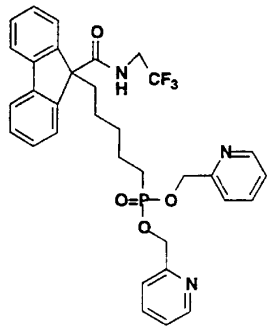


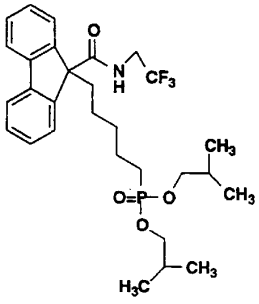


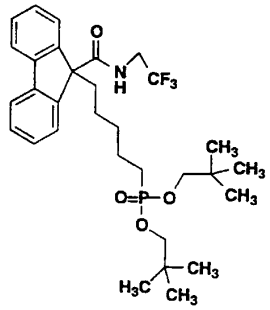


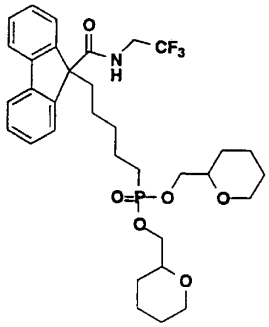


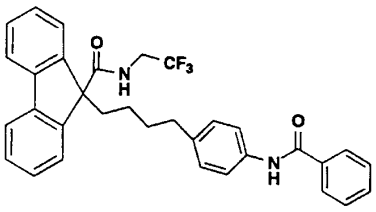


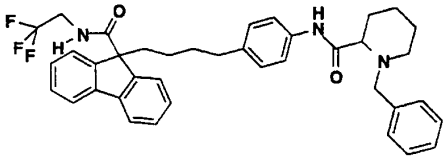


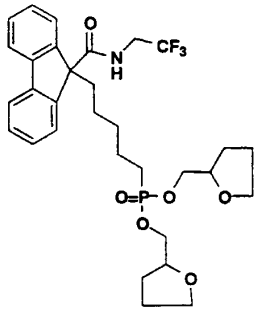


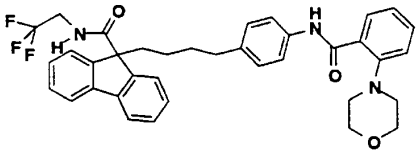


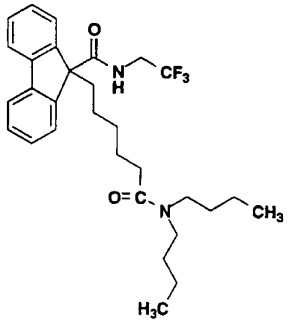


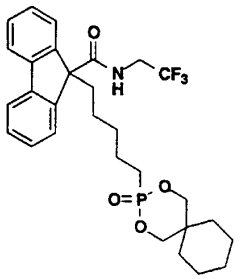


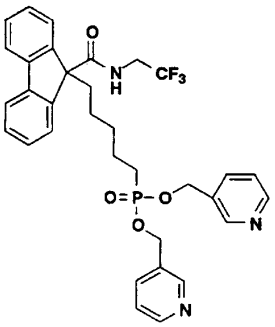


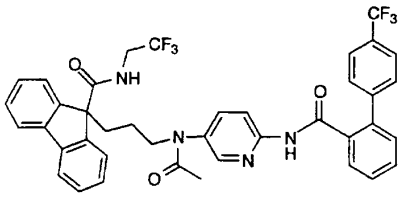


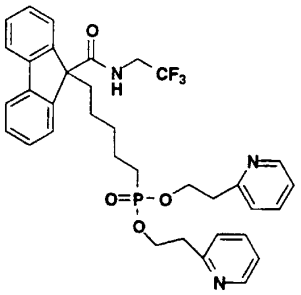


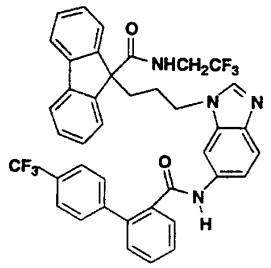


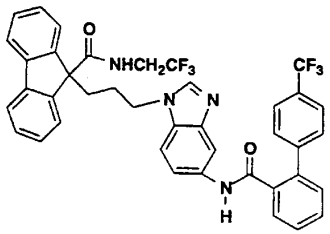


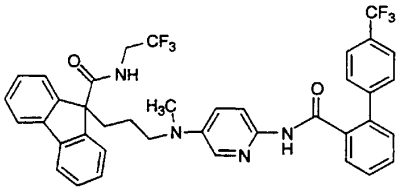


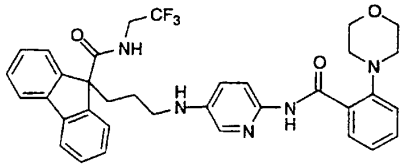


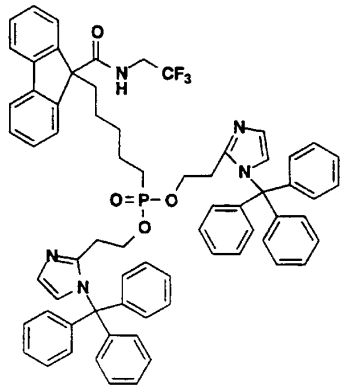


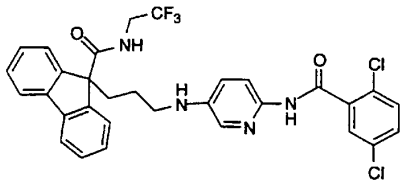


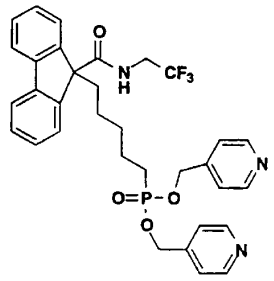


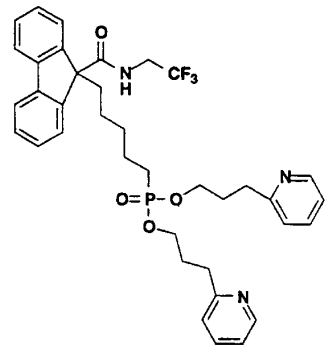


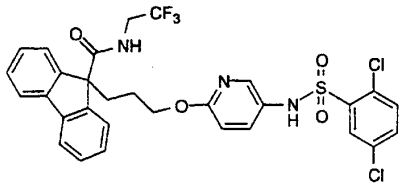


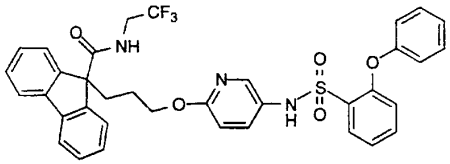


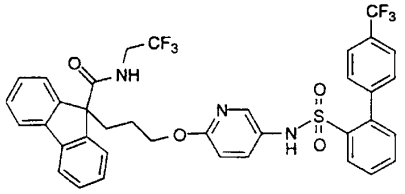


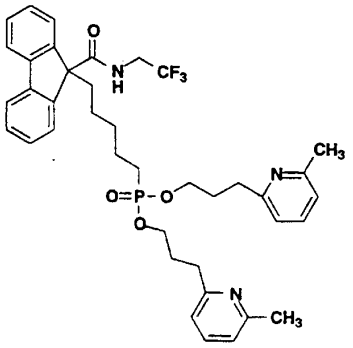


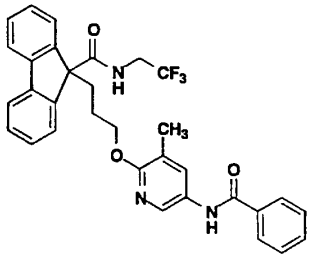


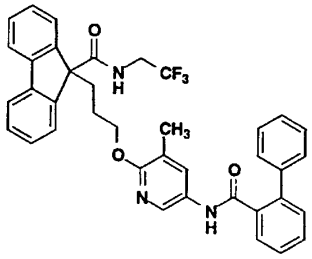


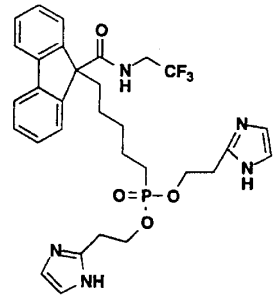


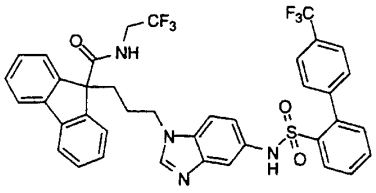


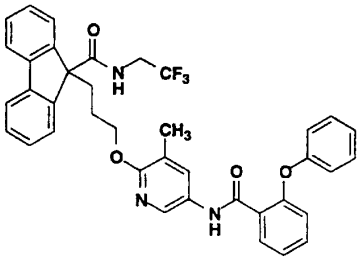


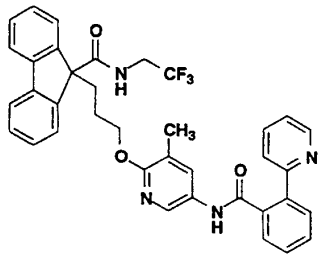


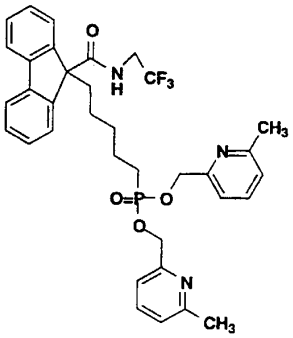


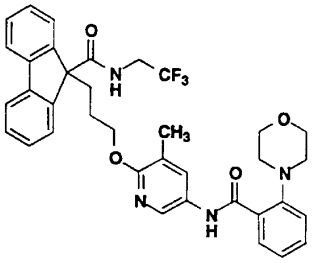


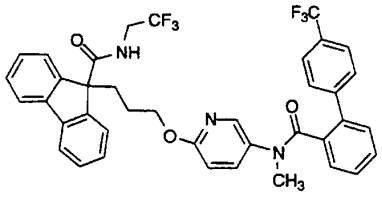


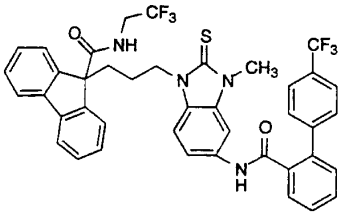


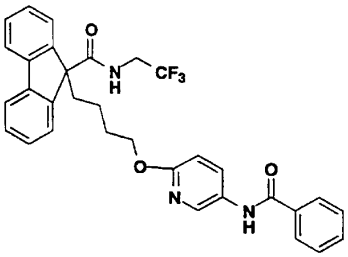


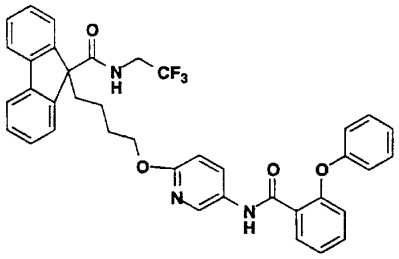


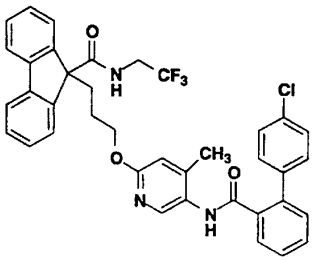


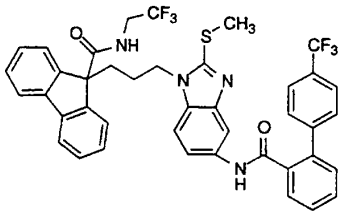


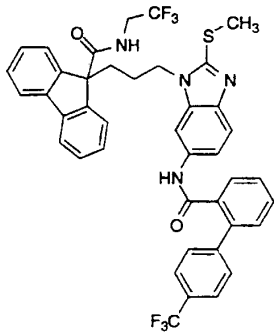


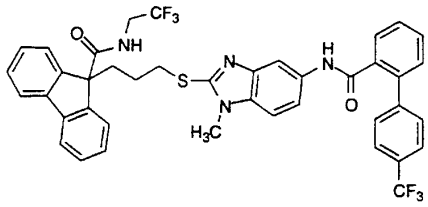


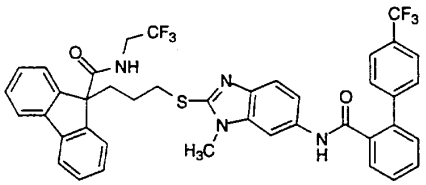


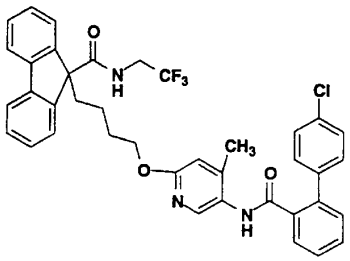


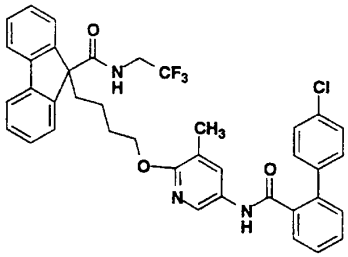


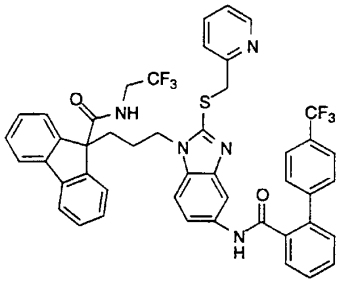


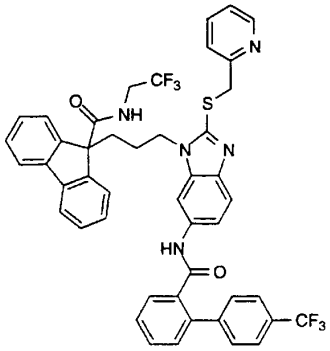


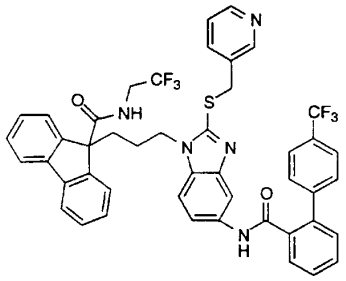


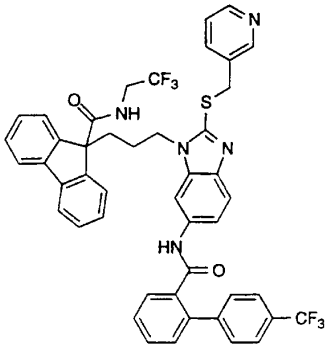


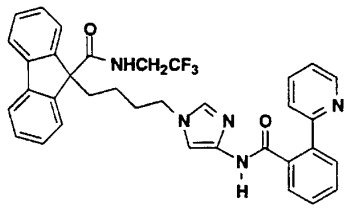


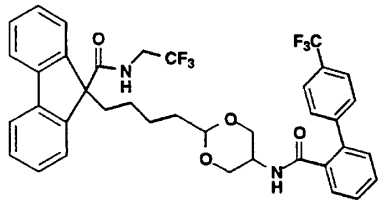




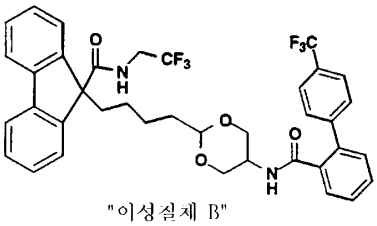




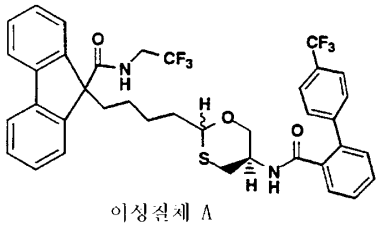




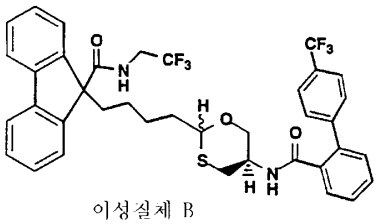
"이성질체 A"



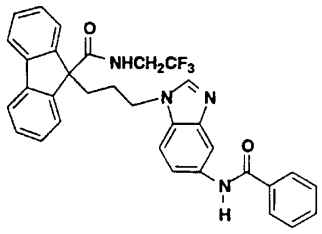
"이성질체 B"

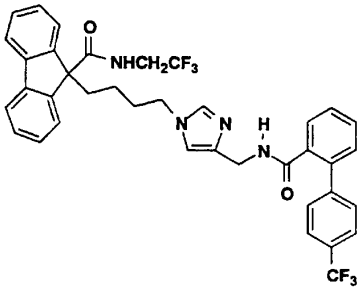


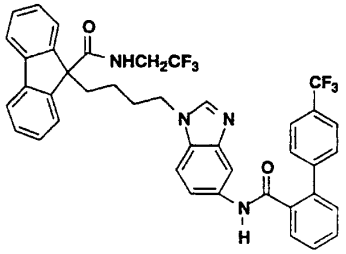
이성질체 A

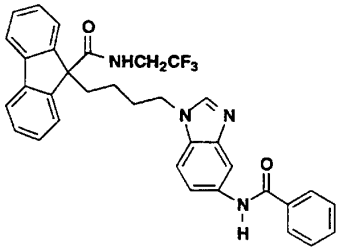


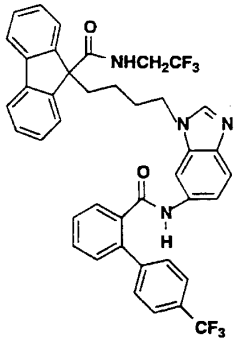
이성질체 B

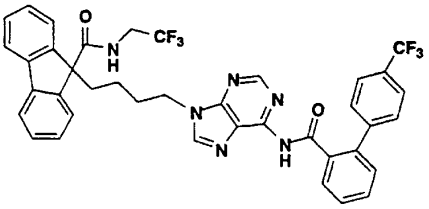


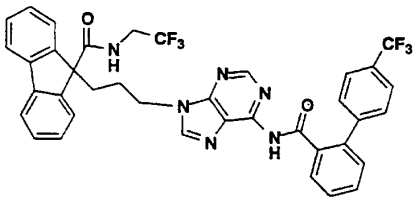


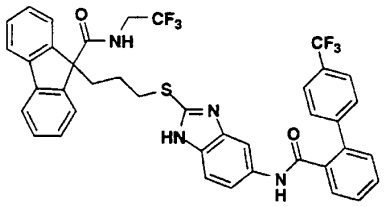


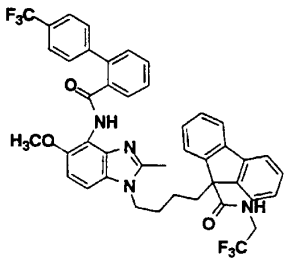


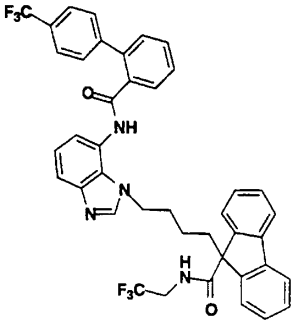


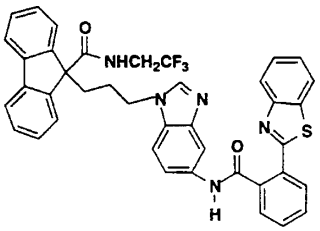


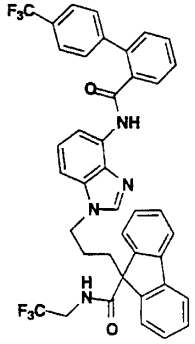


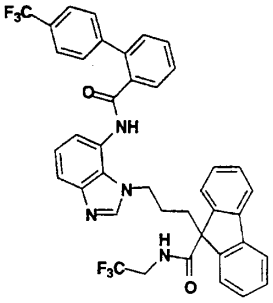


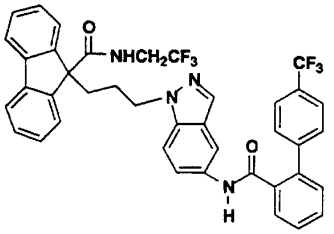


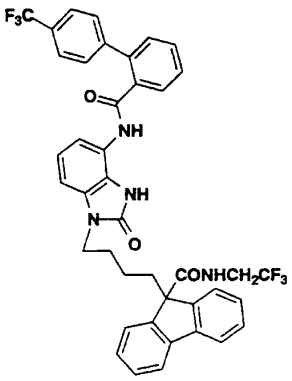


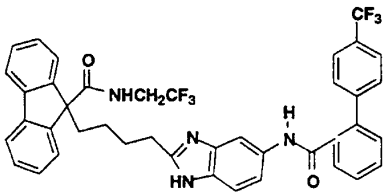


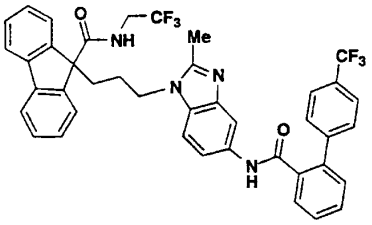


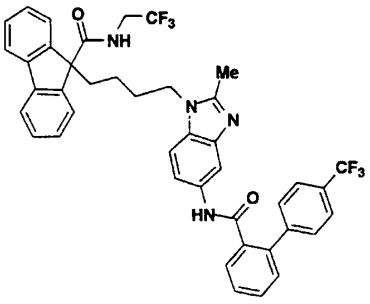


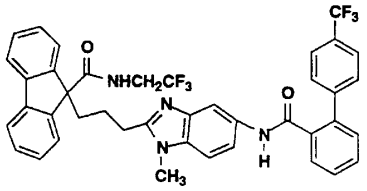


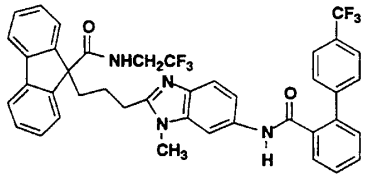


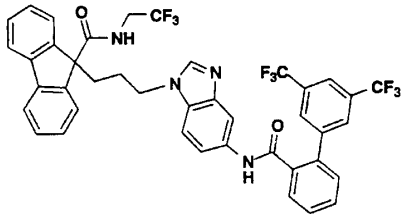


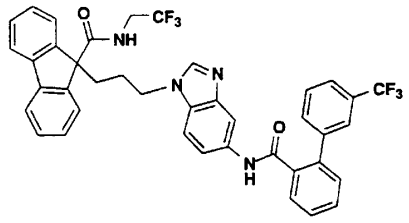


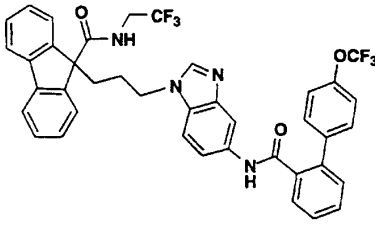


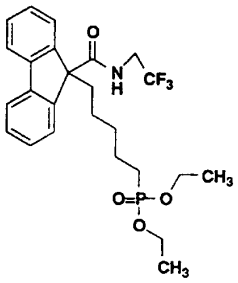


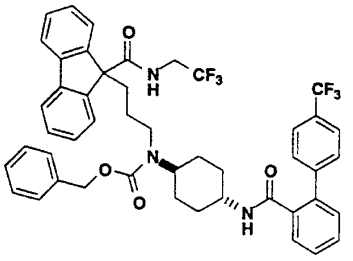




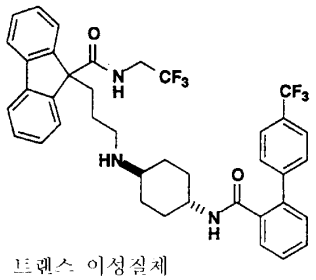




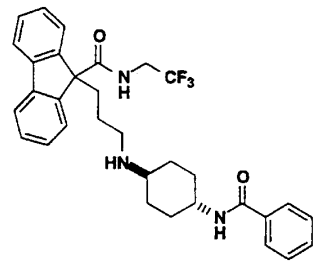


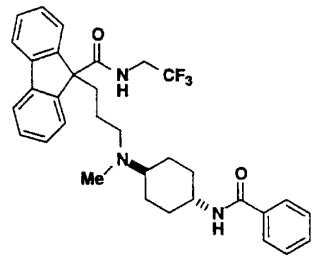


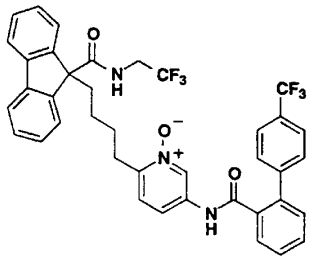
트랜스 이성질체

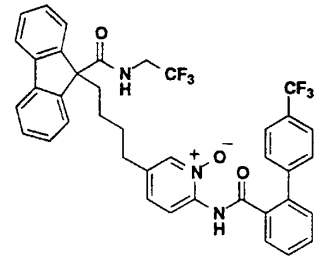


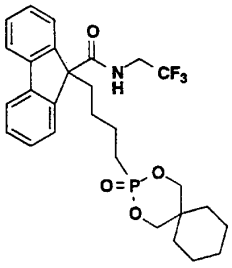
트랜스 이성질체

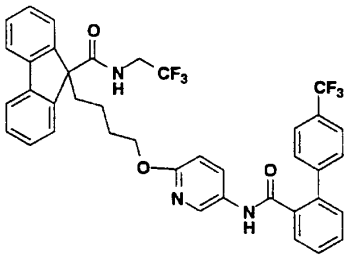


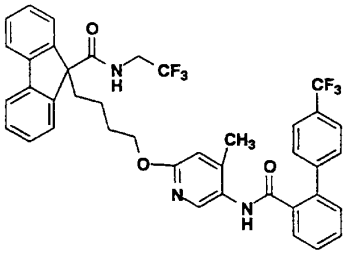


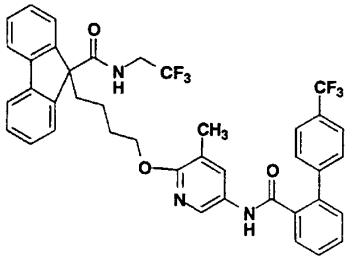


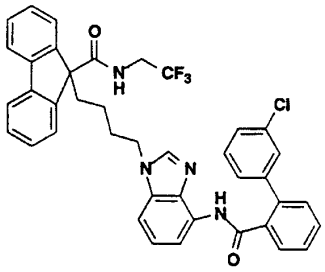


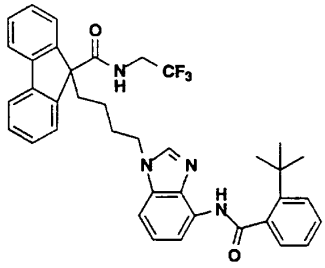


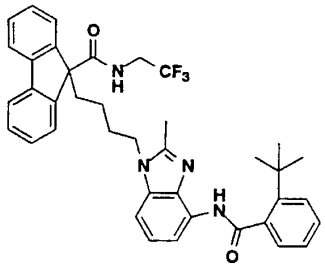


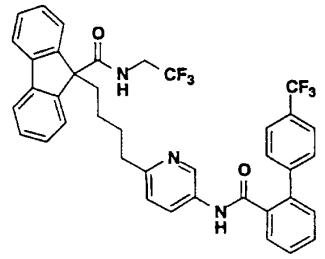


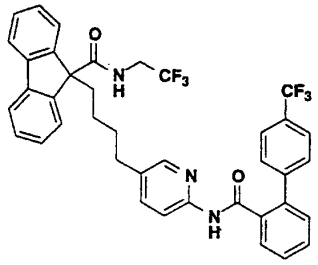


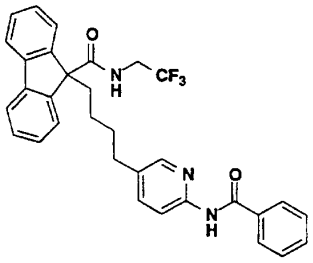


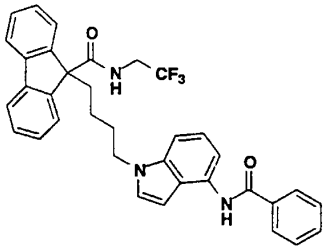


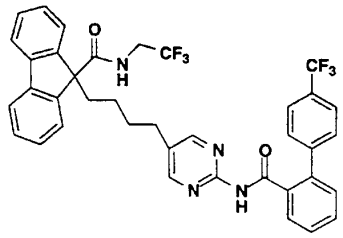


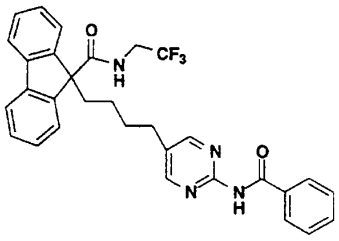


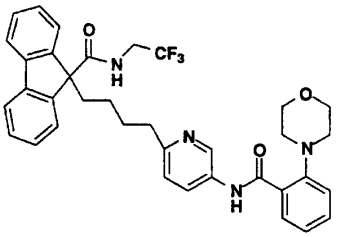


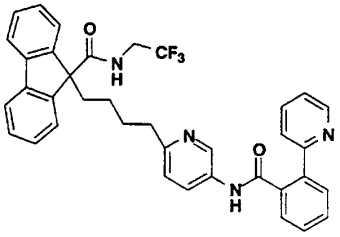


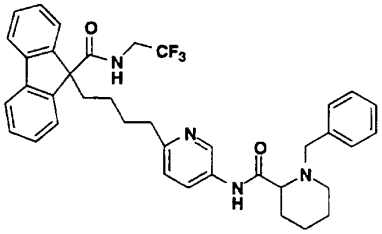


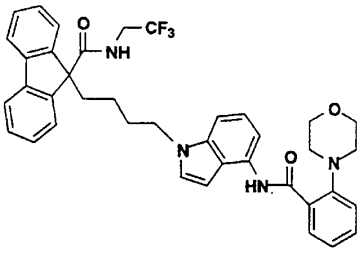


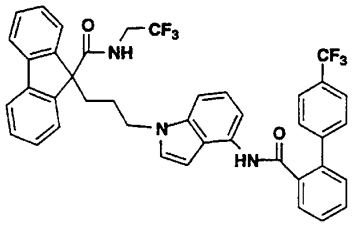


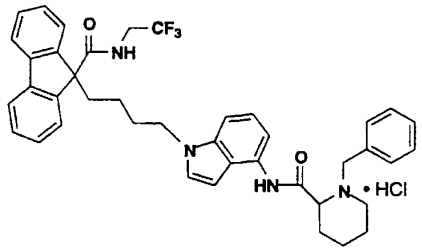


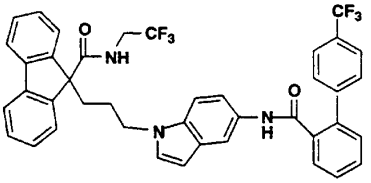


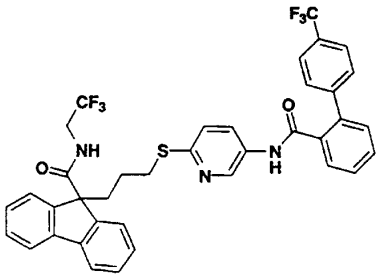


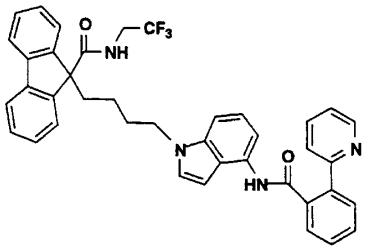


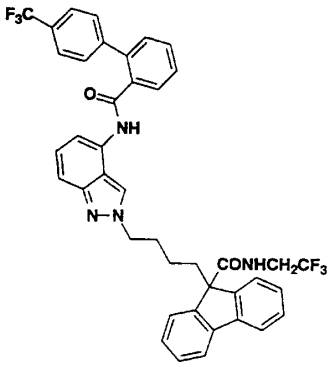


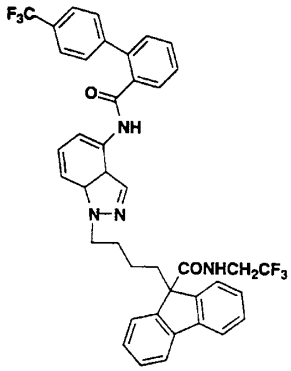


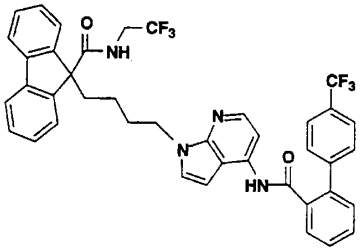


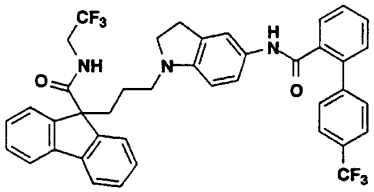


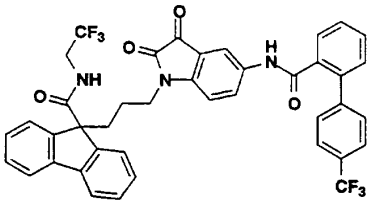


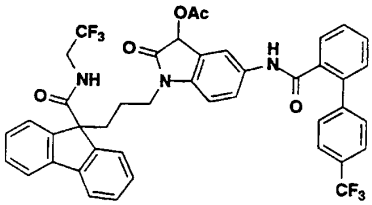


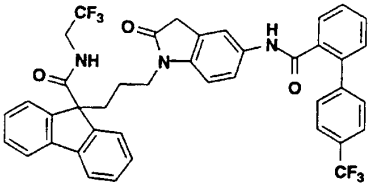


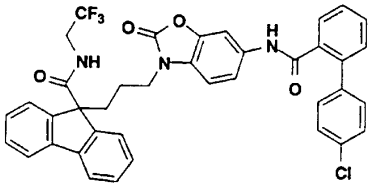


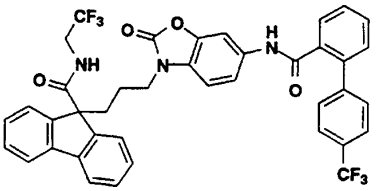


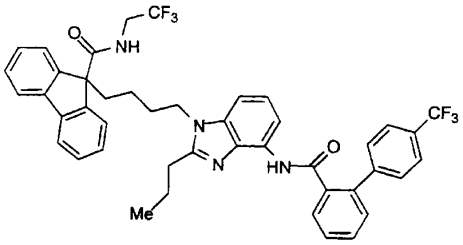


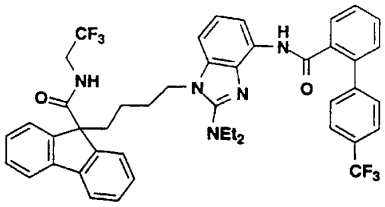


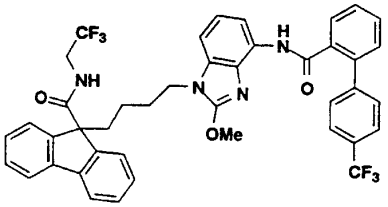


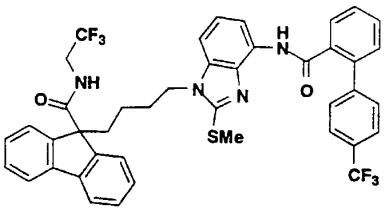


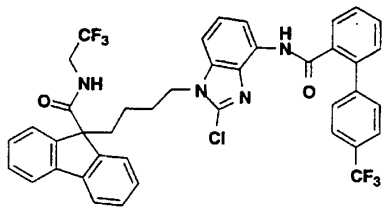


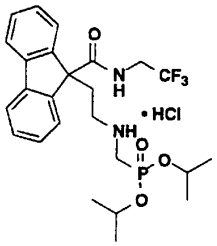


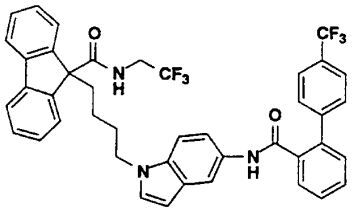


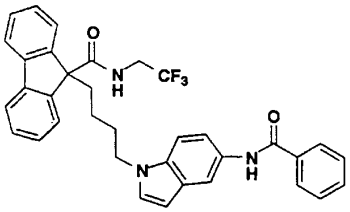


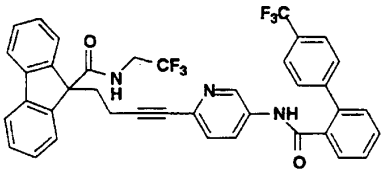


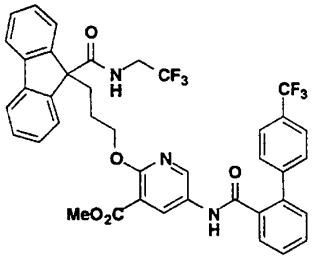


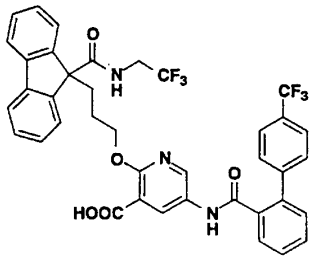


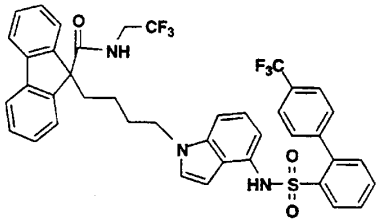


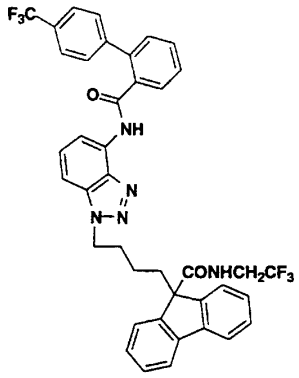


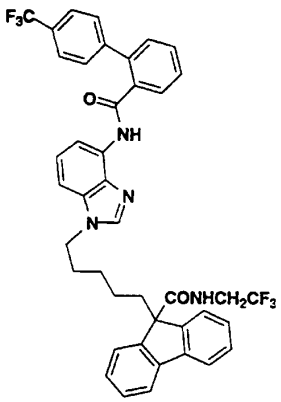


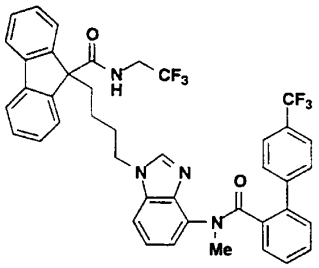


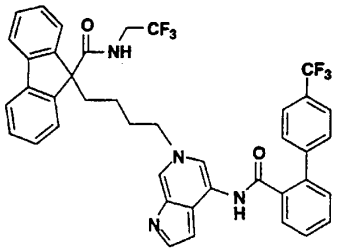


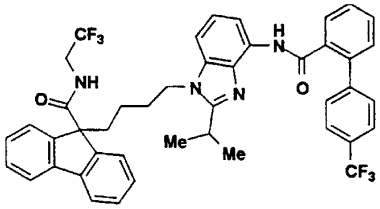


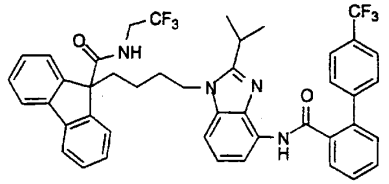


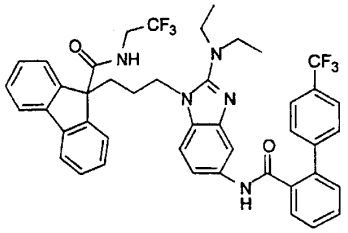


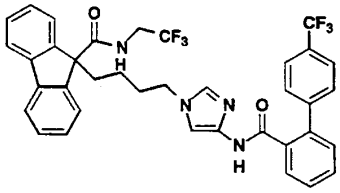


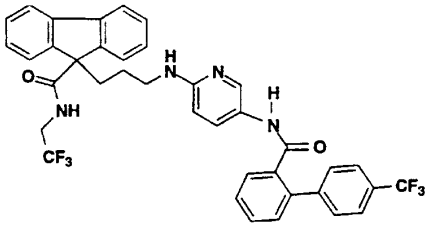


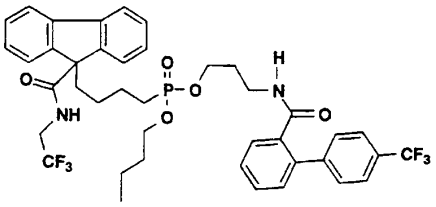


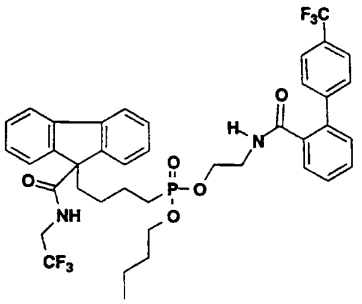


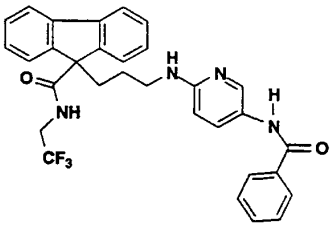


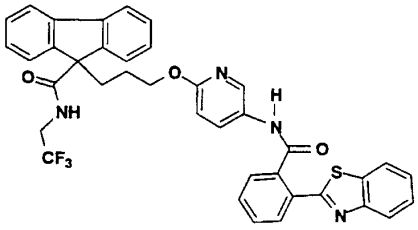


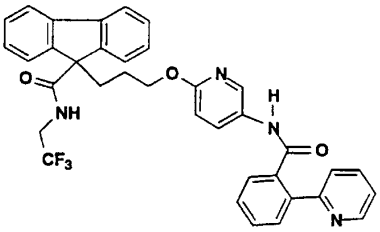


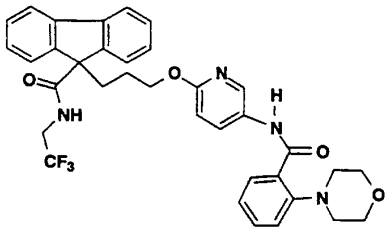


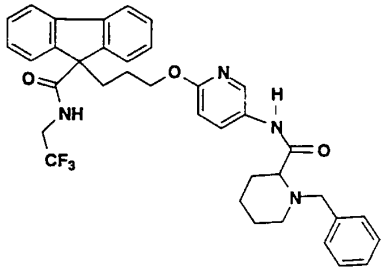


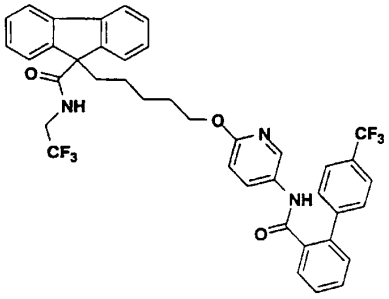


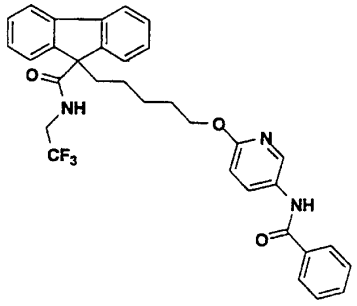


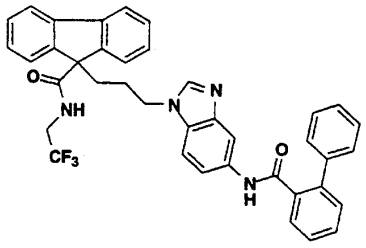


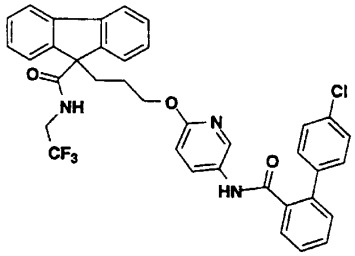


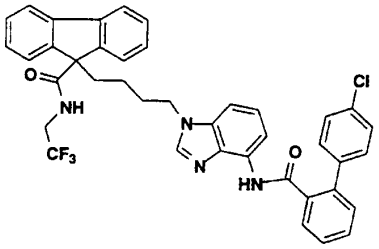


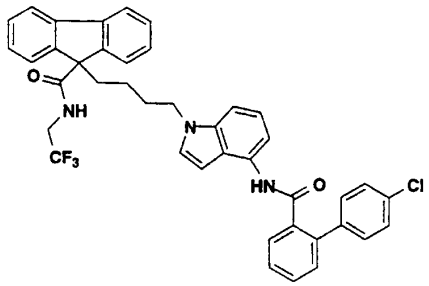


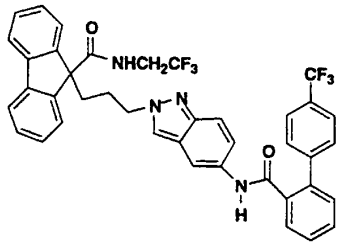


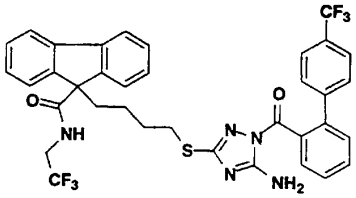


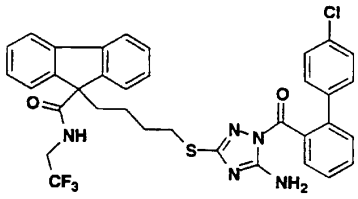


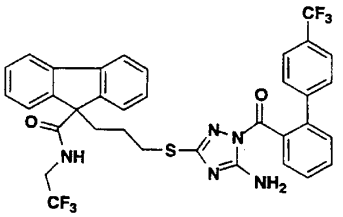


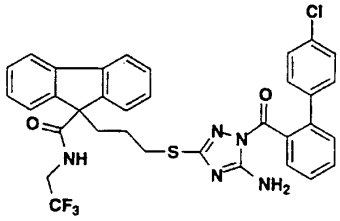


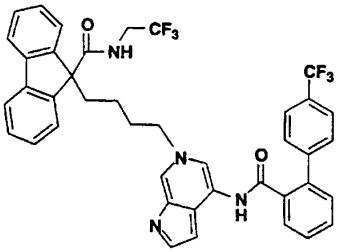


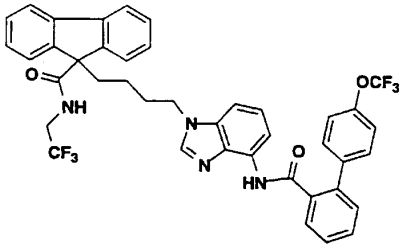


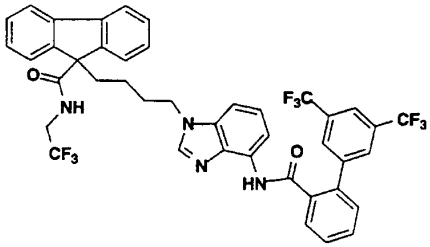


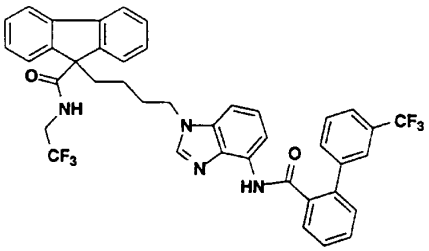


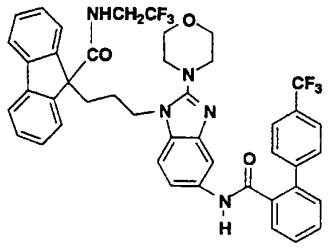


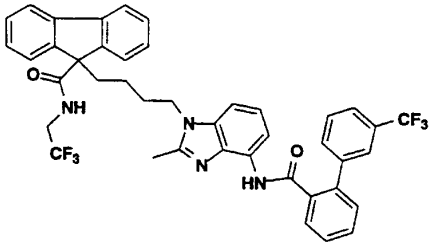


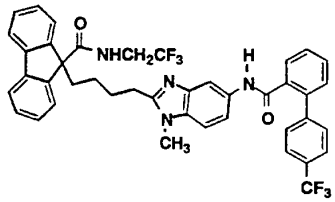


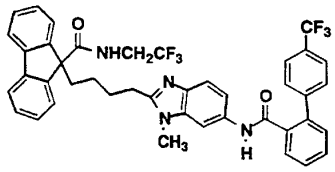


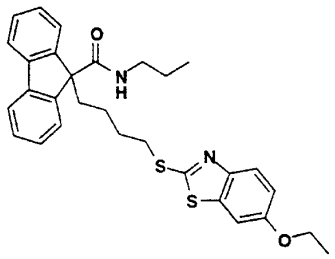


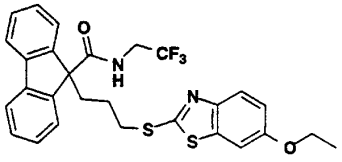


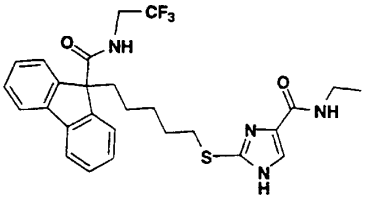


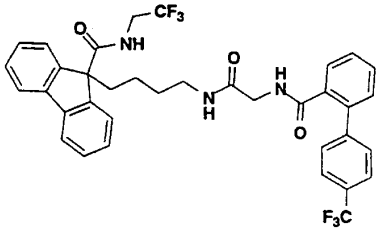


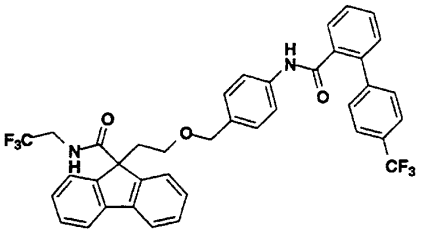


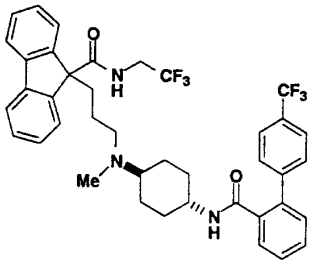


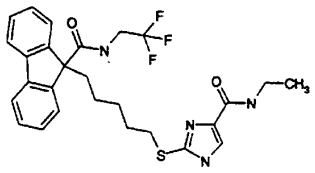


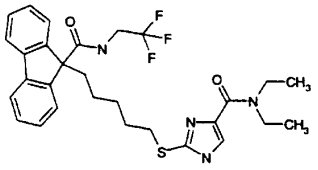


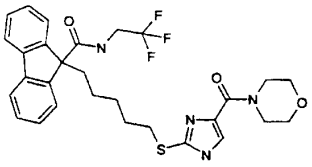


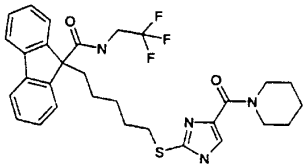


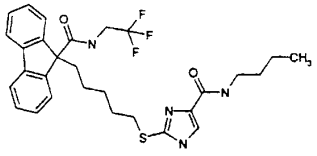


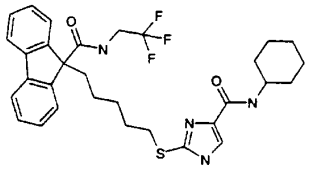


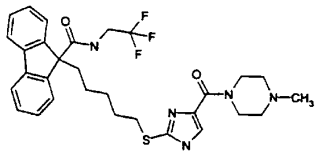


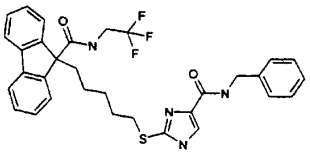


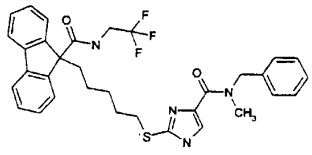


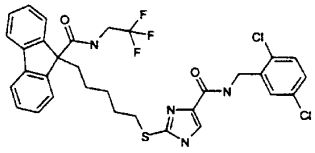


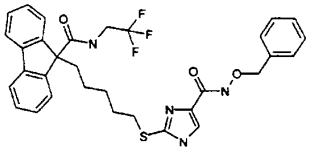


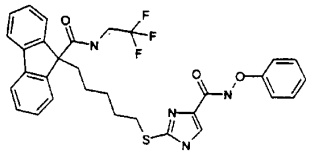


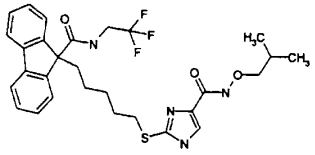


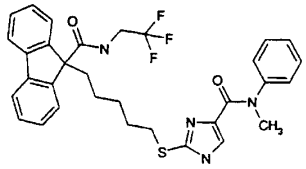


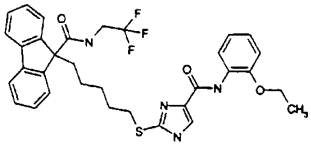


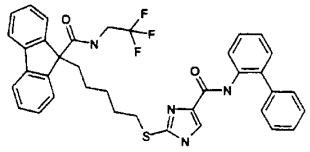


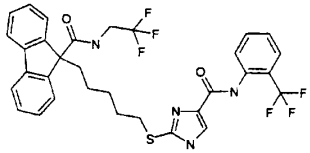


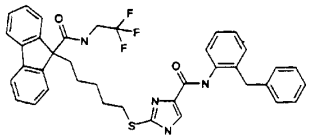


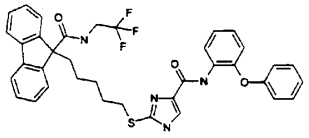


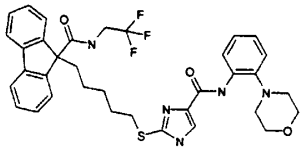


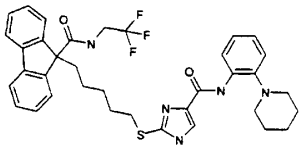


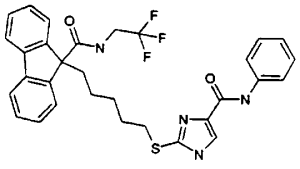


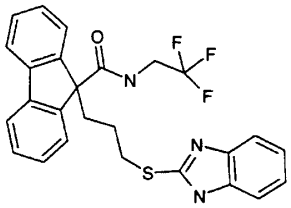


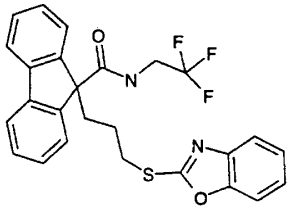


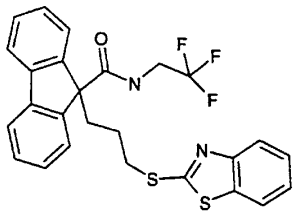


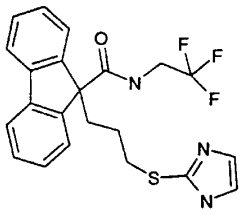


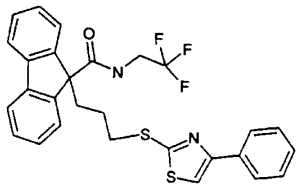


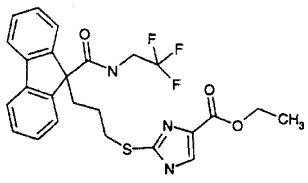


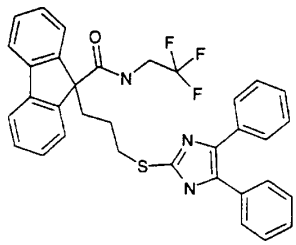


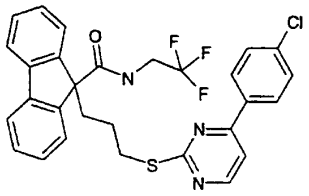


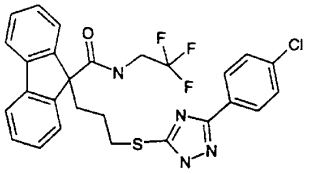


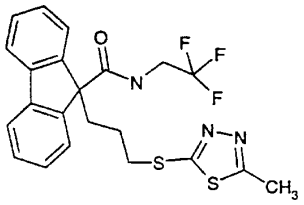


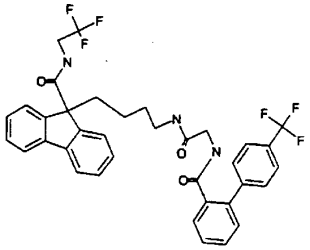


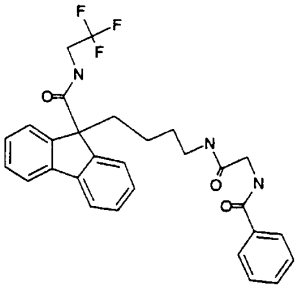


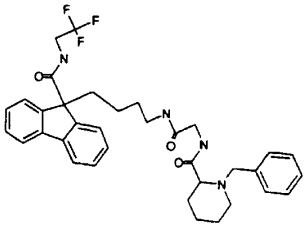


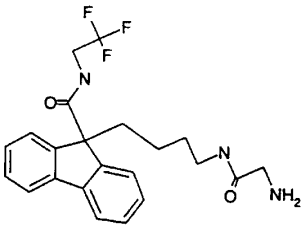


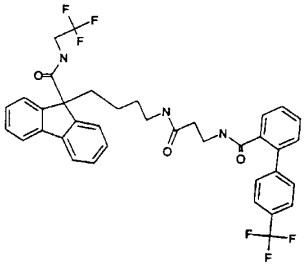


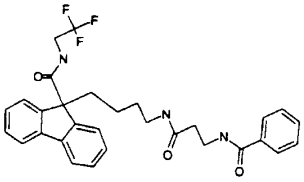


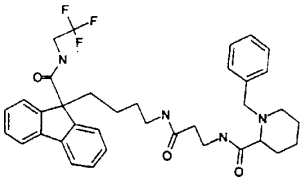


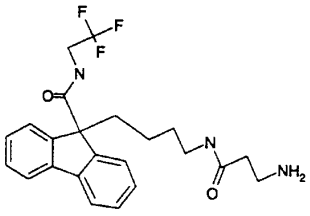


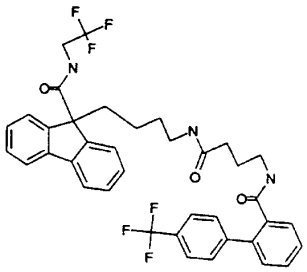


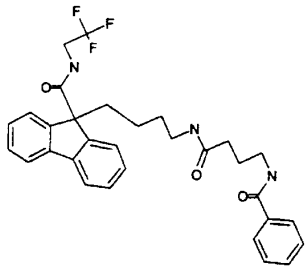


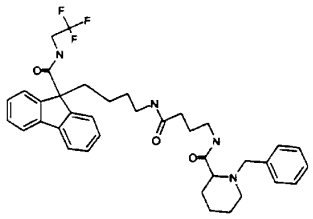


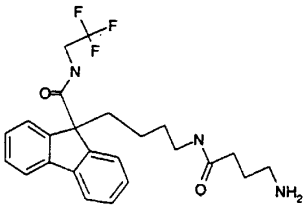


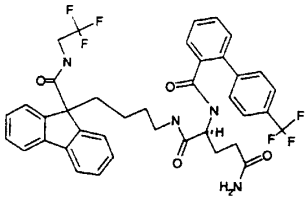


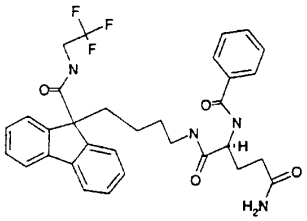


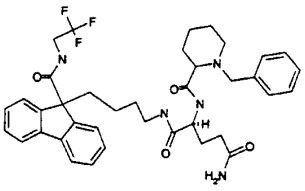


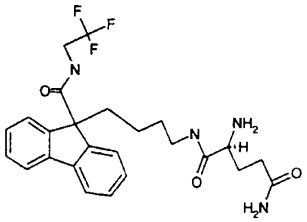


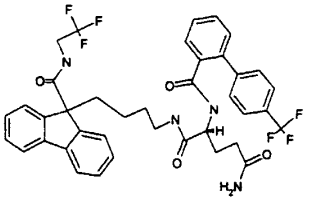


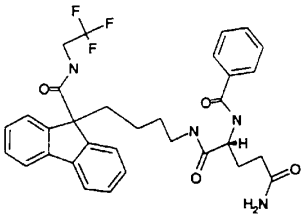


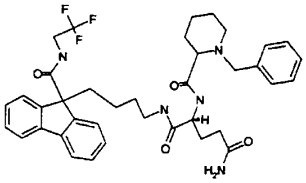


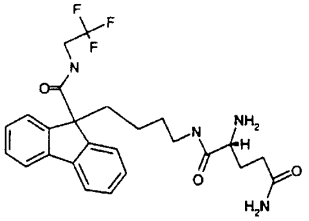


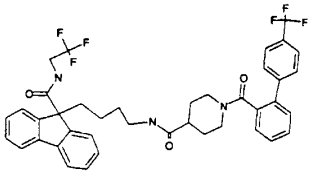


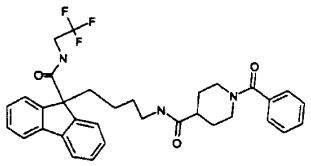


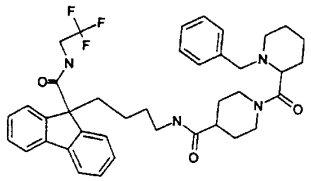


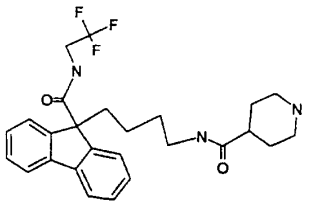


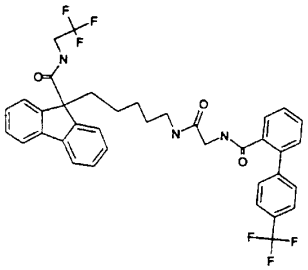


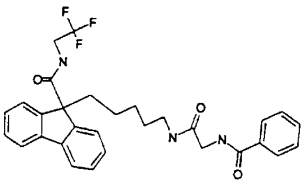


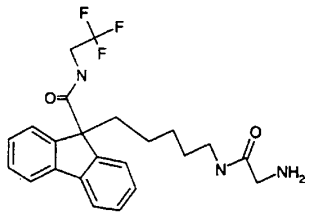


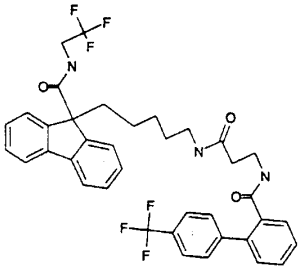


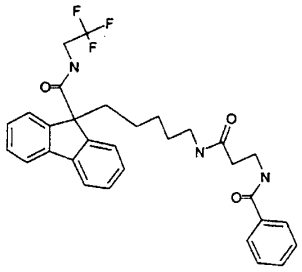


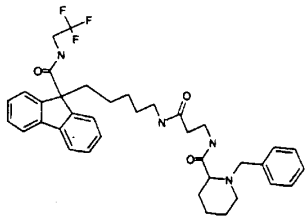


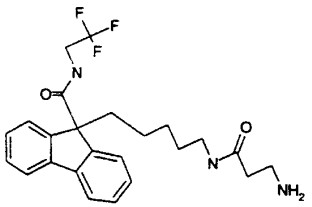


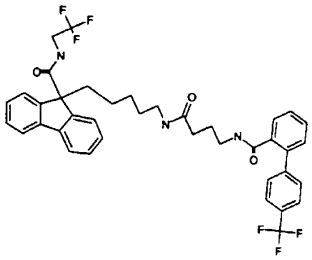


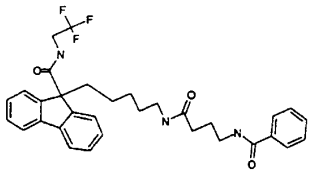


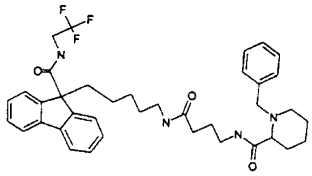


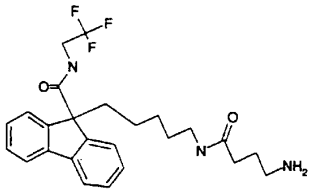


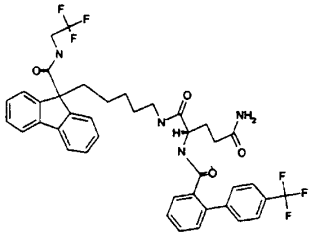


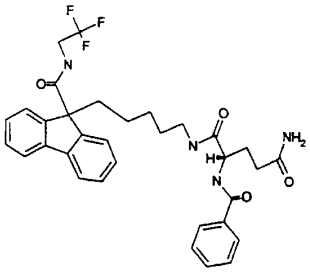


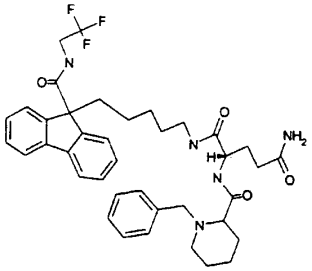


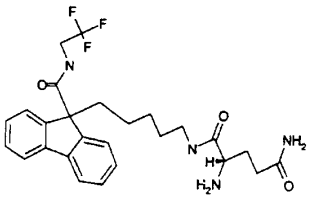


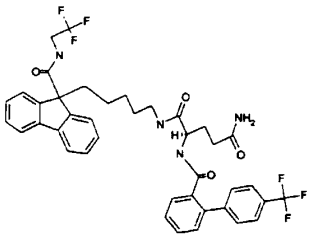


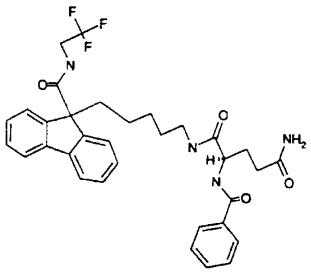


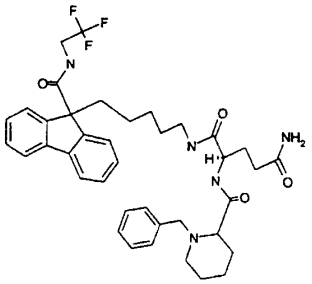


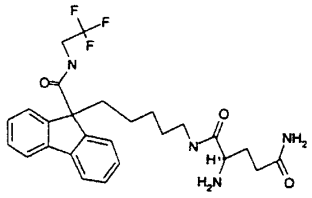


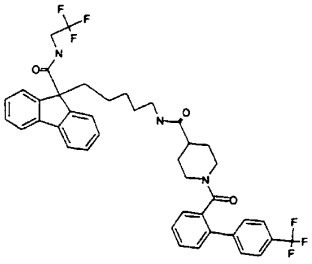


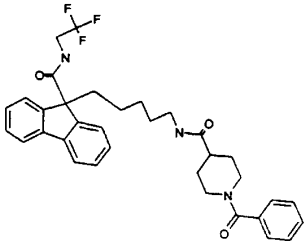


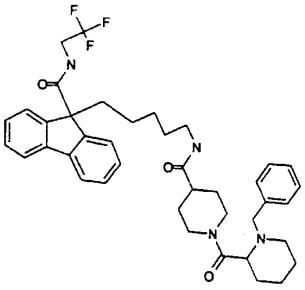


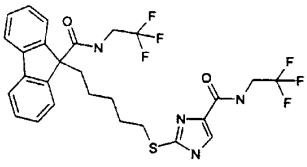


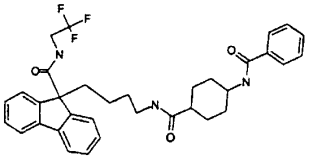


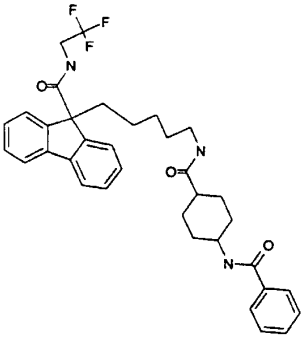


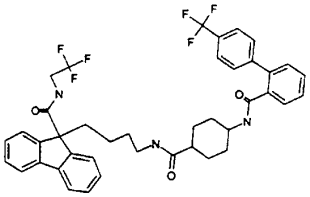


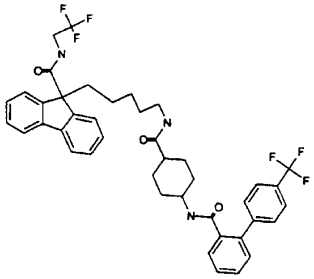


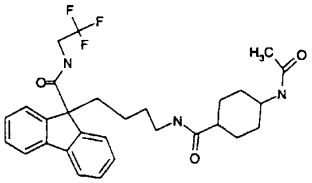


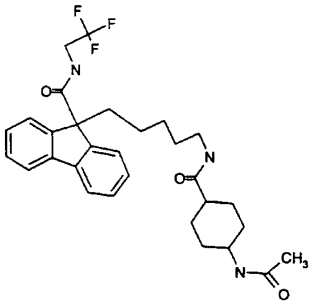


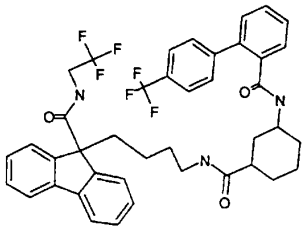


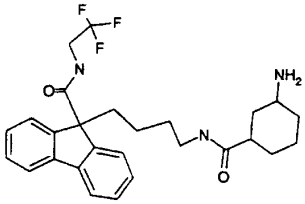


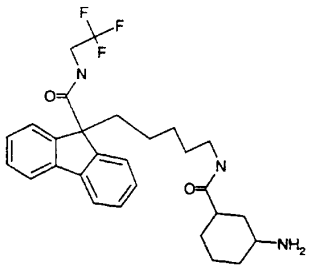


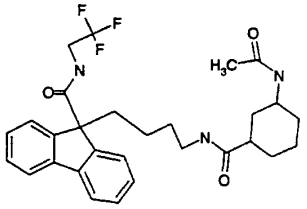


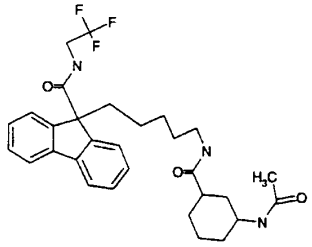


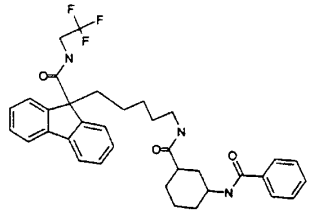


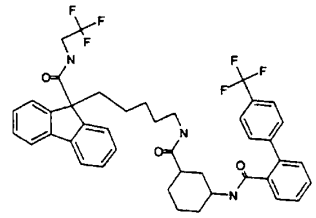


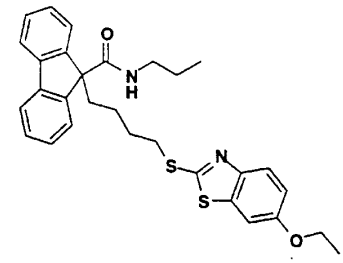


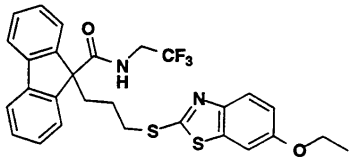












인 화합물 또는 이들의 제약학상 허용되는 염, 에스테르 또는 전구약물 에스테르.

청구항 14

제10항에 있어서, A가 NH이고 R^2L^2가 CF_3CH_2인 화합물.

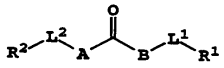
청구항 15

치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항 기재의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유류 종에서의 아테롬성 동맥경화증, 췌장염, 비인슐린 의존성 당뇨병 또는 비만증의 예방, 억제 또는 치료 방법.

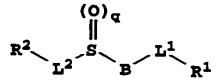
청구항 16

치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하기 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물, 이들의 제약학상 허용되는 염, 또는 N-옥사이드를 투여하는 것을 포함하는, 포유류 종에서의 혈청 지질 농도, 콜레스테롤 및(또는) 트리글리세리드의 저하, 또는 과지방혈증, 과지질혈증, 과지방단백질혈증, 과콜레스테롤혈증, 과혈당증 및(또는) 과트리글리세리드혈증의 억제 및(또는) 치료, 및(또는) 아테롬성 동맥경화증, 췌장염, 비인슐린 의존성 당뇨병 또는 비만증의 예방, 억제 또는 치료 방법.

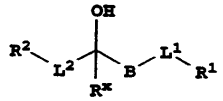
<화학식 I>



<화학식 IA>



<화학식 IB>



상기 식 중,

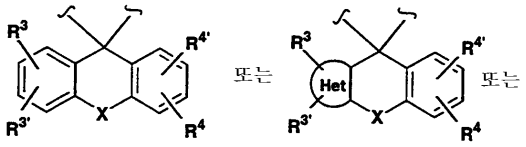
q는 0, 1 또는 2이고,

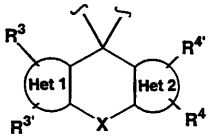
A는 (1) 결합;

(2) -O-; 또는

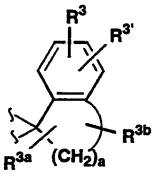
(3)  [여기서, R^5는 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 R^5는 R^2와 함께 고리 내에 4 내지 8개의 구성원소를 함유하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성함]이고;

B는 하기 화학식의 플루오레닐형 기이거나, 또는



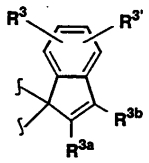


B는 하기 화학식의 인데닐형 기이고;

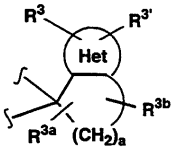


(a = 2,3 또는 4)

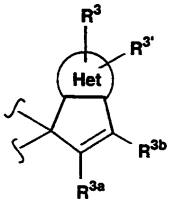
또는



또는

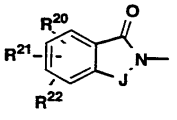
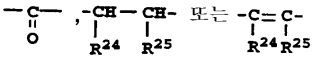


또는



R^x는 H, 알킬 또는 아릴이고;

R^1은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕실, (알킬 또는 아릴)$_3$Si(여기서, 각 알킬 또는 아릴기는 독립적임), 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 알킬아미노, 치환 아릴알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴아미노, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴옥시, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노, 아릴티오, 아릴술피닐, 아릴술포닐, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 시클로헤테로알킬, 헤테로아릴티오, 헤테로아릴술피닐, 헤테로아릴술포닐, -PO(R^{13})(R^{14})(여기서, R^{13} 및 R^{14}는 독립적으로 알킬, 아릴, 알콕시 또는 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알콕시, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 시클로헤테로알콕시 또는 시클로헤테로알킬알콕시임); 아미노카르보닐(여기서, 아미노는 1 또는 2개의 아릴, 알킬 또는 헤테로아릴기로 임의로 치환될 수 있음); 시아노, 1,1-(알콕실 또는 아릴옥시)$_2$알킬(여기서, 2개의 아릴 또는 알킬 치환기는 독립적으로 정의되거나 또는 서로 결합하여 제2 위치에서 L^1 (또는 R^2인 경우 L^2)에 결합된 고리를 형성할 수 있음); 제4 위치에서 L^1 (또는 R^2인 경우 L^2)에 결합된 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란이고;

R^1기는 R^3 또는 R^1기 또는 알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알콕시카르보닐아미노, 아릴옥시카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시카르보닐아미노, 우레이도(여기서, 우레이도 질소들은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의로 치환될 수 있음), 헤테로시클릴카르보닐아미노(여기서, 헤테로 고리는 질소 또는 탄소 원자를 거쳐 카르보닐기에 결합됨), 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노,  [여기서, J는 CHR^{23},  (여기서, R^{23}, R^{24} 및 R^{25}는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬임)이고; R^{20}, R^{21}, R^{22}는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 아릴알킬, 알킬메르캅토, 아릴메르캅토, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록시 또는 할로알킬임]일 수 있는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환될 수 있고; 이 치환기들은 R^1에 직접 결합되거나 또는 개방 위치에서 알킬렌을 거쳐 결합될 수도 있고;

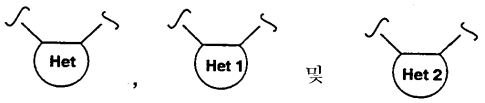
R^2는 독립적으로 R^1에 대해 기재된 기, H, 폴리할로알킬, 또는 시클로헤테로알킬일 수 있고, R^3에 대해 정의된 기 또는 R^1에 대해 정의된 치환기 중 1 내지 4개로 임의로 치환될 수 있고;

L^1은 결합쇄 내에 1 또는 2개의 알켄, 1 또는 2개의 알킨, 산소, 아미노기, 옥소기를 함유할 수 있고, 1 내지 5개의 알킬 또는 할로기로 치환될 수 있는, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌을 포함하는 직쇄에 1 내지 10개의 탄소를 함유하는 결합기이고;

L^2는 L^1과 동일하거나 상이할 수 있으며, 독립적으로 상기 기재된 L^1기 또는 단일 결합일 수 있고;

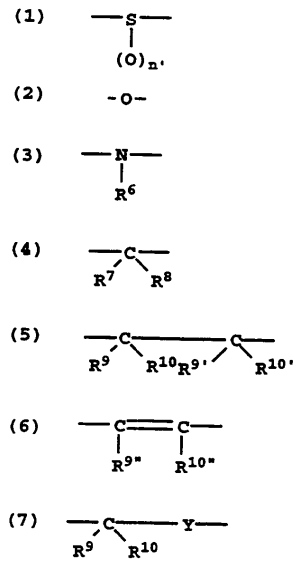
R^3, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{4'}$는 동일하거나 상이할 수 있고, H, 할로겐, CF_3, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬, 아릴, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알키닐옥시, 알카노일, 니트로, 아미노, 티올, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 시아노, Ar, Ar-알킬, ArO, Ar-아미노, Ar-티오, Ar-술피닐, Ar-술포닐, Ar-카르보닐, Ar-카르보닐옥시 또는 Ar-카르보닐아미노(여기서, Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이고, Ar은 Ar에 융합된 1, 2 또는 3개의 추가 고리를 임의로 포함할 수 있음)로부터 독립적으로 선택되고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 히드록시, 니트로, 아미노 또는 티오를 제외한 R^3기일 수 있고;



는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 고리 내에 N, S 또는 O인 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리를 나타내고; N-옥사이드를 포함하고;

X는 결합이거나, 또는 하기 기

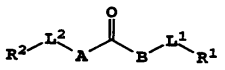


[여기서, Y는 O, N-R^6 또는 S이고; n'는 0, 1 또는 2이고; R^6은 H, 저급 알킬, 아릴, -C(O)-R^{11} 또는 -C(O)-(O)-R^{11}이고; R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하며 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 할로겐, -O-R^{12}이거나, 또는 R^7 및 R^8은 함께 산소가 되어 케톤을 형성할 수 있고; R^9, R^{10}, $R^{9'}$ 및 $R^{10'}$는 동일하거나 상이하며 독립적으로 H, 저급 알킬, 아릴 또는 -O-R^{11}이고; $R^{9'}$ 및 $R^{10'}$는 동일하거나 상이하며 독립적으로 H, 저급 알킬, 아릴, 할로겐 또는 -O-R^{11}이고; R^{11}은 알킬 또는 아릴이고; R^{12}는 H, 알킬 또는 아릴임] 중 하나이고;

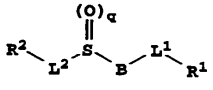
단, 화학식 IA 및 IB의 화합물에 있어서, R^2L^2는 $S=(O)_q$ 또는 $CR^x(OH)$에 직접 결합된 O 또는 N 원자를 포함할 수 없고, 화학식 IA의 화합물에 있어서 R^2L^2는 H일 수 없으며;

화학식 I, IA 및 IB의 화합물에 있어서 R^1 또는 R^2가 시클로헤테로알킬일 경우, R^1 또는 R^2는 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐, 1-아제티디닐 또는 1-(2-옥소-피롤리디닐)은 제외한다.

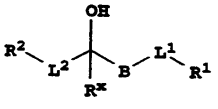
청구항 17

제16항에 있어서, 화합물이 화학식  로 표시되는 것인 방법.

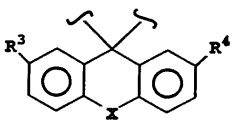
청구항 18

제16항에 있어서, 화합물이 화학식  로 표시되는 것인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 화합물이 화학식  로 표시되는 것인 방법.

청구항 20



제16항에 있어서, 화학식 I의 화합물에서 B는 이고;

A는 NH이고;

X는 결합, 산소 또는 황이고;

R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하며 H 또는 F이고;

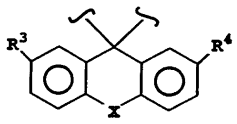
R^1은 각각 임의로 치환되는 아릴, 페닐, 헤테로아릴, 이미다졸릴, 피리딜, 시클로헥실, PO(R^{13})(R^{14}), 헤테로아릴티오, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸-2-티오, 이미다졸-2-티오, 알킬 또는 알케닐, 1,3-디옥산-2-일이고;

R^2는 각각 임의로 치환되는 알킬, 폴리플루오로알킬, 알케닐, 아릴, 페닐, 헤테로아릴, 이미다졸릴 또는 피리딜이고;

L^1은 직쇄에 1 내지 5개의 원자를 함유하는 사슬이고;

L^2는 결합 또는 저급 알킬렌인 방법.

청구항 21



제16항에 있어서, 화학식 IA의 화합물에서 B는 이고;

X는 결합, 산소 또는 황이고;

R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하며 H 또는 F이고;

R^1은 각각 임의로 치환되는 아릴, 페닐, 헤테로아릴, 이미다졸릴, 피리딜, 시클로헥실, PO(R^{13})(R^{14}), 헤테로아릴티오, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸-2-티오, 이미다졸-2-티오, 알킬 또는 알케닐, 1,3-디옥산-2-일이고;

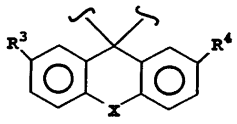
R^2는 각각 임의로 치환되는 알킬, 폴리플루오로알킬, 알케닐, 아릴, 페닐, 헤테로아릴, 이미다졸릴 또는 피리딜이고;

L^1은 직쇄에 1 내지 5개의 원자를 함유하는 사슬이고;

L^2는 결합 또는 저급 알킬렌이고;

q는 0, 1 또는 2인 방법.

청구항 22



제16항에 있어서, 화학식 IB의 화합물에서 B는 이고;

X는 결합, 산소 또는 황이고;

R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하며 H 또는 F이고;

R^1은 각각 임의로 치환되는 아릴, 페닐, 헤테로아릴, 이미다졸릴, 피리딜, 시클로헥실, PO(R^{13})(R^{14}), 헤테로아릴티오, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸-2-티오, 이미다졸-2-티오, 알킬 또는 알케닐, 1,3-디옥산-2-일이고;

R^2는 각각 임의로 치환되는 알킬, 폴리플루오로알킬, 알케닐, 아릴, 페닐, 헤테로아릴, 이미다졸릴 또는 피리딜이고;

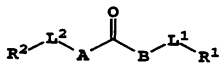
L^1은 직쇄에 1 내지 5개의 원자를 함유하는 사슬이고;

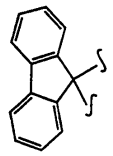
L^2는 결합 또는 저급 알킬렌이고;

R^x는 H인 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 화합물.



상기 식 중, B는  이고;

A는 NH이고,

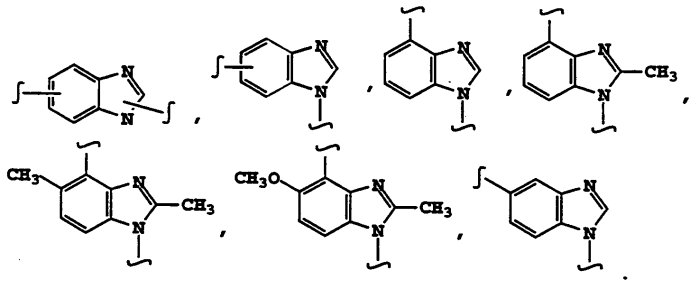
L^2R^2는 CH_2CF_3이고;

L^1은 $-CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$이고;

R^1은 2개의 질소 원자를 포함하는 5원 방향족 고리이며, 이 고리는 아릴 고리에 융합되어 있고, 아릴 잔기 상에서 치환된 헤테로아릴이다.

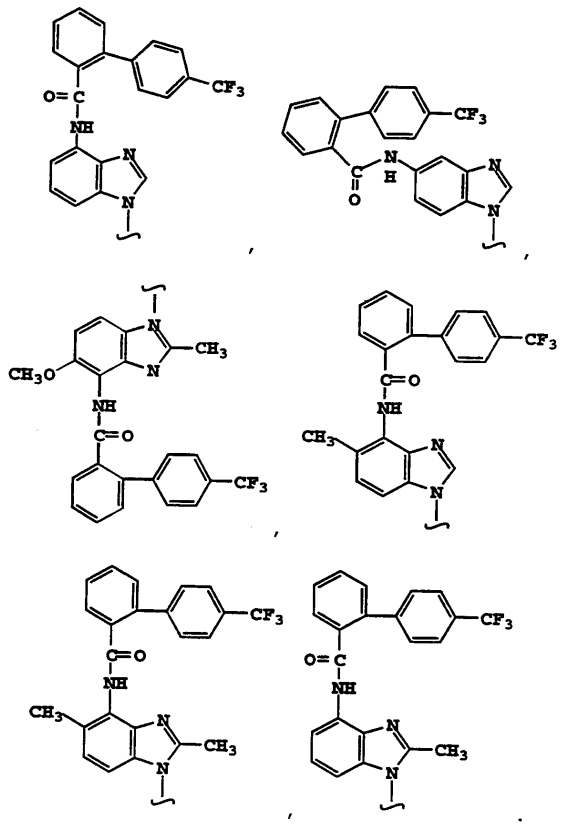
청구항 24

제1항에 있어서, R^1이 하기 화학식인 것인 화합물.



청구항 25

제1항에 있어서, R^1이 하기 화학식인 것인 화합물.



청구항 26

제23항에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 이들의 제약학상 허용되는 염.

