

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 211/68

(11) 공개번호 특2001-0042125  
(43) 공개일자 2001년05월25일

|               |  |             |               |
|---------------|--|-------------|---------------|
| (21) 출원번호     | 10-2000-7010524  |             |               |
| (22) 출원일자     | 2000년09월22일  |             |               |
| 번역문제출일자       | 2000년09월22일  |             |               |
| (86) 국제출원번호   | PCT/US1999/06224   | (87) 국제공개번호 | WO 1999/48870 |
| (86) 국제출원출원일자 | 1999년03월22일  | (87) 국제공개일자 | 1999년09월30일   |
| (81) 지정국      | AP ARIPO특허 : 가나 감비아 케냐 레소토 말라위 수단 시에라리온<br>스와질랜드 우간다 짐바브웨  |             |               |
|               | EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐<br>스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄   |             |               |
|               | EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 사이프러스 독일 덴마크 스<br>페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모<br>나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴  |             |               |
|               | OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카<br>메룬 가봉 기네 기네비소 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고  |             |               |
|               | 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이<br>잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나<br>다 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국<br>그루지야 가나 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북<br>한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토<br>리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽<br>고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 포르투갈 루마니아 러<br>시아 수단 스웨덴 싱가포르 슬로베니아 슬로바키아 시에라리온 타지<br>키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다<br>미국 우즈베키스탄 베트남 유고슬라비아 짐바브웨 |             |               |
| (30) 우선권주장    | 60/079,002 1998년03월23일 미국(US)  |             |               |
| (71) 출원인      | 아벤티스 파마슈티칼즈 프로덕츠 인코포레이티드    오홀러 로스 제이.<br>미국 펜실베이니아주 19426-0997 칼리지빌 피. 오. 박스 5093   |             |               |
| (72) 발명자      | 클레인스콧아이<br>미국펜실베이니아주19402노리스타운햄프턴코오트27<br>거틴케빈알<br>미국뉴저지주07424리틀폴스롱힐로드181아파트먼트6-2  |             |               |
| (74) 대리인      | 이병호  |             |               |

**심사청구 : 없음**

**(54) 피페리디딘 및 N-아미디노피페리디딘 유도체**

**요약**

본 발명은 본 발명의 화합물을 인자 Xa를 함유하는 조성물과 배합함으로써, 인자 Xa의 활성을 억제하는데 유용한, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물, 이의 제조 방법, 트롬빈의 형성 억제 또는 생리학적으로 유해한 과량의 트롬빈과 관련된 질환을 앓고 있는 환자, 또는 개체를 치료하는데 있어서 이의 용도에 관한 것이기도 하다.

**색인어**

인자 Xa, 트롬빈, 바이오이소스티어, 프로드럭, 응집억제제

**명세서**

**기술분야**

화학식 I의 화합물은 인자 Xa의 활성을 억제하는데 유용하며, 또한, 유용한 약리학적 활성을 나타낸다. 따라서, 본 화합물은 약제학적 조성물중에 혼입되어 특정 의과적 질환을 앓고 있는 환자의 치료에 사용된다. 더욱 상세하게, 이들은 인자 Xa 억제제이다. 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 중간체, 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물, 및 인자 Xa의 억제를 포함하여 인자 Xa의 억제제를 약제학적으로 허용되는 양으로 환자에게 투여함으로써 완화될 수 있는 생리학적 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는데 있어서 이

들의 용도에 관한 것이다.

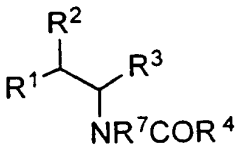
### 배경기술

인자 Xa는 응고 캐스케이드에 있어서 두번째 효소이다. 유리 인자 Xa 및 프로트롬비나제 복합체중에 조립되어 있는 인자 Xa (인자 Xa, 인자 Va, 칼슘 및 인지질)는 둘다 화학식 I의 화합물에 의해 억제된다. 인자 Xa 억제는 억제제와 효소간의 직접적인 복합체 형성에 의해 수득되며 따라서 혈장 보조-인자 안티트롬빈 III과는 독립적이다. 효과적인 인자 Xa 억제는 상기 화합물을 경구 투여, 연속적인 정맥 주입, 볼러스 정맥 투여 또는 프로트롬빈으로부터 트롬빈의 인자 Xa 유발된 형성을 예방하는 목적하는 효과가 성취되는 다른 비경구적 경로에 의해 성취된다.

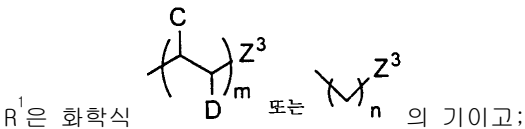
응집억제제 요법은 정맥 및 동맥 혈관 둘다의 여러가지 혈전 질환의 치료 및 예방에 대한 처방이다. 동맥 시스템에서, 비정상적인 혈전의 형성은 주로 관상 동맥, 뇌 및 모세 혈관과 관련있다. 이들 혈관의 혈전성 폐색과 관련된 질환은 원칙적으로 심근경색 (AMI), 불안정한 양기나, 혈전색전증, 혈전용해 요법 및 경피적 경구경 관상 혈관형성술 (PTCA)과 관련된 급성 혈관 폐색증, 잠재적 허혈성 발작, 발작, 간헐성 파행증 및 관상 (CABG) 또는 모세 동맥의 바이패스 이식이다. 장기적인 응집억제제 요법이 또한 PTCA 및 CABG후 흔히 발생하는 혈관 구경 협소 (restenosis)를 방지하는데 유용할 수 있으며, 또한 장기간의 혈액투석 환자에 있어서 혈관 접근 개출을 유지하는데 유용하다. 정맥 혈관의 경우, 병원성 혈전 형성은 주로 복부, 무릎 및 엉덩이 외과적 시술 (deep vein thrombosis, DVT)후 하부 사지의 정맥에서 주로 발생한다. DVT는 또한 폐 혈전색전증에 걸릴 위험이 더 높은 환자를 미리 처치할 수 있다. 전신성 전염된, 혈관내 응혈이상증 (DIC)은 통상적으로 폐혈성 쇼크, 특정 바이러스 감염증 및 암중 동맥 및 정맥 혈관 시스템 둘다에서 발생한다. 상기 질환은 응집 인자 및 수개의 기관 시스템의 미세혈관을 통한 생명-위협 응고의 형성으로 인한 이들의 혈정 억제제의 신속한 소모로 특징된다. 상기 논의된 대표적인 지표로는 모두는 아니지만, 인자 Xa 억제제를 사용한 치료를 할 수 있는 일부 가능한 임상적 징후가 있다. 당해 분야의 숙련가들은 급성 또는 만성 예방적 응고억제제 요법을 필요로하는 상황을 숙지하고 있다.

본 발명은 인자 Xa를 함유하는 조성물과 다음과 같은 화학식 I의 화합물을 혼합함으로써, 인자 Xa의 활성을 억제하는데 유용한 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 N-옥사이드, 이의 용매 화물, 이의 산 바이오이소스티어 (bioisostere), 또는 이의 프로드럭에 관한 것이다:

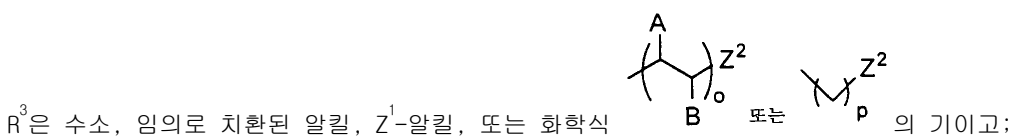
### 화학식 I



상기식에서



$R^2$ 는 수소,  $-CO_2R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-CONR^5R^5$ ,  $-CH_2OR^6$  또는  $-CH_2SR^6$ 이며;



$R^4$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클레닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알키닐이며;

$R^5$ 는 수소 또는 저급 알킬이고;

$R^6$ 는 수소, 저급 알킬,  $Z^2$ -(저급 알킬), 저급 아실, 아로일 또는 헤테로아로일이며;

$R^7$ 는 수소 또는 저급 알킬이고;

A 및 B는 수소 또는 함께 결합을 형성하며;

C 및 D는 수소 또는 함께 결합을 형성하고;

$Z^1$ 은  $R^6O^-$  또는  $R^6S^-$  또는  $Y^1Y^2N^-$ 이며;

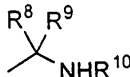
Z<sup>2</sup>는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 헤테로사이클레닐이고;

Z<sup>3</sup>는 치환된 아릴, 치환된 사이클로알킬, 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클레닐, 치환된 융합 아릴사이클로알킬, 치환된 융합 아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴 사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐로, 여기서 상기 환 시스템 치환체 중 1종 이상은 염기성 질소 원자 1개 이상을 함유하거나, 질소 원자 1개 이상이 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클레닐 잔기중에 혼입되며;

Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 아실 또는 아로일이고;

m 및 o는 독립적으로 1 또는 2이며;

n 및 p는 독립적으로 0, 1 또는 3이고, 단,

Z<sup>3</sup>는 화학식 의 잔기(여기서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 수소 또는 함께 =NR<sup>11</sup>을 형성하며, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 수소이다)로 치환될 경우 페닐 이외의 것이다.

본 발명은 또한 화학식 1의 화합물을 함유하는 조성물, 이의 제조 방법, 트롬빈 형성을 억제하거나 생리학적으로 해로운 과량의 트롬빈과 관련있는 질병을 앓고 있는 환자를 치료하는데 있어서 이들의 용도에 관한 것이다.

### 발명의 상세한 설명

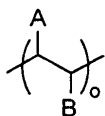
상기, 및 본 발명의 명세서를 통하여 사용되는 바와 같은, 다음 용어는 달리 표시되지 않는 한, 다음의 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:

정의

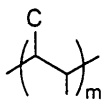
"산 바이오이소스티어"는 카복시기와 광의적으로 유사한 생물학적 특성을 생산하는 화학적 및 물리적 유사성을 갖는 기를 의미한다 (참고: Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, p.283 "Bioisosterism In Drug Design": Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, p.576-579 "Applicaton Of Bioisosterism To New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, p.34-38 "Bioisosteric Replacement and Development Of Lead Compounds In Drug Design": Graham, Theochem, 1995, 343, p.105-109 "Theoretical Studies Applied To Drug Design:ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres"). 적합한 산 바이오이소스티어의 예는 다음과 같다: -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)-CH<sub>2</sub>SH, -C(=O)-NH-CN, 술폰, 포스포노, 알킬술폰닐카바모일, 테트라졸릴, 아릴술폰닐카바모일, 헤테로술폰닐카바모일, N-메톡시카바모일, 3-히드록시-3-사이클로부텐-1,2-디온, 3,5-디옥소-1,2,4-옥사디아졸리디닐 또는 헤테로사이클릭 페놀 (예, 3-히드록시이속사졸릴 및 3-히드록시-1-메틸피라졸릴).

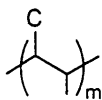
"아실아미노"는 아실-NH-기로, 여기서 아실은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

"알케닐"은 탄소-탄소 이중 결합을 함유하며 쇄중의 탄소수가 약 2 내지 약 15인 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 바람직한 알케닐 기는 쇄중의 탄소수가 2 내지 약 12인 것이며; 더욱 바람직하게는 쇄중의 탄소수가 약 2 내지 약 4인 것이다. 측쇄는 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 저급 알킬 기 1개 이상이 선형 알케닐쇄에 부착되어 있음을 의미한다. "저급 알케닐"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 쇄중의 탄소수가 약 2 내지 약 4임을 의미한다. 알케닐기는 할로 또는 사이클로알킬기 1개 이상으로 치환될 수 있다. 알케닐기의 예로는 에틸, 프로페닐, n-부틸, i-부틸, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜틸, 헵틸, 옥틸, 사이클로헥실부틸 및 데세닐이 있다.



"알케닐렌"은 화학식 의 기 (여기서 A 및 B는 직접 결합을 형성하며 o는 1 또는 2임)



또는 화학식 의 기 (여기서 C 및 D는 직접 결합을 형성하며 m은 1 또는 2임)를 의미한다.

"알콕시"는 알킬-O-기를 의미하며, 여기서 알킬기는 명세서에 기재된 바와 같다. 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시 및 헵톡시가 있다.

"알콕시알킬"은 알킬-O-기를 의미하며 여기서 알킬기는 본 명세서에 기재된 바와 같이 독립적이다. 알콕시알킬기의 예로는 메톡시에틸, 에톡시메틸, n-부톡시메틸 및 사이클로펜틸메틸옥시에틸이 있다.

"알콕시카보닐"은 알킬-O-CO-기를 의미하며, 여기서 알킬기는 명세서에 기재된 바와 같다. 알콕시카보닐기의 예로는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 또는 t-부틸옥시카보닐이 있다.

"알킬"은 쇄중의 탄소수가 약 1 내지 약 20인 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 바람직한 알킬기는 쇄중의 탄소수가 1 내지 약 12인 것이다. 측쇄는 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 저급 알킬기 1개 이상이 선형 알킬쇄에 부착되어 있는 것을 의미한다. "저급 알킬"은 직쇄 또는 측쇄일 수

있는 쇠중의 탄소수가 약 1 내지 약 4인 것을 의미한다. 알킬은 동일하거나 상이할 수 있는 "알킬기 치환체" 1개 이상으로 치환될 수 있으며, 알킬기 치환체로는 할로, 사이클로알킬, 카복시, 알콕시카보닐, 아르알킬옥시카보닐, 헤테로아르알킬옥시카보닐 또는  $Y^1Y^2-NCO-$  가 있으며, 여기서  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나,  $Y^1$  및  $Y^2$ 는  $Y^1$  및  $Y^2$ 가 이를 통하여 연결되어 있는 N과 함께 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성한다. 알킬기의 예로는 메틸, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로펜틸메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, n-펜틸, 3-펜틸, 카복시메틸, 메톡시카보닐에틸, 벤질옥시카보닐메틸, 피리딜메틸옥시카보닐메틸이 있다.

"알킬술폰"은 알킬-SO-기를 의미하며 여기서 알킬기는 상기 정의된 바와 같다. 바람직한 기는 알킬기가 저급 알킬인 것이다.

"알킬술폰"은 알킬-SO<sub>2</sub>-기를 의미하며 여기서 알킬기는 상기 정의된 바와 같다. 바람직한 기는 알킬기가 저급 알킬인 것이다.

"알킬티오"는 알킬-S-기를 의미하며 여기서 알킬기는 명세서에 기재된 바와 같다. 알킬티오기의 예로는 메틸티오, 에틸티오, i-프로필티오 및 헵틸티오가 있다.

"알킬닐"은 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하며 쇠중의 탄소수가 약 2 내지 약 15인 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 바람직한 알킬닐기는 쇠중의 탄소수가 2 내지 약 12인 것이며; 더욱 바람직한 것은 쇠중의 탄소수가 약 2 내지 약 4인 것이다. 측쇄는 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 저급 알킬기가 선형 알킬닐쇄에 부착되어 있는 것을 의미한다. "저급 알킬닐"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는, 쇠중의 탄소수가 약 2 내지 약 4인 것을 의미한다. 알킬닐기는 할로 1개 이상으로 치환될 수 있다. 알킬닐기의 예로는 에틸닐, 프로필닐, n-부틸닐, 2-부틸닐, 3-메틸부틸닐, n-펜틸닐, 헵틸닐, 옥틸닐 및 데실닐이 있다.



"아미디노" 또는 "아미딘"은 화학식  $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ R^9 \\ | \\ NHR^{10} \end{array}$ 의 기를 의미하며,

여기서  $R^8$  및  $R^9$ 는 함께 =NR<sup>11</sup>이며 이때 R<sup>11</sup>은 수소, R<sup>12</sup>O<sub>2</sub>C-, R<sup>12</sup>O-, HO-, R<sup>12</sup>C(O)-, HCO-, 시아노, 임의로 치환된 저급 알킬, 니트로 또는 Y<sup>1a</sup>Y<sup>2a</sup>N-로부터 선택되고; R<sup>10</sup>은 수소, HO-, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 및 R<sup>12</sup>O<sub>2</sub>C-로부터 선택되며; R<sup>12</sup>는 독립적으로 알킬, 임의로 치환된 아르알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고; Y<sup>1a</sup> 및 Y<sup>2a</sup>는 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 바람직한 아미디노기는 R 및 R<sub>a</sub> =NR<sup>11</sup>인 것 들이고, 여기서 R<sup>11</sup>은 수소, HO-, R<sup>12</sup>O-, 또는 임의로 치환된 저급 알킬이고 R<sup>10</sup>은 상기 정의된 바와 같다. 더욱 바람직한 아미디노기는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>가 =NR<sup>11</sup>인 것 들이며, 여기서 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소, HO-, 및 R<sup>12</sup>O<sub>2</sub>C-이다.

"아미노산"은 명세서에 정의된 바와 같은 천연 및 비천연 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 아미노산은 α-아미노기를 갖는 것 들이다. 아미노산은 측쇄중의 치환체에 따라서 중성, 포지티브 또는 네가티브일 수 있다. "중성 아미노산"은 비대전 측쇄 치환체를 함유하는 아미노산을 의미한다. 중성 아미노산의 예로는 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판, 메티오닌, 글리신, 세린, 트레오닌 및 시스테인이 있다. "포지티브 아미노산"은 측쇄 치환체가 생리학적 pH에서 포지티브로 하전된 아미노산을 의미한다. 포지티브 아미노산의 예로는 리신, 아르기닌 및 히스티딘이 있다. "네가티브 아미노산"은 측쇄 치환체가 생리학적 pH에서 네가티브로 하전된 아미노산을 의미한다. 네가티브 아미노산의 예로는 아스파르트산 및 글루탐산이 있다. 바람직한 아미노산은 α-아미노산이다. 더욱 바람직한 아미노산은 α-탄소에서 L-입체화학을 갖는 α-아미노산이다. 천연 아미노산의 예로는 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판, 메티오닌, 글리신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 트로신, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 아스파르트산 및 글루탐산이다.

"아미노 보호기"는 합성 공정중에 바람직하지 못한 반응에 대해 아미노산을 보호하며 선택적으로 제거할 수 있는 것으로 당해 분야에 공지된, 용이하게 제거가능한 기를 의미한다. 아민 보호기의 용도는 합성 공정중에 바람직하지 못한 반응에 대해 기를 보호하기 위하여 당해분야에 숙지되어 있으며 그러한 수많은 보호기가 예를들면 본원에서 참고로 인용되는 하기 문헌에 공지되어 있다: T.H. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd. edition, John Wiley & Sons, New York (1991). 바람직한 아민 보호기는 포르밀, 아세틸, 클로로아세틸, 트리클로로아세틸, o-니트로페닐아세틸, o-니트로페닐 시아세틸, 트리플루오로아세틸, 아세토아세틸, 4-클로로부틸, 이소부틸, o-니트로신나모일, 피콜리노일, 아실이소티오시아네이트, 아미노카프로일, 벤조일 등을 포함한 아실, 및 메톡시카보닐, 9-플루오레닐 메톡시카보닐, 2,2,2-트리플루오로에톡시카보닐, 2-트리메틸실릴에톡시카보닐, 비닐옥시카보닐, 알킬옥시카보닐, t-부틸옥시카보닐 (BOC), 1,1-디메틸프로피닐옥시카보닐, 벤질옥시카보닐 (CBZ), p-니트로벤질옥시카보닐, 2,4-디클로로벤질옥시카보닐 등을 포함한 아실옥시이다.

"산 불안정한 아민 보호기"는 다른 시약에 대해서는 상대적으로 안정하게 남아있는 반면 산 처리에 의해 용이하게 제거되는 상기 정의된 바와 같은 아민 보호기를 의미한다. 바람직한 산 불안정한 아민 보호기는 3급-부톡시카보닐 (BOC)이다.

"수소화반응 불안정한 아민 보호기"는 다른 시약에 대해서는 상대적으로 안정하게 남아있는 반면 수소화반응에 의해 용이하게 제거되는 상기 정의된 바와 같은 아민 보호기를 의미한다. 바람직한 수소화반응 불안정한 아민 보호기는 벤질옥시카보닐 (CBZ)이다.

"수소화반응 불안정한 산 보호기"는 다른 시약에 대해서는 상대적으로 안정하게 남아있는 반면 수소화반

응에 의해 용이하게 제거되는 상기 정의된 바와 같은 산 보호기를 의미한다. 바람직한 수소화반응 불안정한 산 보호기는 벤질이다.

"아르알콕시카보닐"은 아르알킬-O-CO-기를 의미하며 여기서 아르알킬기는 명세서에 기재된 바와 같다. 아르알콕시카보닐기의 예는 벤질옥시카보닐이다.

"아르알킬"은 아릴-알킬-기를 의미하며 여기서 아릴 및 알킬은 명세서에 기재된 바와 같다. 아르알킬기의 예로는 벤질, 2-펜에틸 및 나프탈렌메틸이 있다.

"아르알킬아미노"는 아릴-알킬-NH-기를 의미하며 여기서 아릴및알킬은 명세서에 정의된 바와 같다.

"아르알킬티오"는 아르알킬-S-기를 의미하며 여기서 아르알킬기는 명세서에 기재된 바와 같다. 아르알킬티오의 예는 벤질티오이다.

"방향족"은 하기 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴을 의미한다. 바람직한 방향족기로는 페닐, 할로 치환된 페닐 및 아자헤테로아릴이 있다.

"아로일"은 아릴-CO-기를 의미하며 여기서 아릴기는 명세서에 기재된 바와 같다. 상기 기의 예로는 벤조일 및 1- 및 2-나프토일이 있다.

"아로일아미노"는 아로일-NH-기를 의미하며 여기서 아로일은 명세서에 정의된 바와 같다.

"아릴"은 탄소수가 약 6 내지 약 14, 바람직하게는 약 6 내지 약 10인 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 아릴은 동일하거나 상이할 수 있으며 명세서에 정의된 바와 같은 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환된다. 대표적인 아릴기로는 페닐 또는 나프틸, 치환된 페닐 또는 치환된 나프틸이 있다.

"아릴디아조"는 아릴-아조-기를 의미하며 여기서 아릴 및 아조기는 명세서에 정의된 바와 같다.

"융합된 아릴사이클로알케닐"은 명세서에 정의된 바와 같은 융합된 아릴 및 사이클로알케닐을 의미한다. 바람직한 융합된 아릴사이클로알케닐은 이의 아릴이 페닐이며 사이클로알케닐의 탄소수가 약 5 내지 약 6인 것들이다. 변이체로서 융합된 아릴사이클로알케닐은 상기와 같은 것일 수 있는 이의 환 시스템의 원자를 통하여 결합될 수 있다. 융합된 아릴사이클로알케닐은 명세서에 정의된 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환될 수 있다. 대표적인 융합된 아릴사이클로알케닐로는 1,2-디히드로나프틸렌, 인덴 등이 있다.

"융합된 아릴사이클로알킬"은 명세서에 정의된 바와 같은 융합된 아릴 및 사이클로알킬을 의미한다. 바람직한 융합된 아릴사이클로알킬은 이의 아릴이 페닐이며 사이클로알킬의 탄소수가 약 5 내지 약 6인 것들이다. 변이체로서 융합된 아릴사이클로알킬은 상기와 같은 것일 수 있는 이의 환 시스템의 원자를 통하여 결합될 수 있다. 융합된 아릴사이클로알킬은 명세서에 정의된 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환될 수 있다. 대표적인 융합된 아릴사이클로알킬로는 1,2,3,4-테트라히드로나프틸렌 등이 있다.

"융합된 아릴헤테로사이클레닐"은 명세서에 정의된 바와 같은 융합된 아릴 및 아릴헤테로사이클레닐을 의미한다. 바람직한 융합된 아릴헤테로사이클레닐은 이의 아릴이 페닐이며 헤테로사이클레닐의 탄소수가 약 5 내지 약 6인 것들이다. 변이체로서 융합된 아릴헤테로사이클레닐은 상기와 같은 것일 수 있는 이의 환 시스템의 원자를 통하여 결합될 수 있다. 융합된 아릴헤테로사이클레닐의 헤테로사이클레닐 부위 앞의 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 표시는 질소, 산소 또는 황 원자 1개 이상이 각각 환 원자로서 존재하는 것을 정의한다. 융합된 아릴헤테로사이클레닐은 명세서에 정의된 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환될 수 있다. 융합된 아릴헤테로사이클레닐의 질소 또는 황 원자는 대응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 대표적인 융합된 아릴사이클레닐로는 3H-인돌리닐, 1H-2-옥소퀴놀리닐, 2H-1-옥소이소퀴놀리닐, 1,2-디히드로퀴놀리닐, 3,4-디히드로퀴놀리닐, 1,2-디히드로이소퀴놀리닐, 3,4-디히드로이소퀴놀리닐 등이 있다.

"융합된 아릴헤테로사이클릴"은 명세서에 정의된 바와 같은 융합된 아릴 및 헤테로사이클릴을 의미한다. 바람직한 융합된 아릴헤테로사이클릴은 이의 아릴이 페닐이고 헤테로사이클릴의 환 원자수가 약 5 내지 약 6인 것들이다. 변이체로서 융합된 아릴헤테로사이클릴은 상기와 같은 것일 수 있는 이의 환 시스템의 원자를 통하여 결합될 수 있다. 융합된 아릴헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 부위 앞의 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 표시는 질소, 산소 또는 황 원자 1개 이상이 각각 환 원자로서 존재하는 것을 정의한다. 융합된 아릴헤테로사이클릴은 명세서에 정의된 바와 같은 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환될 수 있다. 융합된 아릴헤테로아릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 융합된 아릴헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 부위의 질소 또는 황 원자는 또한 대응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 대표적인 바람직한 융합된 아릴헤테로사이클릴 환 시스템으로는 인돌리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린, 1H-2,3-디히드로이소인돌-2-일, 2,3-디히드로벤즈[f]이소인돌-2-일, 1,2,3,4-테트라히드로벤즈[g]이소퀴놀린-2-일 등이 있다.

"아릴옥시"는 아릴-O-기를 의미하며 여기서 아릴기는 명세서에 정의된 바와 같다. 상기 기의 예로는 페녹시 및 2-나프틸옥시가 있다.

"아릴옥시카보닐"은 아릴-O-CO-기를 의미하며 여기서 아릴기는 명세서에 정의된 바와 같다. 아릴옥시카보닐기의 예로는 페녹시카보닐 및 나프톡시카보닐이 있다.

"아릴술포닐"은 아릴-SO<sub>2</sub>-기를 의미하며 여기서 아릴기는 명세서에 정의된 바와 같다.

"아릴술폠피닐"은 아릴-SO-기를 의미하며 여기서 아릴기는 명세서에 정의된 바와 같다.

"아릴티오"은 아릴-S-기를 의미하며 여기서 아릴기는 명세서에 정의된 바와 같다. 아릴티오기의 예로는 페닐티오 및 나프틸티오가 있다.

"염기성 질소 원자"는 양자화될 수 있는 비-결합된 전자쌍을 갖는 sp<sup>2</sup> 또는 sp<sup>3</sup> 하이브리드화된 질소 원자

를 의미한다. 염기성 질소 원자의 예로는 임의로 치환된 이미노, 임의로 치환된 아미노 및 임의로 치환된 아미디노기가 있다.

"카복시"는  $\text{H}0(\text{O})\text{C}-$  (카복실산) 기를 의미한다.

"본 발명의 화합물", 및 등가의 표현은 상기한 바와 같은 화학식 1의 화합물을 포함하는 것을 의미하며, 상기 표현은 프로드럭, 약제학적으로 허용되는 염, 및 허용되는 경우 용매화물, 예, 수화물을 포함한다. 유사하게, 이들 자체가 특허청구되는지와는 상관없이 중간체에 대한 언급은 이의 염, 및 허용되는 경우, 용매화물을 포함함을 의미한다. 명확하게 할 목적으로, 허용될 경우 특정 예는 때때로 교재에 표시되지만, 이들 예는 순전히 설명적인 것이며 허용되는 경우 다른 예를 배제시키는 것은 아니다.

"사이클로알킬"은 탄소수가 약 3 내지 약 10, 바람직하게는 약 5 내지 약 10인 비-방향족 모노- 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 환 시스템의 바람직한 환 크기는 환 탄소수가 약 5 내지 약 6인 것이다. 사이클로알킬은 동일하거나 상이할 수 있으며 명세서에 정의된 바와 같은 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환된다. 대표적인 모노사이클릭 사이클로알킬로는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등이 있다. 대표적인 멀티사이클릭 사이클로알킬로는 1-데칼린, 노르보르닐, 아다만트-(1- 또는 2)일 등이 있다. 사이클로알킬에 대해 바람직한 환 시스템 치환체는 아미디노 또는 상기 정의된 바와 같은  $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$ -이 있다.

"사이클로알케닐"은 탄소수가 약 3 내지 약 10, 바람직하게는 약 5 내지 약 10이며, 탄소-탄소 이중결합을 1개 이상 함유하는 비-방향족 모노- 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 상기 환 시스템의 환의 바람직한 환 크기는 환 탄소수가 약 5 내지 약 6인 것이다. 사이클로알케닐은 동일하거나 상이할 수 있으며 명세서에 정의된 바와 같은 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환된다. 대표적인 모노사이클릭 사이클로알케닐로는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 등이 있다. 대표적인 멀티사이클릭 사이클로알케닐은 노르보르닐레닐이다. 사이클로알킬에 대해 바람직한 환 시스템은 아미디노 또는 명세서에 정의된 바와 같은  $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$ -이다.

"유도체"는 개질된 산의 에스테르 또는 아미드, 알코올 또는 티올의 경우 벤질기, 및 아민의 경우 부톡시 카보닐기와 같은, 보호기와 같이, 통상의 숙련된 화학자에 의해 일상적인 것으로 인식되는, 화학적으로 개질된 화합물을 의미한다.

"디-알킬아미노"는 (알킬)(알킬)-아미노기를 의미하며 여기서 알킬기는 명세서에 정의된 바와 같이 독립적이다.

"디아조"는 2가  $-\text{N}=\text{N}-$  라디칼을 의미한다.

"유효량"은 목적하는 치료 효과를 생산하는데 있어서 유효한 본 발명에 따르는 화합물/조성물의 양을 의미한다.

"할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도를 의미한다. 플루오로, 클로로 또는 브로모가 바람직하며 플루오로 또는 클로로가 가장 바람직하다.

"헤테로아르알케닐"은 헤테로아릴-알케닐-기를 의미하며 여기서 헤테로아릴 및 알케닐은 명세서에 기재된 바와 같다. 바람직한 헤테로아르알케닐은 저급 알케닐 잔기를 함유한다. 아르알케닐기의 예는 4-피리딜 비닐, 티에닐에테닐, 피리딜에테닐, 이미다졸릴에테닐 및 피라지닐에테닐이다.

"헤테로아르알킬"은 헤테로아릴-알킬-기를 의미하며 여기서 헤테로아릴 및 알킬은 명세서에 기재된 바와 같다. 바람직한 헤테로아르알킬은 저급 알킬 잔기를 함유한다. 일례의 헤테로아르알킬기는 티에닐메틸, 피리딜메틸, 이미다졸릴메틸 및 피라지닐메틸을 함유할 수 있다.

"헤테로아르알키닐"은 헤테로아릴-알키닐-기를 의미하여 여기서 헤테로아릴 및 알키닐은 명세서에 기재된 바와 같다. 바람직한 헤테로아르알키닐은 저급 알키닐 잔기를 함유한다. 일례의 헤테로아르알키닐기는 피리드-3-일아세틸레닐 및 퀴놀린-3-일아세틸레닐 및 4-피리딜에티닐이다.

"헤테로아로일"은 헤테로아릴- $\text{CO}$ -기를 의미하며 여기서 헤테로아릴기는 명세서에 기재된 바와 같다. 일례의 기로는 티오페노일, 니코티노일, 피롤-2-일카보닐 및 1- 및 2-나프토일 및 피리디노일이 있다.

"헤테로아릴"은 탄소수가 약 5 내지 약 14, 바람직하게는 약 5 내지 약 10이며, 환 시스템중 탄소 원자 1개 이상이 탄소 이외의 헤테로 원소(들), 예를들어, 산소 또는 황인, 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 상기 환 시스템의 환의 바람직한 환 크기는 환 원자수 약 5 내지 약 6인 것이다. "헤테로아릴"은 또한 동일하거나 상이할 수 있으며, 명세서에 정의된 바와 같은 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 치환될 수 있다. 헤테로아릴 앞의 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 표시는 질소, 산소 또는 황 원자 1개 이상이 각각 환 원자로서 존재하는 것을 정의한다. 헤테로아릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있으며 또한 대응하는 N-옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 대표적인 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴기로는 피라지닐, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피리다지닐, 퀴놀살리닐, 프탈라지닐, 이미다조[1,2-a]피리딘, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤조푸라자닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티에노피리딜, 쿠나졸리닐, 티에노피리미딜, 피롤로피리딜, 이미다조피리딜, 이소퀴놀리닐, 벤조아자인돌, 1,2,4-트리아지닐 등이 있다. 바람직한 헤테로아릴기로는 피라지닐, 티에닐, 피리딜, 피리미디닐, 이속사졸릴 및 이소티아졸릴이 있다.

"헤테로아릴알케닐"은 헤테로아릴-알케닐기를 의미하며 여기서 헤테로아릴 및 알케닐 잔기는 명세서에 기재된 바와 같다. 바람직한 헤테로아릴알케닐기는  $\text{C}_{2-12}$  알케닐 잔기를 함유한다. 일례의 헤테로아릴알케닐기로는 피리딜펜테닐, 피리딜헥세닐 및 피리딜헵테닐이 있다.

"헤테로아릴알키닐"은 아릴-알키닐-기를 의미하며 여기서 헤테로아릴 및 알키닐 잔기는 명세서에 기재된

바와 같다. 바람직한 헤테로아릴알킬기는 C<sub>2-12</sub> 알킬 잔기를 함유한다. 일례의 헤테로아릴알킬기로는 3-피리딜-부트-2-이닐 및 피리딜프로피닐이 있다.

"헤테로아릴디아조"는 헤테로아릴-아조-기를 의미하며 여기서 헤테로아릴 및 아조기는 명세서에 정의된 바와 같다.

"융합된 헤테로아릴사이클로알케닐"은 명세서에 정의된 바와 같은 융합된 헤테로아릴 및 사이클로알케닐을 의미한다. 바람직한 융합된 헤테로아릴사이클로알케닐은 이의 헤테로아릴이 페닐이고 사이클로알케닐의 환 원자수가 약 5 내지 약 6인 것들이다. 변이체로서 융합된 헤테로아릴사이클로알케닐은 상기와 같을 수 있는 이의 환 시스템의 원자를 통하여 결합될 수 있다. 융합된 헤테로아릴사이클로알케닐의 헤테로아릴 부위 앞에 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 표시는 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재하는 것을 정의한다. 융합된 헤테로아릴사이클로알케닐은 명세서에 정의된 바와 같은 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환될 수 있다. 융합된 헤테로아릴사이클로알케닐의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 융합된 헤테로아릴사이클로알케닐의 헤테로아릴 부위의 질소 원자는 또한 대응하는 N-옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 대표적인 융합된 헤테로아릴사이클로알케닐로는 5,6-디히드로퀴놀린, 5,6-디히드로이소퀴놀린, 5,6-디히드로퀴놀리놀, 5,6-디히드로퀴나졸리놀, 4,5-디히드로-1H-벤조이미다졸리놀, 4,5-디히드로벤조옥사졸리놀 등이 있다.

"융합된 헤테로아릴사이클로알킬"은 명세서에 정의된 바와 같은 융합된 헤테로아릴 및 사이클로알킬을 의미한다. 바람직한 융합된 헤테로아릴사이클로알킬은 이의 헤테로아릴의 환 원자수가 약 5 내지 약 6이고 사이클로알킬의 환 원자수가 약 5 내지 약 6인 것들이다. 변이체로서 융합된 헤테로아릴사이클로알킬은 상기와 같을 수 있는 이의 환 시스템의 원자를 통하여 결합될 수 있다. 융합된 헤테로아릴사이클로알킬의 헤테로아릴 부위 앞에 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 표시는 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재하는 것을 정의한다. 융합된 헤테로아릴사이클로알킬은 명세서에 정의된 바와 같은 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환될 수 있다. 융합된 헤테로아릴사이클로알킬의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 융합된 헤테로아릴사이클로알킬의 헤테로아릴 부위의 질소 원자는 대응하는 N-옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 대표적인 융합된 헤테로아릴사이클로알킬로는 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린, 5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린, 5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸리놀, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤조이미다졸리놀, 4,5,6,7-테트라히드로벤조옥사졸리놀, 1H-4-옥사-1,5-디아자나프탈렌-2-오닐, 1,3-디히드로이미다졸-[4,5]-피리딘-2-오닐 등이 있다.

"융합된 헤테로아릴헤테로사이클레닐"은 명세서에 정의된 바와 같은 융합된 헤테로아릴 및 헤테로사이클레닐을 의미한다. 바람직한 융합된 헤테로아릴헤테로사이클레닐은 이의 헤테로아릴의 환 원자수가 약 5 내지 약 6이고 헤테로사이클레닐의 환 원자수가 약 5 내지 약 6인 것들이다. 변이체로서 융합된 헤테로아릴헤테로사이클레닐은 상기와 같을 수 있는 이의 환 시스템의 원자를 통하여 결합될 수 있다. 융합된 헤테로아릴헤테로사이클레닐의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클레닐 부위 앞에 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 표시는 질소, 산소 또는 황 원자 1개 이상이 각각 환 원자로서 존재하는 것을 정의한다. 융합된 헤테로아릴헤테로사이클레닐은 명세서에 정의된 바와 같은 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환될 수 있다. 융합된 헤테로아릴헤테로사이클레닐의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 융합된 헤테로아릴헤테로사이클레닐의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클레닐의 질소 또는 황 원자는 대응하는 N-옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 융합된 헤테로아릴헤테로사이클레닐의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클레닐의 질소 또는 황 원자는 대응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 대표적인 융합된 헤테로아릴헤테로사이클레닐로는 7,8-디히드로[1,7]나프티리디닐, 1,2-디히드로[2,7]나프티리디닐, 6,7-디히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딜, 1,2-디히드로-1,5-나프티리디닐, 1,2-디히드로-1,6-나프티리디닐, 1,2-디히드로-1,7-나프티리디닐, 1,2-디히드로-1,8-나프티리디닐, 1,2-디히드로-1,7-나프티리디닐, 1,2-디히드로-1,8-나프티리디닐, 1,2-디히드로-2,6-나프티리디닐 등이 있다.

"융합된 헤테로아릴헤테로사이클릴"은 명세서에 정의된 바와 같은 융합된 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴을 의미한다. 바람직한 융합된 헤테로아릴헤테로사이클릴은 이의 헤테로아릴의 환 원자수가 약 5 내지 약 6이고 헤테로사이클릴의 환 원자수가 약 5 내지 약 6인 것들이다. 변이체로서 융합된 헤테로아릴헤테로사이클릴은 상기와 같을 수 있는 이의 환 시스템의 원자를 통하여 결합될 수 있다. 융합된 헤테로아릴헤테로사이클릴의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 부위 앞에 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 표시는 질소, 산소 또는 황 원자 1개 이상이 각각 환 원자로서 존재하는 것을 의미한다. 융합된 헤테로아릴헤테로사이클릴은 명세서에 정의된 바와 같은 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환될 수 있다. 융합된 헤테로아릴헤테로사이클릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 융합된 헤테로아릴헤테로사이클릴의 헤테로아릴 부위의 질소 또는 황 원자는 대응하는 N-옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 융합된 헤테로아릴헤테로사이클릴의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 부위의 질소 또는 황 원자는 대응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 대표적인 융합된 헤테로아릴헤테로사이클릴로는 2,3-디히드로-1H-피롤[3,4-b]퀴놀린-2-일, 1,2,3,4-테트라히드로벤조[b][1,7]나프티리딘-2-일, 1,2,3,4-테트라히드로벤조[b][1,6]나프티리딘-2-일, 1,2,3,4-테트라히드로-9H-피리도[3,4-b]인돌-2-일, 1,2,3,4-테트라히드로-9H-피리도[4,3-b]인돌-2-일, 2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-b]인돌-2-일, 1H-1,2,3,4-테트라히드로아제피노[3,4-b]인돌-2-일, 1H-1,2,3,4-테트라히드로아제피노[4,3-b]인돌-3-일, 1H-1,2,3,4-테트라히드로아제피노[4,5-b]인돌-2-일, 5,6,7,8-테트라히드로[1,7]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로[2,7]나프티리디닐, 2,3-디히드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딜, 2,3-디히드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딜, 3,4-디히드로-2H-1-옥사[4,6]디아자나프탈레닐, 4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딜, 6,7-디히드로[5,8]디아자나프탈레닐, 1,2,3,4-테트라히드로[1,5]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로[1,6]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로[1,7]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로[1,8]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로[2,6]나프티리디닐 등이 있다.

"헤테로사이클레닐"은 탄소수가 약 3 내지 약 10, 바람직하게는 약 5 내지 약 10이고, 환 시스템중의 탄소 원자 1개 이상이 탄소 이외의 헤테로 원소(들), 예를들면, 질소, 산소 또는 황 원자이고, 탄소-탄소 이중결합 또는 탄소-질소 이중결합을 함유하는, 비-방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 환 시스템을 의미한다. 상기 환 시스템의 환의 바람직한 환 크기는 탄소수가 약 5 내지 약 6이다. 헤테로

사이클레닐 앞에 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 표시는 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재하는 것을 정의한다. 헤테로사이클레닐은 명세서에 정의된 바와 같은 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클레닐의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클레닐의 질소 또는 황 원자는 대응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 대표적인 모노사이클릭 헤테로사이클레닐 기로는 1,2,3,4-테트라히드로피리딘, 1,2-디히드로피리딘, 1,4-디히드로피리딘, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘, 1,4,5,6-테트라히드로피리딘, 3,4-디히드로-2H-피란, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 2-이미다졸리닐, 2-피라졸리닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피라닐 등이 있다. 바람직한 헤테로사이클레닐 기 치환체로는 아미디노, 할로겐, 히드록시, 알콕시 카보닐알킬, 카복시알킬 또는 명세서에 정의된 바와 같은  $Y^1Y^2N-$  이 있다.

"헤테로사이클릴"은 탄소수가 약 3 내지 약 10, 바람직하게는 약 5 내지 약 10이고, 환 시스템중의 탄소 원자 1개 이상이 탄소 이외의 헤테로 원자, 예를들면, 질소, 산소 또는 황인, 비-방향족 포화 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 상기 환 시스템의 환의 바람직한 환 크기는 환 원자수 약 5 내지 약 6인 것이다. 헤테로사이클릴 앞에 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 표시는 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재하는 것을 정의한다. 헤테로사이클릴은 동일하거나 상이할 수 있으며, 명세서에 정의된 바와 같은 "환 시스템 치환체" 1개 이상으로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클릴의 질소 또는 황 원자는 대응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 대표적인 모노사이클릭 헤테로사이클릴 환으로는 피페리딘, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디아졸리디닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,4-디옥사닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피라닐 등이 있다. 바람직한 헤테로사이클릴 기 치환체로는 아미디노, 할로겐, 히드록시, 알콕시카보닐알킬, 카복시알킬 또는 명세서에 정의된 바와 같은  $Y^1Y^2N-$  이 있다.

"수화물"은 용매 분자(들)이  $H_2O$ 인 용매화물을 의미한다.

"히드록시알킬"은 알킬이 명세서에 정의된 바와 같은 HO-알킬-기를 의미한다. 바람직한 히드록시알킬은 저급 알킬을 함유한다. 히드록시알킬기의 예로는 히드록시메틸 및 2-히드록시메틸이 있다.

"조절한다"는 호르몬 조절하에 유지되는 유전자(들)의 발현을 직접 (리간드로서 수용체에 결합함으로써) 또는 간접적으로 (전구체로부터 리간드의 생산을 촉진하는 리간드에 대한 전구체 또는 유발체로서) 유발하거나, 상기와 같은 조절하에 유지되는 유전자(들)의 발현을 억제하는 화합물의 능력을 의미한다.

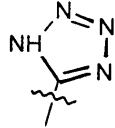
"N-옥사이드"는 화학식  $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{=N}^+- \end{array}$  의 잔기를 의미한다.

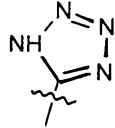
"환자"는 사람 및 다른 포유동물을 포함한다.

"약제학적으로 허용되는 양이온"은 건전한 의과적 판단의 범주내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 사람 및 하등동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 타당한 잇점/위험 비율로 균형이 잡힌 염기 부가염을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 양이온은 당해 분야에 숙지되어 있다. 예를들어, 다음 문헌: S.M Berge, et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:p.1-19에는 약제학적으로 허용되는 염이 상세하게 설명되어 있다. 대표적인 약제학적으로 허용되는 양이온으로는 알칼리 또는 알칼리 토금속 양이온, 예를들어, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등, 뿐만 아니라, 암모늄으로 제한되지 않고, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하여, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 아민-양이온이 있다.

"약제학적으로 허용되는 에스테르"는 생체내에서 가수분해되어 사람의 체내에서 신속하게 분해되어 모체 화합물 또는 이의 염을 남기는 에스테르를 의미한다. 적합한 에스테르 기의 예로는, 약제학적으로 허용되는 지방족 카복실산, 특히 알카노산, 알케노산, 사이클로알카노산 및 알칸디오산이 있으며, 여기서 각각의 알킬 또는 알케닐 잔기는 탄소수 6 이하인 것이 유리하다. 특정 에스테르의 예로는 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티에이트, 아크릴레이트 및 에틸숙시네이트가 있다.

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용되는 프로드럭"은 건전한 의과적 판단 범주내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응 등이 없이 타당한 잇점/위험 비율로 균형잡힌, 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 사용되는 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 프로드럭, 뿐만 아니라, 경우에 따라, 본 발명의 화합물의 썩비터이온 형태를 의미한다. 용어 "프로드럭"은 예를들어 혈액 중에서의 가수분해에 의해, 상기 화학식의 모체 화합물을 산출하도록 생체내에서 신속하게 변형되는 화합물을 의미한다. 대사성 분해에 의해 신속하게 변형될 수 있는 작용기는 생체내에서 본 발명의 화합물의 카복실기와 반응성이 부유의 기를 형성한다. 이들로는 비제한적으로, 알카노일 (예, 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴 등), 비치환 및 치환된 아로일 (예, 벤조일 및 치환된 벤조일), 알콕시카보닐 (예, 에톡시카보닐), 트리알킬실릴 (예, 트리메틸- 및 트리에틸실릴), 디카복실산과 형성된 모노에스테르 (예, 숙시닐) 등이 있다. 본 발명의 화합물의 대사적으로 분해가능한 기가 생체내에서 분해되는 용이성 때문에, 상기와 같은 기를 갖는 화합물은 프로-드럭으로 작용한다. 대사적으로 분해가능한 기를 갖는 화합물은 대사적으로 분해가능한 기의 존재에 의해 모체 화합물에 부여되는 향상된 용해도 및(또는) 흡수 속도로 인하여 이들이 개선된 생체이용성을 나타낼 수 있는 잇점을 갖는다. 프로드럭에 관한 토의는 본 명세서에서 참고로 인용되는 하기 문헌에서 제공된다: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985; Methods in Enzymology, K. Widder et al. Ed., Academic Press, 42, p.309-396. 1985; A. Textbook of Drug Design and Development. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs" p.113-191; Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8.p.1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, p.285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N.Nakeya et al. 32.p.692, 1984; Pro-drugs as Novel Delivery Systems. T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series. and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche. ed. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. 1987.



"임의로 치환된 테트라졸릴"은 화학식  의 기(여기서, 이의 수소 원자는 알킬, 카복시알킬 또는 카브알콕시알킬로 치환될 수 있다)를 의미한다.

"환 시스템 치환체"는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 아실, 아로일, 할로, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아르알콕시카보닐, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 헤테로아릴술폰닐, 알킬술폰피닐, 아릴술폰피닐, 헤테로아릴술폰피닐, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아르알킬티오, 헤테로아르알킬티오, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클레닐, 아릴디아조, 헤테로아릴디아노, 아미디노,  $Y^1Y^2N-$ ,  $Y^1Y^2N$ -알킬-,  $Y^1Y^2NCO-$  또는  $Y^1Y^2N-SO_2-$  (여기서  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나, 치환체가  $Y^1Y^2N-$ ,  $Y^1Y^2N$ -알킬- 인 경우,  $Y^1$  및  $Y^2$  중 하나는 명세서에 정의된 바와 같은 아실 또는 아로일일 수 있으며  $Y^1$  및  $Y^2$  중 다른 하나는 상기 정의된 바와 같거나, 치환체가  $Y^1Y^2NCO-$  또는  $Y^1Y^2NSO_2-$  인 경우,  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 또한  $Y^1$  및  $Y^2$ 가 이를 통하여 연결되어 있는 N 원자와 함께 4 내지 7원 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클레닐을 형성할 수 있음)를 포함한, 방향족 또는 비-방향족 환 시스템에 부착된 치환체를 의미한다. 환 시스템이 포화되거나 부분적으로 포화된 경우, 추가의 "환 시스템 치환체"로는, 메틸렌 ( $H_2C=$ ), 옥소 ( $O=$ ), 티옥소 ( $S=$ )가 있다. 염기성 질소 원자를 포함하는 환 시스템 치환체로는 임의로 치환된 아미디노, 임의로 치환된 이미노, 및 임의로 치환된 아민 기가 있다. 바람직한 환 시스템 치환체로는 할로, 알콕시,  $Y^1Y^2N$ -알킬-,  $Y^1Y^2NCO-$  및 옥소 ( $O=$ )가 있다.

"용매화물"은 용매 분자 1개 이상을 갖는 본 발명의 화합물의 물리적 화합체를 의미한다. 상기 물리적 화합체는 변화되는 정도의, 수소 결합을 포함하여, 이온 및 공유 결합을 포함한다. 특정예로, 용매화물은 예를들어, 용매 분자 1개 이상이 결정상 고체의 결정 격자중에 혼입될 경우 분해될 수 있다. "용매화물"은 용액-상 및 분리가능한 용매화물을 둘다 포함한다. 대표적인 용매화물로는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등이 있다.

" $Y^1Y^2N-$ "은 치환 또는 비치환된 아미노기를 의미하며, 여기서  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 명세서에 기재된 바와 같다. 일례로 아미노( $H_2N-$ ), 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 피롤리딘, 피페리딘, 벤질아미노, 또는 펜에틸아미노가 있다.

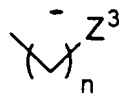
" $Y^1Y^2NCO-$ "는 치환 또는 비치환된 카바모일기를 의미하며, 여기서  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 명세서에 기재된 바와 같다. 일례로 카바모일 ( $H_2NCO-$ ) 및 디메틸아미노카바모일 ( $Me_2NCO-$ )이 있다.

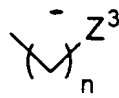
" $Y^1Y^2NSO_2-$ "는 치환 또는 비치환된 카바모일기를 의미하며, 여기서  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 명세서에 기재된 바와 같다. 일례로 아미노술폰아모일 ( $H_2NSO_2-$ ) 및 디메틸아미노술폰아모일 ( $Me_2NSO_2-$ )이 있다.

특정 양태로, 용어 "약" 또는 "대략"은 20% 이내, 바람직하게는 10% 이내, 더욱 바람직하게는 제시된 수치 또는 범위의 5% 이내를 의미한다.

바람직한 양태

본 발명의 바람직한 양태는 약제학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여함을 특징으로하여, 유해하게 과도한 인자 Xa 활성과 관련된 환자에서의 질병 상태를 치료하는 방법이다.



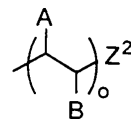
본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^1$ 이 화학식  의 군인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^2$ 가 수소,  $-CO_2R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-CH_2OR^6$  또는  $-CH_2SR^6$ 인 화학식 I의 화합물이다.

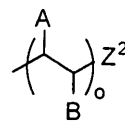
본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^2$ 가 수소,  $-CO_2R^5$ ,  $-CH_2OR^6$  또는  $-CH_2SR^6$ 인 화학식 I의 화합물; 더욱 바람직하게는  $R^2$ 가 수소,  $-CO_2R^5$  또는  $-CH_2OR^6$ 인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^2$ 가  $-CO_2R^5$ 이고  $R^5$ 가 저급 알킬인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^2$ 가  $-CH_2OR^6$  또는  $-CH_2SR^6$ 이고  $R^6$ 이 수소 또는 저급 알킬인 화학식 I의 화합물이다.



본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^3$ 이 저급 알킬,  $R^6O$ (저급 알킬)-, 또는 화학식 I의 화합물이다.



본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^3$ 이 수소, 알킬,  $Z^1$ -알킬, 또는 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^4$ 가 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 융합 아릴사이클로알킬, 임의로 치환된 융합 아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 아릴헤테로아릴, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴아릴, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^4$ 가 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 아르알키닐인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^4$ 가 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^4$ 가 페닐, 비페닐, 나프틸, 페닐 또는 헤테로비페닐인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^4$ 가 임의로 치환된 (페닐 치환된 페닐), 임의로 치환된 (헤테로아릴 치환된 페닐), 임의로 치환된 (페닐 치환된 헤테로아릴) 또는 임의로 치환된 (헤테로아릴 치환된 헤테로아릴)인 화학식 I의 화합물이다 (여기서 문장에서 상기 용어 앞의 용어 "임의로 치환된"은 이의 페닐 또는 헤테로아릴 부위는 이의 정의 당 표시된 바와 같이 추가로 치환될 수 있음을 나타낸다).

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^5$ 가 저급 알킬인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^6$ 이 수소 또는 저급 알킬인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $R^7$ 이 수소인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 A 및 B가 함께 직접 결합인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 C 및 D가 함께 직접 결합인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 A 및 B가 수소인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 C 및 D가 수소인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^1$ 이  $R^6O^-$ 인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 이 임의로 치환된 아자헤테로아릴, 임의로 치환된 아자헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클레닐, 임의로 치환된 융합 아자헤테로아릴사이클로알킬, 임의로 치환된 융합 아자헤테로아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 아자헤테로아릴헤테로사이클릴, 임의로 치환된 융합 아자헤테로아릴헤테로사이클레닐, 임의로 치환된 융합 아자헤테로아릴아자헤테로사이클릴, 임의로 치환된 융합 아자헤테로아릴아자헤테로사이클레닐인 화학식 I의 화합물이다.

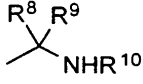
본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 이 임의로 치환된 디히드로피리딘, 임의로 치환된 테트라히드로피리딘, 또는 임의로 치환된 피페리딘인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 이 적어도,  $Y^1Y^2N^-$  또는  $Y^1Y^2N$ -알킬- 로 치환된 화학식 I의 화합물이다.



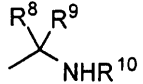
본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 이 화학식 I의 잔기(여기서  $R^{10}$ 은 수소,  $HO^-$ , 또는  $R^{12}O_2C^-$ 이고,  $R^8$  및  $R^9$ 는 수소가거나 함께  $=NR^{11}$ 이고,  $R^{11}$ 은 수소,  $R^{12}O_2C^-$ ,  $R^{12}O^-$ ,  $HO^-$ ,  $R^{12}C(O)^-$ ,  $HCO^-$ , 시아노, 임의로 치환된 저급 알킬, 니트로 또는  $Y^{1a}Y^{2b}N$ -로부터 선택되며; 이때  $R^{12}$ 는 알킬, 임의로 치환된 아르알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고,  $Y^{1a}$  및  $Y^{2a}$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이다)로 치환된 화학식 I의 화합물이다.

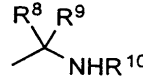
본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 가 적어도, 아미노기로 치환된 화학식 I의 화합물이다.

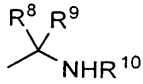
본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 가 적어도, 화학식 의 아미디노기(여기서  $R^8$  및  $R^9$ 는 함께  $=NR^{11}$ 이고,  $R^{11}$ 은 수소이다)로 치환된 화학식 I의 화합물이다.

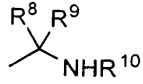
본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 가 치환된 아자헤테로사이클릴 또는 치환된 아자헤테로사이클레닐이고; 치환된 아자헤테로사이클릴 또는 치환된 아자헤테로사이클레닐의 환 시스템 치환체중 1개 이상이 아미디노기인 화학식 I의 화합물이다.

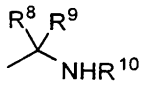
본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 가 분자의 나머지에  $Z^3$ 가 부착되는 위치에 대해,  $Z^3$ 의 환 시스템의 메타 또는 파라 위치에서 적어도, 아미디노기로 치환된 화학식 I의 화합물이다.

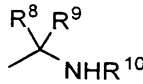
본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 가 화학식 의 잔기(여기서  $R^8$  및  $R^9$ 는 함께 수소이다)로 치환된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 가 화학식 의 잔기(여기서  $R^8$  및  $R^9$ 는  $=NR^{11}$ 이고,  $R^{11}$ 은  $HO^-$ 이다)로 치환된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 가 화학식 의 잔기(여기서  $R^{10}$ 은 수소이다)로 치환된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 가 화학식 의 잔기(여기서  $R^{10}$ 은  $HO^-$ 이다)로 치환된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 가 화학식 의 잔기(여기서  $R^{10}$ 은  $R^{12}O_2C^-$ 이다)로 치환된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는  $Z^3$ 가 화학식 의 잔기(여기서  $R^8$  및  $R^9$ 는  $=NR^{11}$ 이고,  $R^{11}$ 은 수소,  $R^{12}O_2C^-$ ,  $R^{12}O^-$ ,  $HO^-$ ,  $R^{12}C(O)-$ 로부터 선택되며, 이때  $R^{12}$ 는 저급 알킬이다)로 치환된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 m이 1인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 o가 1인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 n이 1 또는 3인 화학식 I의 화합물이다.

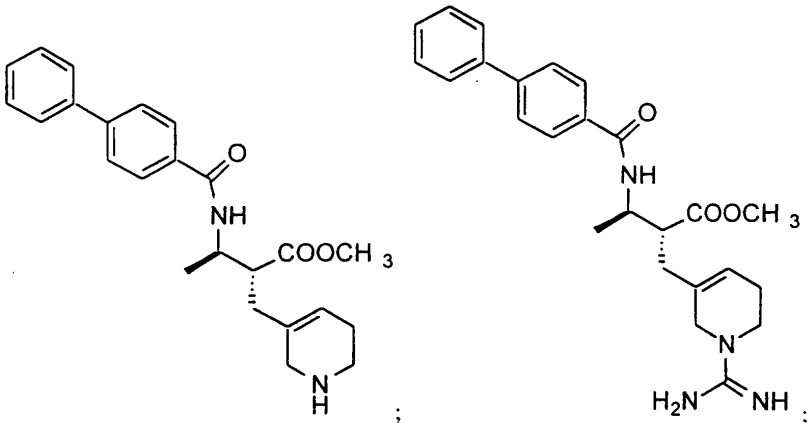
본 발명의 다른 바람직한 양태는 p가 1 또는 3인 화학식 I의 화합물이다.

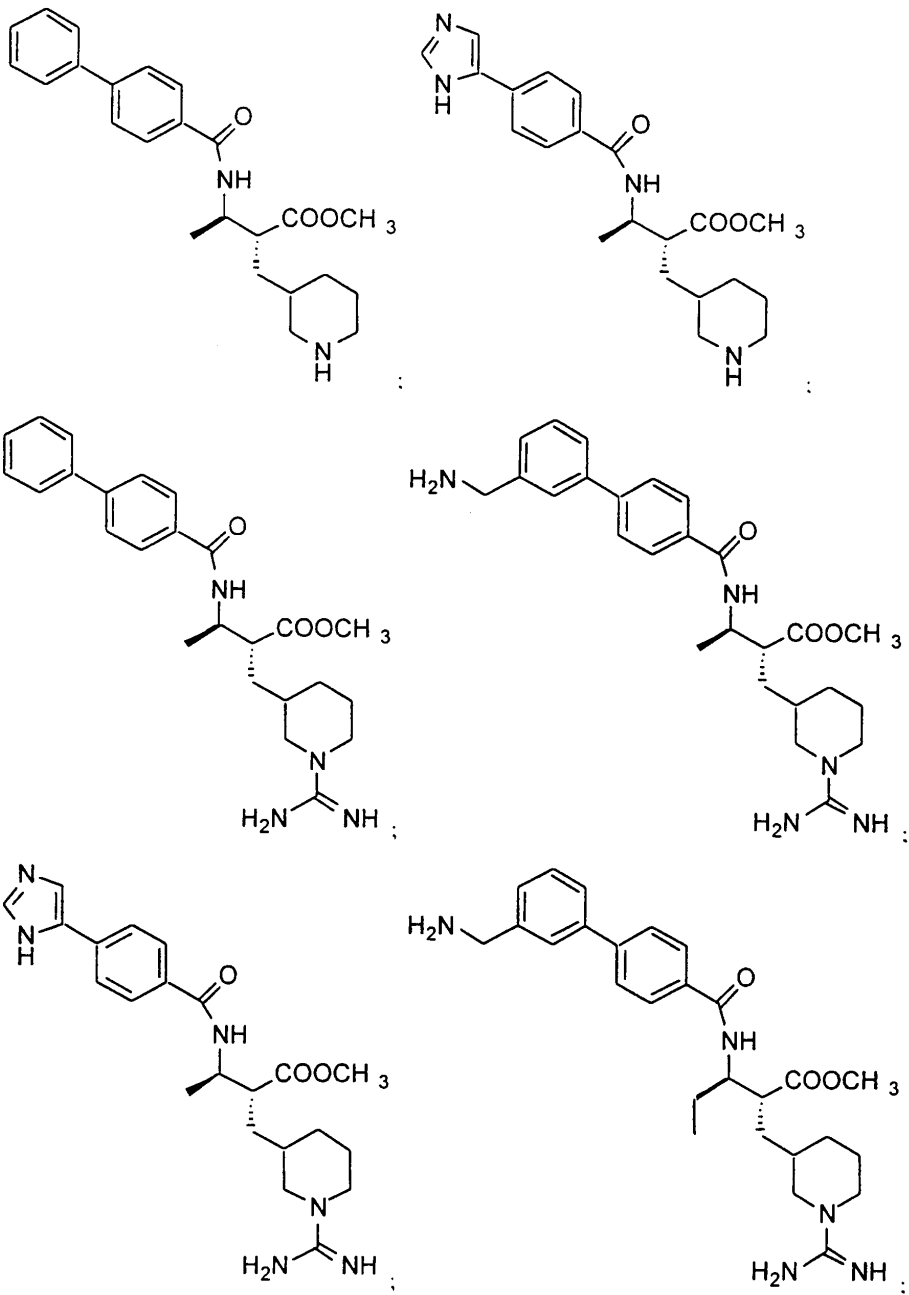
본 발명의 다른 바람직한 양태는 p가 1인 화학식 I의 화합물이다.

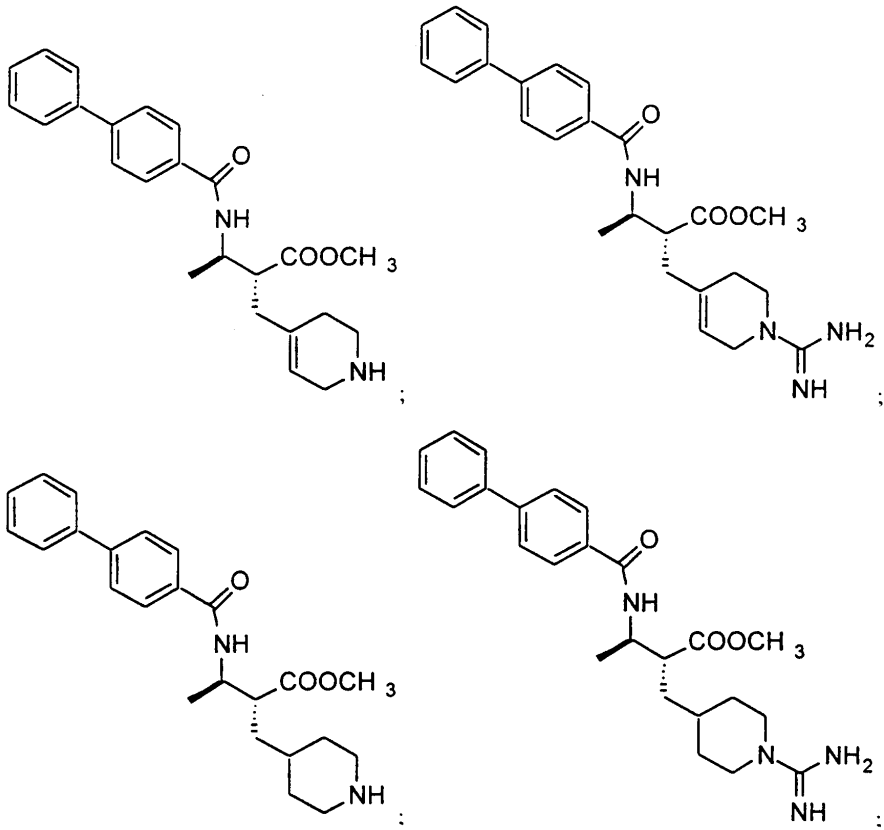
본 발명의 다른 바람직한 양태는 A 및 B가 수소이고, o가 1인 화학식 I의 화합물이다.

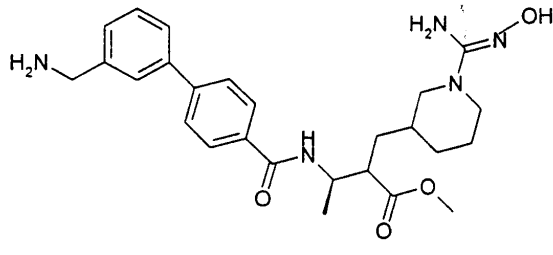
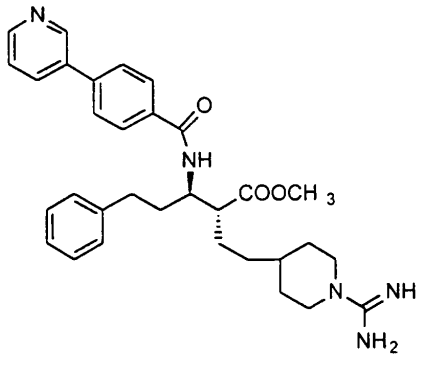
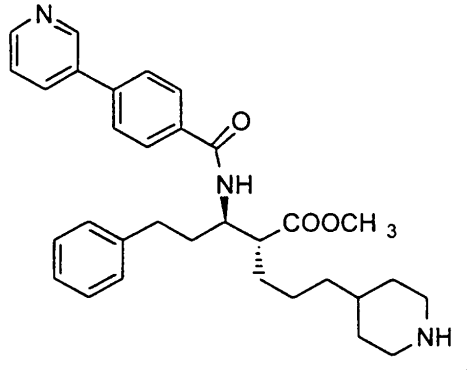
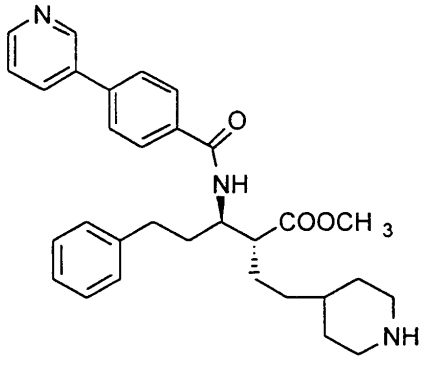
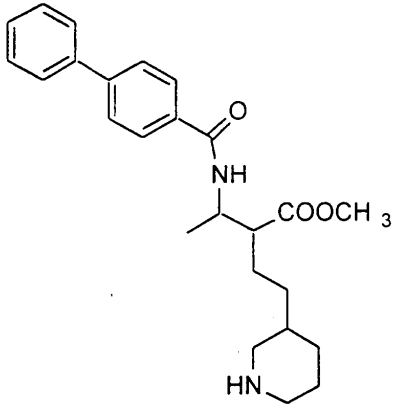
본 발명의 다른 바람직한 양태는 A, B, C, D,  $R^7$  및  $R^{10}$ 이 수소인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명에 따르는 화학종은 다음으로부터 선택된다:



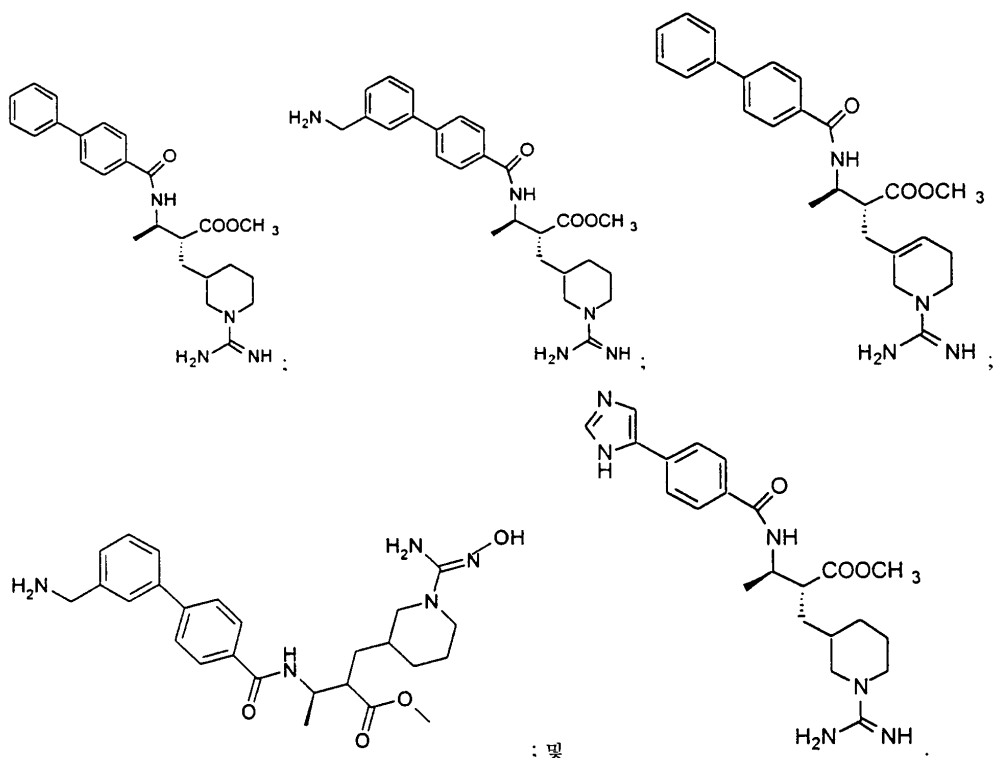








바람직한 화학종은 다음으로부터 선택된다:

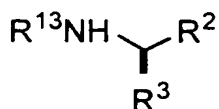


본 발명은 또한 명세서에 명기된 본 발명의 바람직한 양태의 모든조합을 포함한다.

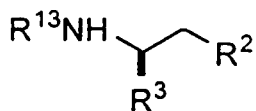
화학식 I의 화합물은 이전에 사용되거나 문헌에 기재된 방법인 공지된 방법, 또는 본 발명에 따르는 방법을 적용 또는 채택하여 제조할 수 있다.

화학식 III의 화합물은 아른트-아이스터트 합성법으로 공지된 방법 (Arndt-Eistert synthesis: J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd. ed., Wiley Intersciences: Meier et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, p.32-43, 1975)으로, 대응하는 화학식 II의 아민 보호된  $\alpha$ -아미노 화합물의 전환에 의해 제조할 수 있다:

### 화학식 II



### 화학식 III



상기 화학식 III에서

$\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 은 상기 정의된 바와 같고,

$\text{R}^{13}$ 은 적절한 아민 보호기이며,

상기 화학식 II에서

$\text{R}^2$ 는  $\text{COOR}^5$ 이고,

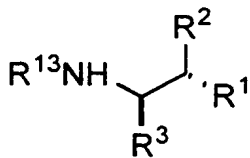
$\text{R}^5$ 는 수소이다.

예를들어,  $\text{R}^2$ 를 아실 할라이드로 전환시킨 다음, 이를 디아조메탄 등과 적합한 용매중에서 반응시켜 다이아조메탄 유도체를 형성시킨다. 디아조메탄 유도체를 물 (또는 알코올) 및 산화은 등으로 처리하여 화학식

III의 화합물을 수득한다.

화학식 IV의 화합물은  $\alpha$ -위치에서 적합한 염기를 사용하여 탈양자화시킴으로써 다음, 적합한 알킬 할라이드  $R^1-X$  (여기서  $R^1$ 은 상기 정의된 바와 같다)에 의해 알킬화시킴으로써  $\alpha$ -위치에서 화합물 (III)의 알킬화에 의해 제조할 수 있다:

#### 화학식 IV

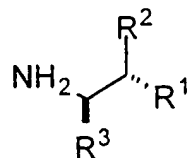


상기식에서,

$R^1$ ,  $R^3$  및  $R^{13}$ 은 상기 정의된 바와 같다.

화학식 V의 화합물은 아미노기를 탈보호시키는 것으로 공지된 공정을 사용하여 화학식 IV의 화합물의 아미노 보호기  $R^{13}$ 을 선택적으로 제거함으로써 합성할 수 있다:

#### 화학식 V



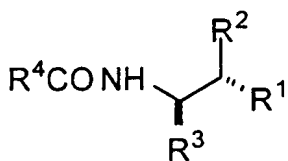
상기식에서,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ 은 상기 정의된 바와 같다.

예를들어,  $R^{13}$ 이 산 불안정한 아미노 보호기(예, 3급-부톡시카보닐 (BOC))인 경우, 아미노 보호기는 산으로 처리하여 제거할 수 있다.

화학식 VII의 아마이드 화합물은 화학식 V의 화합물과 화학식 VI의 화합물을 카보디이미드, 예를들면 디사이클로헥실카보디이미드, 또는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트로 처리하는 것과 같은 표준 펩타이드 커플링 공정하에, 염기, 예를들면, 트리에틸아민의 존재하, 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매중 약 실온에서 반응시킴으로써 합성할 수 있다:

#### 화학식 VII

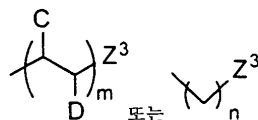


#### 화학식 VI

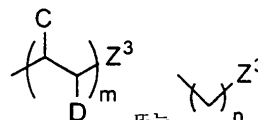


상기식에서,

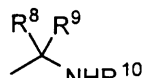
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같다.



$R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 상기 정의된 바와 같으며;  $R^1$ 이 화학식  $\text{---}(\text{C}(\text{---})\text{---})_m\text{---}$ 의 기이고;  $Z^3$ 가 치환된 아릴, 치환된 사이클로알킬, 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클레닐, 임의로 치환된 융합 아릴사이클로알킬, 치환된 융합 아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐 (여기서 한 시스템 치환체 중 1개 이상은 비보호된 질소 원자를 함유하거나, 비보호된 질소 원자가 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클레닐 잔기의 한 시스템중에 혼입된다)인 화학식 VII의 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 상기 정의된 바와 같으며  $Z^3$ 의 한 시스템 치환체 중 1개 이상이 아민 보호된 질소 원자를 1개 이상 함유하거나, 아민 보호된 질소 원자가 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클레닐 잔기의 한 시스템중에 혼입되어있는 화학식 VII의 화합물로부터 아미노 보호기를 아미노기 탈보호에 대해 공지된 공정을 사용하여 선택적으로 제거함으로써 합성할 수 있다. 예를들어, 아미노 보호기가 수소화반응 불안정한 아민 보호기인 경우, 아미노 보호기는 수소화반응에 의해 제거할 수 있다. 바람직한 수소화반응 불안정한 아민 보호기는 벤질옥시카보닐 (CBZ)이다.

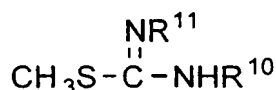


$R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 상기 정의된 바와 같으며;  $R^1$ 이 화학식  $\text{---}(\text{C}(\text{---})\text{---})_m\text{---}$ 의 기이고;  $Z^3$ 가 치환된 아자헤테로아릴, 치환된 아자헤테로사이클릴, 치환된 아자헤테로사이클레닐, 치환된 융합 아자헤테로아릴사이클로알킬, 치환된 융합 아자헤테로아릴헤테로사이클릴, 치환된 융합 아자헤테로아릴헤테로사이클레닐, 치환된 융합 아자헤테로아릴아자헤테로사이클레닐 (여기서 한 시스템중에 혼입된 질소 원자 1개 이상은



로 치환되며, 이때,  $R^8$ ,  $R^9$ 은  $=NR^{11}$ 이고,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 상기 정의된 바와 같다)인 화학식 VIII의 화합물은  $Z^3$ 가 치환된 아릴, 치환된 사이클로알킬, 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클레닐, 치환된 융합 아릴사이클로알킬, 치환된 융합 아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐 (여기서, 한 시스템 질소 원자 중 1개 이상은 염기성 질소 원자이다)인 화학식 VIII의 화합물을 화학식 IX의 화합물과 염화수은, 아민 염기, 및 적절한 용매의 존재하에 약 0 °C 내지 약 실온의 온도에서 반응시킴으로써 합성할 수 있다:

### 화학식 IX



상기식에서,

$R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 상기 정의된 바와 같다.

상기한 반응에서, 반응성 작용기, 예를들면, 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시기를 보호하는 것이 필수적일 수 있으며, 여기서 상기 반응에 최종 생성물의 원치않는 참여를 방지하는 것이 요구된다. 예를들어 하기 문헌에 기재된 바와 같은 표준 관행에 따라서 통상의 보호기가 사용될 수 있다: T.W. Green and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

화학식 I의 특정 화합물이 이성체화, 예를들어, 기하학적 이성체화, 예, E 또는 Z 이성체화, 및 광학 이성체화, 예, R 또는 S 배위를 나타낼 수 있다는 것은 당해 분야의 숙련자들에게 자명할 것이다. 기하학적 이성체로는 알케닐 잔기를 갖는 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 형태가 있다. 화학식 I내의 각각의 기하학적 이성체 및 입체이성체, 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주내에 있다.

상기와 같은 이성체는 이들의 혼합물로부터, 공지된 방법, 예를들면, 크로마토그래피 기술 및 재결정화 기술을 적용 또는 채택하여 분리시킬 수 있거나, 이들은 적절한 이성체의 이들의 중간체로부터, 예를들어, 본 명세서에 기재된 방법을 적용 또는 채택하여 별도로 제조한다.

질소 환 원자를 1개 이상 함유하는 헤테로아릴기, 바람직하게는 이민 (=N-)을 포함하는 화학식 I의 화합물은 아세트산 또는 m-클로로퍼옥시벤조산중의 과산, 예를들면, 과아세트산과 디클로메탄과 같은 불활성 용매중에, 약 실온 내지 환류 온도에서, 바람직하게는 승온에서 반응시킴으로써, 헤테로아릴 잔기의 질소 환 원자 1개 이상이 N-옥사이드로 산화된 대응하는 화합물로 전환시킬 수 있다.

본 발명의 화합물은 유리 염기 또는 산의 형태로 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 유용하다. 모든 형태는 본 발명의 범주내에 있다.

본 발명의 화합물이 염기성 잔기로 치환된 경우, 산 부가염이 형성되며 단순하게 사용하기에 더욱 편리한 형태이고; 실제로, 염 형태의 사용은 본질적으로 유리 염기 형태의 사용과 동등하다. 산 부가염을 제조하는데 사용될 수 있는 산으로는 유리 염기와 배합시, 약제학적으로 허용되는 염, 즉, 염의 약제학적 투여량에서 음이온이 환자에게 비독성이어서, 유리 염기에서 고유의 인자 Xa에 대한 유리한 억제 효과가 음이온에 수반될 수 있는 부작용에 의해 훼손되지 않는 염을 생산하는 것들이 있다. 상기 염기성 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하지만, 특정 염 자체가 예를들어, 염이 정제용 목적으로만 생산될 때, 또는 이온 교환 공정에 의해 약제학적으로 허용되는 염 제조시 중간체로서 사용될 때와 같이 중간체 생성물로서만 바람직한 경우라도 유리 염기 형태의 공급원으로서 모든 산부가염이 유용하다. 본 발명의 범주내의 약제학적으로 허용되는 염은 다음 산으로부터 유래되는 것들이다: 염산, 황산, 인산 및 술폰산과 같은 무기산; 및 아세트산, 시트르산, 락트산, 타르타르산, 말론산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 사이클로헥실술폰산, 퀴산 등과 같은 유기산. 대응하는 산부가염은 다음을 포함한다: 각각, 히드로할라이드, 예를들면, 히드로클로라이드 및 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트, 나트륨염, 칼륨염, 암모늄염, 아세트에이트, 시트레이트, 락테이트, 타르타레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 메틸렌-비스-β-히드록시나프토에이트, 젠티세이트, 메실레이트, 이세티오네이트 및 디-p-톨루일타르테이트메탄술폰에이트, 에탄술폰에이트, 벤젠술폰에이트, p-톨루엔술폰에이트, 사이클로헥실술폰에이트 및 퀴네이트.

본 발명의 화합물의 산부가염은 공지된 방법을 적용 또는 채택하여 유리 염기를 적합한 산과 반응시킴으로써 제조한다. 예를들어, 본 발명의 산부가염은 유리 염기를 수성 또는 수성-알코올 용액 또는 적합한 산을 함유하는 기타 적합한 용매중에 용해시키고 용액을 증발시켜 염을 단리시키거나, 유리 염기 및 산을 유기 용매중에서 반응 (이 경우 염이 직접 분리되거나 용액을 농축시킴으로써 수득할 수 있다)시켜 제조한다.

본 발명의 화합물의 산부가염은 공지된 방법을 적용 또는 채택하여 상기 염으로부터 재생시킬 수 있다. 예를들면, 본 발명의 모체 화합물은 알칼리, 예를들어, 중탄산나트륨 수용액 또는 암모니아 수용액으로 처리함으로써 이들의 산부가염으로부터 재생시킬 수 있다.

본 발명의 화합물이 산성 잔기로 치환되는 경우, 염기 부가염이 형성될 수 있다. 염기 부가염을 제조하는데 사용할 수 있는 염기로는 바람직하게는 유리 산과 배합시, 약제학적으로 허용되는 염, 즉, 염의 양이온이 염의 약제학적 투여량에서 동물 기관에 비-독성이어서, 유리 산의 본질적인 유익한 효과가 상기 양이온으로부터 기인할 수 있는 부작용에 의해 훼손되지 않는 염을 생산하는 것들이다. 예를들어, 알칼리 및 알칼리 토금속염을 포함하여, 본 발명의 범주내의 약제학적으로 허용되는 염은 다음 염기로부터 유래되는 것들이다: 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수산화칼슘, 수산화알루미늄, 수산화리튬, 수산화마그네슘, 수산화아연, 암모니아, 트리메틸암모니아, 트리에틸암모니아, 에틸렌디아민, N-에틸글루카민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 테트라메틸암모늄 수산화물 등.

본 발명의 화합물의 금속염은 선택된 금속의 수소화물, 수산화물, 탄산염 또는 유사한 반응성 화합물을 수성 또는 유기 용매중에서 본 화합물의 유리 산 형태와 접촉시킴으로써 수득할 수 있다. 사용되는 수성 용매는 물일 수 있거나 물과 유기 용매, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올, 아세톤과 같은 케톤, 테트라히드로푸란과 같은 지방족 에테르, 또는 에틸 아세테이트와 같은 에스테르와의 혼합물일 수 있다. 상기와 같은 반응은 통상적으로 주위 온도에서 수행되지만, 경우에 따라, 가열하며 수행될 수 있다.

본 발명의 화합물의 아민염은 아민을 수성 또는 유기 용매중에서 본 화합물의 유리 산 형태와 접촉시킴으로써 수득할 수 있다. 적합한 수성 용매로는 물일 수 있거나 물과 유기 용매, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올, 아세톤과 같은 케톤, 테트라히드로푸란과 같은 지방족 에테르, 또는 에틸 아세테이트와 같은 에스테르와의 혼합물일 수 있다. 아미노산 염은 유사하게 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물의 염기 부가염은 공지된 방법을 적용 또는 채택하여 염으로부터 재생시킬 수 있다. 예를들어, 본 발명의 모체 화합물은 산, 예를들면, 염산으로 처리함으로써 이들의 염기 부가염으로부터 재생될 수 있다.

약제학적으로 허용되는 염으로는 또한 4급 저급 알킬 암모늄 염이 있다. 4급 염은 비방향족 및 방향족 염기성 질소 원자를 포함하여, 화합물중 염기성 질소 원자만을, 본 발명에 따라서 알킬화시킴으로써, 즉, 질소 잔기의 비-결합 전자쌍을 메틸할라이드, 특히 요오드화메틸, 또는 디메틸 술페이트와 같은 알킬화제로 알킬화시킴으로써 제조된다. 4급화로 질소 잔기가 포지티브하게 하전되어 이와 관련된 네가티브 카운터 이온을 갖게 된다.

당해 분야의 숙련가에게 자명한 바와 같이, 본 발명의 화합물 중 일부는 안정한 염을 형성하지 않는다. 그러나, 질소-함유 헤비-ε-아릴기를 갖는 본 발명의 화합물에 의해서 및(또는) 화합물이 치환체로서 아미노기를 함유하는 경우 산 부가염이 형성되기 쉽다. 본 발명의 화합물의 바람직한 산 부가염은 산 불안정한 기가 없는 것들이다.

자체가 활성 화합물로서 유용할 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물의 염은 예를들어, 당해 분야의 숙련가에게 숙지된 기술에 의해 염과 모체 화합물, 부산물 및(또는) 출발 물질간의 용해도 차를 이용한, 화합물의 정제용으로 유용하다.

출발 물질 및 중간체는 공지된 방법, 예를들어 참고 실시예에 기재된 바와 같은 방법 또는 이들의 자명한 화학적 등가물을 적용 또는 채택하거나, 본 발명에 따르는 방법에 따라 제조한다.

본 발명은 다음 일례적 실시예로 추가로 예시되지만 이로 제한되는 것은 아니며 이들 실시예는 본 발명에 따르는 화합물의 제조를 설명한다.

핵 자기 공명 스펙트럼 (NMR)에서 화학적 이동치는 테트라메틸실란에 대해 ppm으로 표시된다. 약어는 다

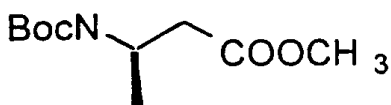
음 의미를 갖는다: s=단일선; d=이중선; t=삼중선; m=다중선; dd=이중선의 이중선; ddd= 이중선의 이중선의 이중선; dt=삼중선의 이중선; b=브로드.

### 실시에

실시에에서 "후처리"는 황산마그네슘상에서의 건조, 여과, 및 진공하에서의 농축을 의미한다.

#### 중간체 실시예 1

N-3급-부톡시카보닐아미노-3-(R)-에틸-β-알라닌 메틸 에스테르

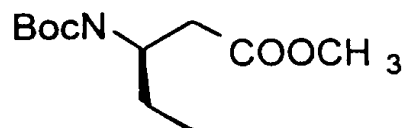


무수 테트라히드로푸란 80 ml중 N-α-Boc-D-알라닌 (38 밀리몰)의 용액에 -20 °C에서 N-메틸 모르폴린 (38 밀리몰)을 한번에 가한 다음, 이소부틸 클로로포르메이트 (38 밀리몰)을 유사한 방식으로 가한다. 반응 혼합물을 -20 °C에서 10분간 교반시키고 미리 형성된 디아조메탄의 에테르성 용액 (대략 70 밀리몰)중으로 0 °C에서 여과한다. 생성된 용액을 0 °C에서 20분간 정치시킨다. 빙초산을 적가하여 과량의 디아조메탄을 분해시키고 용매를 진공하에서 제거한다.

생성된 오일을 무수 메탄올 150 ml에 용해시킨다. 트리에틸아민 17 ml중 은 벤조에이트 (8 밀리몰)의 용액을 실온에서 교반시키면서 천천히 가한다. 생성된 흑색 반응 혼합물을 실온에서 45분간 교반시킨다. 메탄올을 진공하에서 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트 700 ml에 용해시킨다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고 중탄산나트륨 (3X150 ml), 물 (1X150 ml), 1N 중황산칼륨 (3X150 ml) 및 염수 (1X150 ml)로 연속해서 세척한다. 유기층을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에서 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (3:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제한다.

#### 중간체 실시예 2

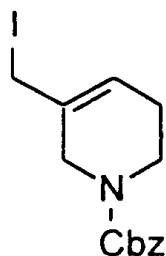
N-3급-부톡시카보닐아미노-3-(R)-에틸-β-알라닌 메틸 에스테르



중간체 실시예 2의 화합물을 중간체 실시예 1의 화합물과 동일한 방식으로 제조하는데 N-α-Boc-D-알라닌을 2-(R)-아미노-부타노산으로 치환한다.

#### 중간체 실시예 3

N-벤질옥시카보닐아미노-3-요오도메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘



(A) 에탄올 30 ml중 3-피리딜 카비놀 (100 밀리몰)의 용액에 적가 깔때기를 통하여 실온에서 벤질 브로마이드 (110 밀리몰)를 적가한다. 실온에서 2시간 동안 계속 교반시키고 용매를 진공하에서 제거한다. 잔사를 아세토니트릴 (100 ml)에 용해시키고 헥산 (3X100 ml)으로 세척한다. 아세토니트릴 층을 진공하에서 농축시키고 진공하에서 건조시켜 N-벤질-3-피리딜 카비놀 브로마이드를 수득한다.

(B) 에탄올 250 ml중 상기 물질 (54 밀리몰)에 붕수소화나트륨 (161 밀리몰)을 10분에 걸쳐 0 °C에서 나누어 가한다. 0 °C에서 90분간 계속 교반시킨다. 에탄올을 진공하에서 증발시키고 잔사를 메틸렌 클로라이드 (600 ml)와 중탄산나트륨 포화 용액 (150 ml) 사이에 분배시킨다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 용액 (3X100 ml) 및 염수로 추가로 세척한다. 유기층을 후처리하고 1:1 에틸 아세테이트:헥산을 사용하여 예비 크로마토그래피로 정제하여 N-벤질-3-히드록시메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘을 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 5.67 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.54 (t, J=9.6 Hz, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H).

(C) 메틸렌 클로라이드 100 ml중 상기 물질 (27 밀리몰)의 용액에 트리에틸아민 (51 밀리몰)을 0 °C에서 한번에 가한 다음 아세트산 무수물 (51 밀리몰)을 적가 깔때기를 가하여 0 °C에서 적가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 추가로 2시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔사를 진공하에서 건조시킨다.

(D) 상기 물질을 메틸렌 클로라이드 200 ml에 용해시킨다. 프로톤 스폰지 (2.5 밀리몰)을 한번에 가하고 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시킨다. 벤질 클로로포르메이트 (53 밀리몰)를 적가 깔때기를 통하여 적가하

고 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨다. 실온에서 2시간 동안 계속 교반시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 ml)로 희석하고 1N 염산 (3X100 ml), 물 및 염수로 세척한다. 유기층을 후처리하여 N-벤질옥시카보닐-3-아세톡시메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘을 수득한다.

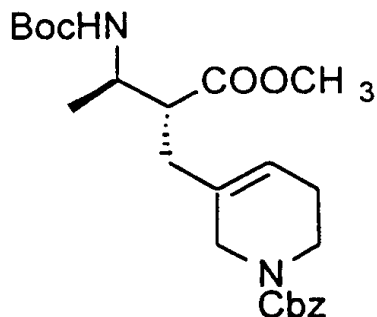
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.25 (m, 5H), 5.90 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.54 (t,  $J=9.6$  Hz, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

(E) 메탄올 75 ml중 아세테이트 (20 밀리몰)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (20 밀리몰)을 0 °C에서 나누어 가한다. 0 °C에서 30분간 계속 교반시킨다. 반응 혼합물을 1N 염산 (10 ml)으로 희석하고 메탄올을 진공하에서 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트 (200 ml)에 희석하고 물 (3X50 ml)로 세척한다. 유기상을 후처리하여 알코올을 수득한다. 테트라히드로푸란 100 ml중 상기 알코올의 용액에 트리페닐포스핀 (22 밀리몰)을 0 °C에서 한번에 가한 다음, 사브롬화탄소 (22 밀리몰)을 유사한 방식으로 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔사를 용출제로서 메틸렌 클로라이드를 사용하여 실리카겔의 컬럼을 통하여 여과한다. 상기 수득한 브로마이드를 요오드화나트륨 (30 밀리몰)과 함께 아세톤 200 ml에 용해시키고 반응 혼합물을 90분간 환류 온도로 가열시킨다. 냉각후, 아세톤을 진공하에서 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트 (300 ml)에 용해시키고 물 (2X100 ml)로 세척한다. 유기층을 후처리하고 추가 정제없이 N-벤질옥시카보닐-3-요오도메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘을 사용한다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.25 (m, 5H), 6.04 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.53 (t,  $J=9.6$  Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H).

#### 중간체 실시예 4

N-3급-부톡시카보닐아미노-2-(R)-((N-벤질옥시카보닐)-3-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸))-3-(R)-메틸- $\beta$ -알라닌 메틸 에스테르

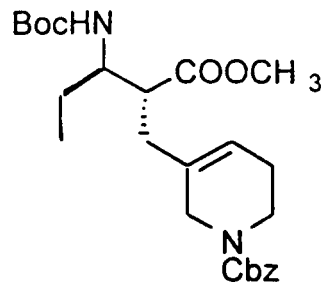


무수 테트라히드로푸란 70 ml중 중간체 실시예 1의 화합물 (11 밀리몰)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고 테트라히드로푸란중 리튬 헥사메틸디실라지드 (33 밀리몰)의 용액을 온도가 -60 °C 이상으로 오르지 않도록 하는 속도로 주사기를 통하여 가한다. 반응 혼합물을 40분에 걸쳐 -25 °C로 가온시키고 -78 °C로 다시 냉각시킨다. 테트라히드로푸란 20 ml중 중간체 실시예 3의 화합물 (27 밀리몰)의 용액을 온도가 -60 °C 이상으로 오르지 않도록 하는 속도로 주사기를 통하여 가한다. 반응 혼합물을 실온이 되도록하여 실온에서 1시간 동안 교반시킨다.

중탄산나트륨 125 ml를 가하고 테트라히드로푸란을 진공하에서 제거한다. 나머지 물질을 에틸 아세테이트 500 ml와 중탄산나트륨 포화액 150 ml 사이에 분배시킨다. 유기상을 중탄산나트륨 포화액 (2X100 ml) 및 염수로 추가로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘상에서 건조시켜 여과하고, 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 4:1 헥산:에틸 아세테이트 40 ml로 연마한다. 고체 물질을 여과하여 경사시킨다. 목적하는 생성물을 함유하는 여액을 진공하에서 농축시킨다.

#### 중간체 실시예 5

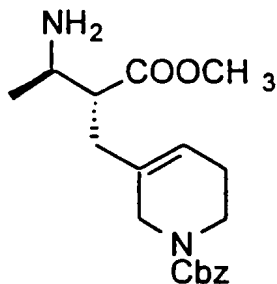
N-3급-부톡시카보닐아미노-2-(R)-((N-벤질옥시카보닐)-3-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸))-3-(R)-에틸- $\beta$ -알라닌 메틸 에스테르



중간체 실시예 5의 화합물을 중간체 실시예 4의 화합물과 동일한 방식으로 제조하는데 중간체 화합물 1 대신 중간체 실시예 2의 화합물로 치환한다.

#### 중간체 실시예 6

2-(R)-((N-벤질옥시카보닐)-3-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸))-3-(R)-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르

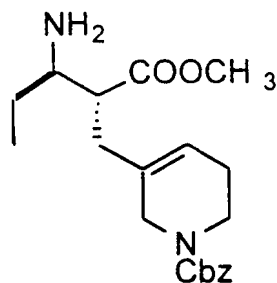


메틸렌 클로라이드 60 mL중의 중간체 실시예 4의 화합물 (5 밀리몰)의 용액에 트리플루오로아세트산 20 mL를 0 °C에서 적가한다. 생성된 용액을 2시간 동안 0 °C에서 교반시킨다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔사를 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 수중 아세토니트릴 30% 내지 70%의 구배를 사용하여 역상 HPLC로 정제한다.

아세토니트릴을 진공하에서 제거하고 나머지 물질을 중탄산나트륨 포화액과 에틸 아세테이트 사이에 분배시킨다. 수층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 유기상을 합하여 황산마그네슘상에서 건조시키고 여과하여 진공하에서 농축시킨다.

중간체 실시예 7

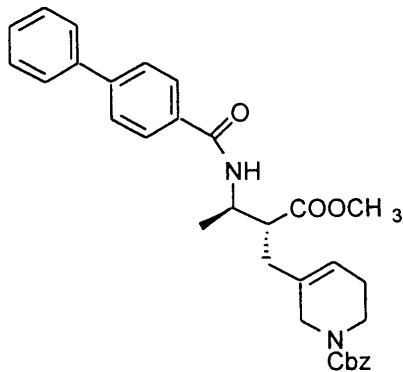
2-(R)-((N-벤질옥시카보닐)-3-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸))-3-(R)-에틸-β-알라닌 메틸 에스테르



중간체 실시예 7의 화합물을 중간체 실시예 6의 화합물과 동일한 방식으로 제조하는데 중간체 실시예 4 대신 중간체 실시예 5의 화합물로 치환한다.

중간체 실시예 8

N-(4-페닐)-벤조일-2-(R)-((N-벤질옥시카보닐)-3-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸))-3-(R)-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르

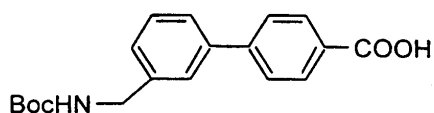


DMF 10 mL중 4-페닐-벤조산 (2 밀리몰)의 용액에 디이소프로필 에틸아민 (2 밀리몰)을 실온에서 한번에 가한 다음, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (2 밀리몰)를 유사한 방식으로 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2분간 교반시키고 디메틸포름아미드 15 mL중 중간체 실시예 6의 화합물 (2 밀리몰)의 용액을 한번에 가한다. 실온에서 밤새 계속 교반시킨다.

반응 혼합물을 에틸 아세테이트 300 mL로 희석하고 1N 염산 (3X75 mL), 물, 중탄산나트륨 포화액 (3X75 mL) 및 염수로 연속해서 세척한다. 유기상을 후처리한다.

중간체 실시예 9

4-((3-N-3급-부톡시카보닐)-아미노메틸)-페닐)-벤조산



(A) 테트라히드로푸란 13 ml 중 헥산 (19 밀리몰)중 n-부틸리튬 11.8 ml의 용액에 테트라히드로푸란 2 ml 중 1-브로모-3-시아노-벤젠 (19 밀리몰)의 용액을 주사기를 통하여 -78 °C에서 적가한다. -78 °C에서 1 시간 동안 계속 교반시킨다. 테트라히드로푸란 38 ml중 염화아연 (19 밀리몰)의 용액을 2분에 걸쳐 -78 °C에서 적가한다. 생성된 용액을 40분에 걸쳐 실온으로 냉각시킨다.

(B) 테트라히드로푸란 11 ml중 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드 (1 밀리몰)의 용액에 헥산중 용액으로서 디소부틸 알루미늄 수소화물 (1 밀리몰)을 실온에서 가한 다음, 메틸 요오도벤조에이트 (16 밀리몰)을 실온에서 한번에 가한다.

용액 (A)를 용액 (B)에 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 300 ml로 희석하고 1N 염산 (3X75 ml) 및 염수로 세척한다. 유기상을 후처리하여 메틸 4-(3-시아노페닐)-벤조에이트를 수득한다.

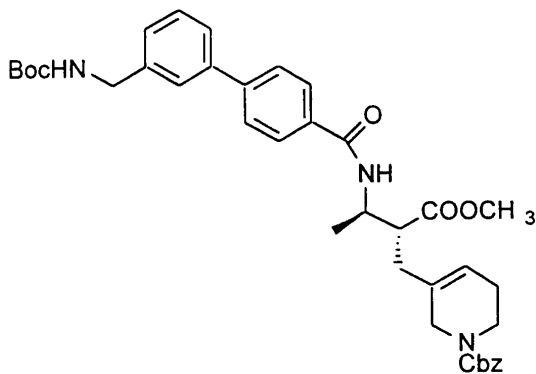
암모니아 가스를 메탄올 200 ml중 니트릴 (24 밀리몰)의 현탁액중으로 5분간 버블링시킨다. 생성된 용액에 알루미늄 나트륨 로덤 (5 g)을 가하고 상기 현탁액을 수소압하에서 36시간 동안 진탕시킨다. 촉매를 여과하고 메탄올을 진공하에서 제거하여 오일을 수득하고 이를 에테르로 연마하고 여과한다.

디메틸포름아미드 60 ml중 아민 (15.4 밀리몰), 트리에틸아민 (17 밀리몰), 디-3급 부틸 디카보네이트 (15.4 밀리몰), 및 4-디메틸아미노피리딘 (1.5 밀리몰)의 용액을 실온에서 밤새 교반시킨다. 상기 용액을 에틸 아세테이트 800 ml로 희석하고 1N 염산 (3X150 ml) 및 염수로 세척한다. 유기층을 후처리하고 플래쉬 크로마토그래피 (3:2 헥산:에틸 아세테이트)로 정제한다.

메탄올 10 ml 및 테트라히드로푸란 20 ml중 상기 물질 (1.6 밀리몰)의 현탁액에 2N 수산화나트륨 10 ml를 실온에서 적가한다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 유기 용액을 진공하에서 제거하고 잔사를 물 20 ml로 희석하여 1N 염산으로 pH 2로 만든다. 고체 물질을 여과하고 진공하에서 건조시켜 4-((3-N-3급-부톡시카보닐)-아미노메틸)-페닐)-벤조산을 수득한다.

중간체 실시예 10

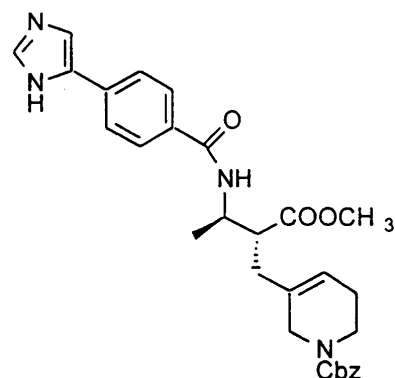
N-4-((3-N-(3급-부톡시카보닐)-아미노메틸)-페닐)-벤조일-2-(R)-((N-벤질옥시카보닐)-3-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸))-3-(R)-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르



중간체 실시예 10의 화합물은 중간체 실시예 8의 화합물과 동일한 방법으로 제조하는데, 4-페닐-벤조산을 중간체 실시예 9의 화합물로 대체한다.

중간체 실시예 11

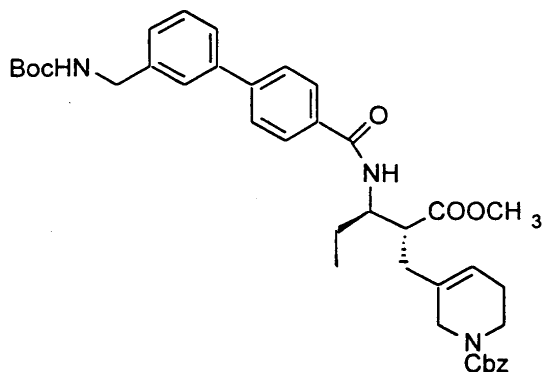
4-(5-이미다졸릴)-벤조일-2-(R)-((N-벤질옥시카보닐)-3-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸))-3-(R)-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르



중간체 실시예 10의 화합물은 중간체 실시예 8의 화합물과 동일한 방법으로 제조하는데, 4-페닐-벤조산을 4-(5-이미다졸릴)-벤조산으로 대체한다.

중간체 실시예 12

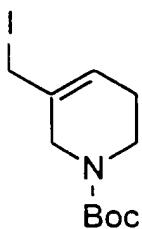
N-4-((3-N-(3급-부톡시카보닐)-아미노메틸)-페닐)-벤조일-2-(R)-((N-벤질옥시카보닐)-3-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸))-3-(R)-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르



중간체 실시예 12의 화합물은 중간체 실시예 10의 화합물과 동일한 방법으로 제조하는데, 중간체 실시예 6의 화합물 대신 중간체 실시예 7의 화합물로 대체한다.

중간체 실시예 13

N-3급-부톡시카보닐-3-요오도메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘



메틸렌 클로라이드 200 ml중 중간체 실시예 3(C)의 화합물의 용액에 프로톤 스폰지 (2.5 밀리몰)를 0 °C에서 한번에 가한다. 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (53 밀리몰)을 적가 깔때기를 통하여 적가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨다. 실온에서 2시간 동안 계속 교반시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 ml)로 희석하고 1N 염산 (3X100 ml), 물 및 염수로 세척한다. 유기층을 후처리하여 N-2-클로로에톡시카보닐-3-아세톡시메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘을 수득한다.

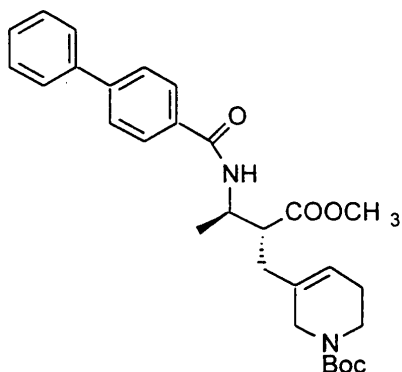
상기 물질을 메탄올 150 ml에 용해시키고 환류 온도로 1시간 동안 가열한 다음 진공하에서 용매를 제거하여 3-아세톡시메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘을 수득한다.

디메틸포름아미드 60 ml중 상기 물질 (15.4 밀리몰), 트리에틸아민 (17 밀리몰), 디-3급 부틸 디카보네이트 (15.4 밀리몰), 및 4-디메틸아미노피리딘 (1.5 밀리몰)의 용액을 실온에서 밤새 교반시킨다. 상기 용액을 에틸 아세테이트 800 ml로 희석하고 1N 염산 (3X150 ml) 및 염수로 세척한다. 유기층을 후처리하고 플래쉬 크로마토그래피 (3:2 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 N-3급 부톡시카보닐-3-아세톡시메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘을 수득한다.

상기 물질을 실시예 3(E)에 기재된 공정을 사용하여 N-3급-부톡시카보닐-3-요오도메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘으로 전환시킨다.

중간체 실시예 14

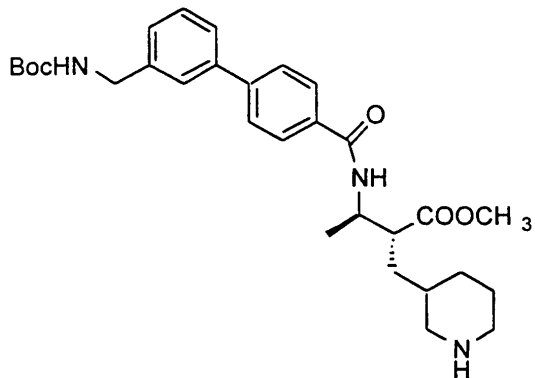
N-(4-페닐)-벤조일-2-(R)-((N-벤질옥시카보닐)-3-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸))-3-(R)-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르



중간체 실시예 14의 화합물은 중간체 실시예 8의 화합물과 실질적으로 유사한 방법으로 제조하는데, 중간체 실시예 3의 화합물 대신 중간체 실시예 13의 화합물로 대체한다.

중간체 실시예 15

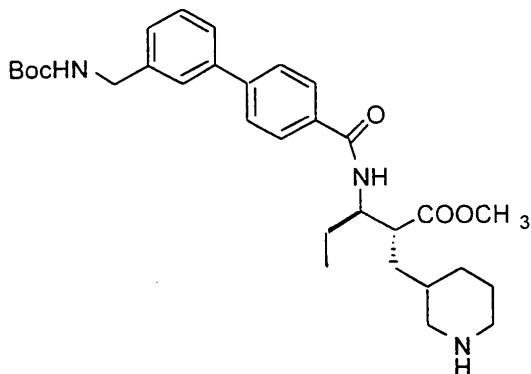
N-4-((3-N-(3급-부톡시카보닐)-아미노메틸)-페닐)-벤조일-2-(R)-3-(피페리딜메틸)-3-(R)-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르



중간체 실시예 15의 화합물은 실시예 3의 화합물과 동일한 방법으로 제조하는데, 중간체 실시예 8의 화합물 대신 중간체 실시예 10의 화합물로 대체한다.

중간체 실시예 16

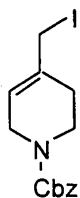
N-4-((3-N-(3급-부톡시카보닐)-아미노메틸)-페닐)-벤조일-2-(R)-3-(피페리디닐에틸)-3-(R)-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르



중간체 실시예 16의 화합물을 실시예 3의 화합물과 동일한 방법으로 제조하는데, 중간체 실시예 8의 화합물 대신 중간체 실시예 12의 화합물로 대체한다.

중간체 실시예 17

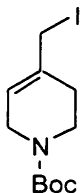
N-벤질옥시카보닐-4-요오도메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘



중간체 화합물 17의 화합물은 중간체 실시예 3의 화합물과 동일한 방법으로 4-피리딜 카비놀로부터 출발하여 제조한다.

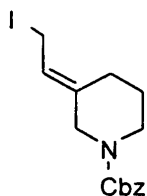
중간체 실시예 18

N-3급-부톡시카보닐-4-요오도메틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘



중간체 화합물 18의 화합물은 중간체 실시예 13의 화합물과 동일한 방법으로 4-피리딜 카비놀로부터 출발하여 제조한다.

## 중간체 실시예 19



메틸렌 클로라이드 200 ml 중 3-피페리돈 (12 밀리몰)의 용액에 트리에틸아민 (18 밀리몰)을 실온에서 한번에 가하고 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시킨다. 벤질 클로로포르메이트 (12 밀리몰)를 적가 깔때기를 통하여 가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨다. 실온에서 2시간 동안 계속 교반시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 ml)로 희석하고 1N 염산 (3X100 ml), 물 및 염수로 세척한다. 유기층을 후처리하여 N-벤질옥시카보닐-3-피페리돈을 수득한다.

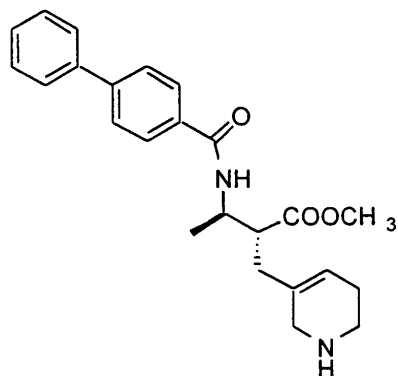
톨루엔 중 상기 물질 (12 밀리몰) 및 메틸 트리페닐포스포라닐리덴 아세테이트 (12 밀리몰)의 용액을 환류 온도에서 16시간 동안 가열한다. 톨루엔을 진공하에서 제거하고 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (1:9 에틸 아세테이트:헥산)하여 메틸 (N-벤질옥시카보닐)-3-피페리디닐리덴 아세테이트를 수득한다.

테트라히드로푸란 30 ml 중 메틸 에스테르 (3 밀리몰)의 용액에 테트라히드로푸란 중 1M 용액으로서 디이소부틸알루미늄 수소화물 (6 밀리몰)을 주사기를 통하여 -20 °C에서 가한다. 반응 혼합물을 0 °C로 가온시켜 2시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고 과량의 디이소부틸알루미늄 수소화물을 메탄올을 적가하여 중단시킨다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트 (200 ml)에 용해시키고 나트륨 타르트레이트 포화액 (3X100 ml) 및 물 (2X100 ml)로 세척한다. 유기층을 후처리하여 (N-벤질옥시카보닐)-3-피페리디닐리덴 에탄올을 수득한다.

테트라히드로푸란 100 ml 중 알코올의 용액에 트리페닐포스핀 (3 밀리몰)을 0 °C에서 한번에 가한 다음, 사브롬화탄소 (3 밀리몰)을 유사한 방식으로 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔사를 실리카겔 컬럼을 통하여 용출제로서 메틸렌 클로라이드를 사용하여 여과한다. 상기 수득한 브롬화물을 아세톤 200 ml에 요오드화나트륨 (30 밀리몰)과 함께 용해시키고 반응 혼합물을 환류 온도에서 90분간 가열한다. 냉각후, 아세톤을 진공하에서 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트 (300 ml)중으로 용해시켜 물 (2X100 ml)로 세척한다. 유기층을 후처리하고 2-(N-벤질옥시카보닐)-3-피페리디닐리덴-1-요오도-에탄은 추가 정제없이 사용한다.

## 실시예 1

N-(4-페닐)-벤조일-2-(R)-(3-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸))-3-(R)-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르

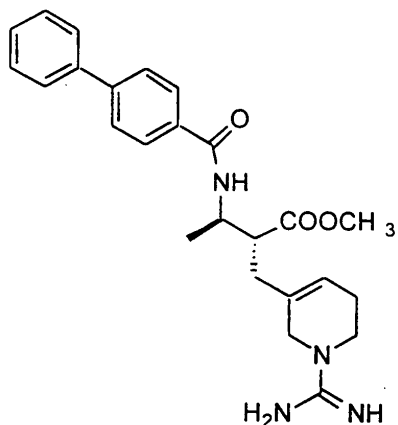


메틸렌클로라이드 60 ml 중 중간체 실시예 14의 화합물 (5 밀리몰)의 용액에 트리플루오로아세트산 20 ml를 0 °C에서 가한다. 생성된 용액을 2시간 동안 0 °C에서 교반시킨다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔사를 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 수중 10% 내지 60% 아세토니트릴의 구배를 사용하여 역상 HPLC로 정제한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.9 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.7 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.6 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 5.7 (s, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.3-2.6 (m, 4H), 1.30 (d,  $J=8.0$  Hz, 3 Hz). MS(FAB) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  394

## 실시예 2

N-(4-페닐)-벤조일-2-(R)-(3-(N-아미노이미노메틸)-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸))-3-(R)-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르



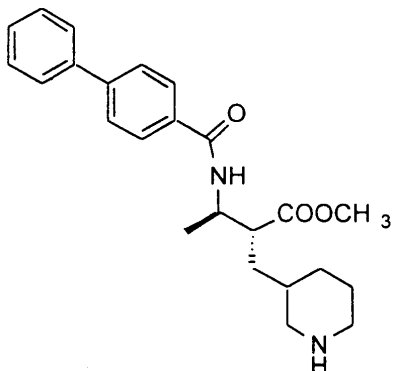
파트 1: 메틸렌 클로라이드 2 ml 중 실시예 1의 화합물 (0.3 밀리몰)의 용액에 트리에틸아민 (1.2 밀리몰)을 0 °C에서 한번에 가한다. (N-Boc-아미노-N-Boc-이미노-메틸)-메틸 티오에테르 (0.33 밀리몰)를 0 °C에서 나누어 가한 다음 염화수은(II) (0.33 밀리몰)을 유사한 방식으로 가한다. 반응 혼합물을 실온이 되도록하여 16시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 메틸렌 클로라이드 (25 ml)로 희석하여 5% 염산 (1X10 ml) 및 염수 (1X25 ml)로 세척한다. 유기상을 후처리한다.

파트 2: 메틸렌 클로라이드 6 ml 중 상기 물질의 용액에 트리플루오로아세트산 2 ml를 0 °C에서 적가한다. 생성된 용액을 0 °C에서 2시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔사를 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 수중 10% 내지 60% 아세토니트릴의 구배를 사용하여 역상 HPLC로 정제한다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.2 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 7.9 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.8 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.7 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.3-7.5 (m, 3H), 5.6 (s, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.5-3.7 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.9-3.0 (m, 1H), 2.2-2.6 (m, 4H), 1.30 (d,  $J=8.0$  Hz, 3 Hz). MS (FAB) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  432.

실시예 3

N-(4-페닐)-벤조일-2-(R)-3-(피페리딘메틸)-3-(R)-메틸  $\beta$ -알라닌 메틸 에스테르

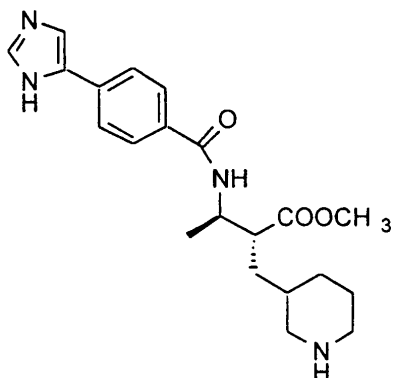


메탄올 100 ml 및 아세트산 10 ml 중 중간체 실시예 8의 화합물 (5 밀리몰)의 용액에 목탄상 10% 팔라듐 (50 중량%)를 가한다. 반응 혼합물을 수소 양압 (45 psi)하에서 16시간 동안 진탕시킨다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고 여액을 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트 (200 ml)에 용해시키고 중탄산나트륨 포화액 (3X100 ml)으로 세척한다. 유기층을 후처리하여 N-(4-페닐)-벤조일-2-(R)-3-(피페리딘메틸)-3-(R)-메틸  $\beta$ -알라닌 메틸 에스테르를 수득한다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (디아스테레오머의 1:1 혼합물)  $\delta$  8.2 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.9 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.3-7.5 (m, 3H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.9 (s, 1.5H), 3.7 (s, 1.5H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.7-3.0 (m, 3H), 1.8-2.0 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 7H), 1.30 (d,  $J=8.0$  Hz, 1.5 Hz), 1.0-1.2 (m, 1H). MS (FAB) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  396.

실시예 4

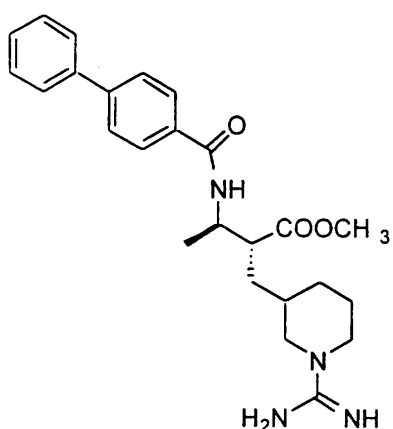
4-(5-이미다졸)-벤조일-2-(R)-3-(피페리디닐메틸)-3-(R)-메틸 β-알라닌 메틸 에스테르



실시에 4의 화합물은 실시에 3의 화합물과 동일한 방법으로 제조하는데 중간체 실시에 8의 화합물 대신 중간체 실시에 11의 화합물로 대체한다.

실시에 5

N-(4-페닐)-벤조일-2-(R)-3-(N-아미노이미노메틸)-피페리디닐메틸)-3-(R)-메틸 β-알라닌 메틸 에스테르

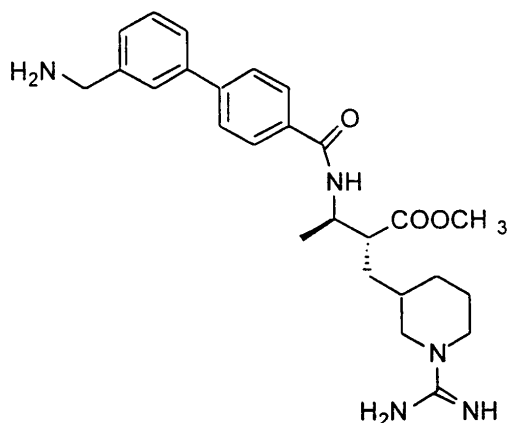


실시에 5의 화합물은 실시에 2의 화합물과 동일한 방법으로 제조하는데, 실시에 1의 화합물 대신 실시에 3의 화합물로 대체한다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (디아스테레오머의 1:1 혼합물)  $\delta$  8.3 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 7.9 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.8 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.7 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.7 (s, 1.5H), 3.6 (s, 1.5H), 2.8-3.1 (m, 3H), 1.4-2.0 (m, 8H), 1.30 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H). MS (FAB) ( $M+H$ ) $^+$  434.

실시에 6

N-(4-(아미노메틸)-페닐)-벤조일-2-(R)-3-N-(아미노이미노메틸)-피페리디닐메틸)-3-(R)-메틸 β-알라닌 메틸 에스테르



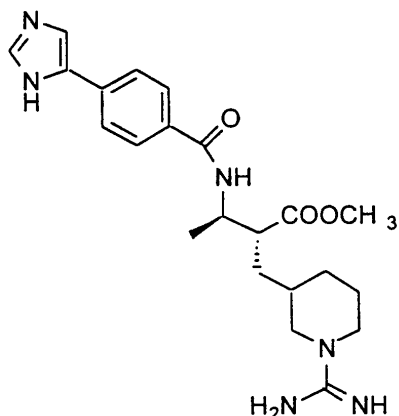
실시에 6의 화합물은 실시에 2의 화합물과 동일한 방법으로 제조하는데, 실시에 1의 화합물 대신 중간체 실시에 15의 화합물로 대체한다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (디아스테레오머의 1:1 혼합물)  $\delta$  8.3 (dd,  $J=4.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H),

7.8-7.9 (m, 4H), 7.4-7.6 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.7 (s, 1.5H), 3.6 (s, 1.5H), 3.2-3.3 (m, 1H), 2.8-3.1 (m, 2H), 1.4-2.0 (m, 8H), 1.30 (d, J=4.0 Hz, 1.5 Hz), 1.27 (d, J=6.0 Hz, 1.5 Hz). MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> 581.

#### 실시예 7

4-(5-이미다졸릴)-벤조일-2-(R)-3-N-(아미노이미노메틸)-피페리디닐메틸)-3-(R)-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르

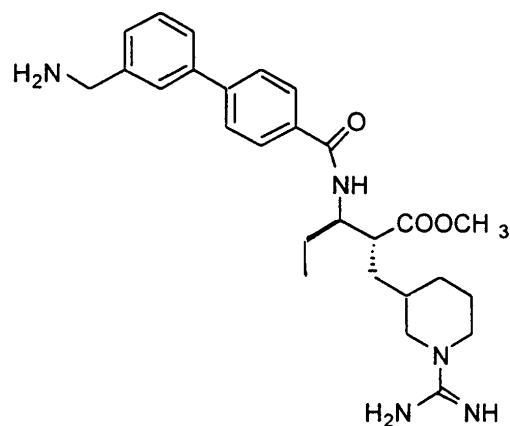


실시예 7의 화합물은 실시예 2의 화합물과 동일한 방법으로 제조하는데 실시예 1의 화합물 대신 실시예 4의 화합물로 대체한다.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (디아스테레오머의 1:1 혼합물) δ 9.0 (s, 1H), 8.4 (dd, J=4.0, 10.0 Hz, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.9 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.9 (s, 1.5 H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 2H), 1.4-2.0 (m, 8H), 1.30 (d, J=4.0 Hz, 1.5 Hz), 1.25 (d, J=6.0 Hz, 1.5 Hz), 1.1-1.3 (m, 1H). MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> 542.

#### 실시예 8

N-4-((3-아미노메틸-페닐)-벤조일-2-(R)-3-N-(아미노이미노메틸)-피페리디닐메틸)-3-(R)-에틸 β-알라닌 메틸 에스테르

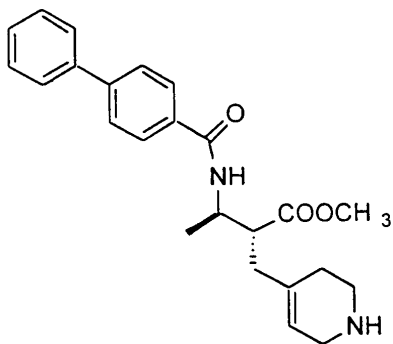


실시예 8의 화합물은 실시예 2의 화합물과 동일한 방법으로 제조하는데 실시예 1의 화합물 대신 중간체 실시예 16의 화합물로 대체한다.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (디아스테레오머의 1:1 혼합물) δ 7.95-7.86 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 4H), 7.60-7.45 (m, 2H), 4.32-4.22 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.70-3.1 (m, 3H), 2.07-1.83 (m, 1H), 1.82-1.38 (m, 7H), 1.35-1.12 (m, 1H), 0.98 (t, J=8.4 Hz, 3H).

#### 실시예 9

N-(4-페닐)-벤조일-2-(R)-(4-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸))-3-(R)-메틸 β-알라닌 메틸 에스테르

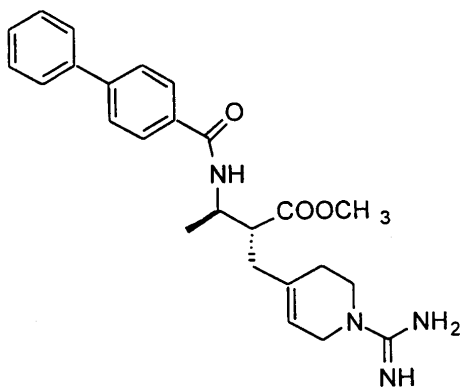


실시에 9의 화합물은 실시에 1의 화합물과 동일한 방법으로 제조하는데 중간체 실시에 13의 화합물 대신 중간체 실시에 18의 화합물로 대체한다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.9 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.8 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.7 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 5.8 (s, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.6-3.9 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 4H), 1.30 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H). MS (FAB) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  394.

실시에 10

N-(4-페닐)-벤조일-2-(R)-(4-N-아미노이미노메틸)-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜메틸)-3-(R)-메틸 β-알라닌 메틸 에스테르

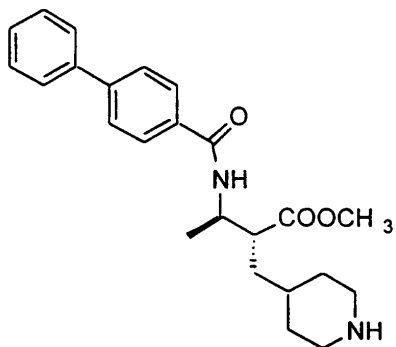


실시에 10의 화합물은 실시에 2의 화합물과 동일한 방법으로 제조하는데 중간체 실시에 13의 화합물 대신 중간체 실시에 18의 화합물로 대체한다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.3 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 7.9 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.8 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.7 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 5.8 (s, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 1.30 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H). MS (FAB) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  436.

실시에 11

N-(4-페닐)-벤조일-2-(R)-4-(피페리딘메틸)-3-(R)-메틸 β-알라닌 메틸 에스테르



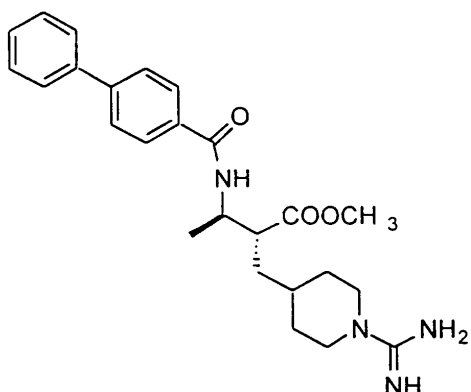
실시에 11의 화합물을 실시에 3의 화합물과 실질적으로 유사한 방법으로 제조하는데 중간체 실시에 3의 화합물 대신 중간체 실시에 18의 화합물로 대체한다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (디아스테레오머의 1:1 혼합물)  $\delta$  8.3 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 7.9 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.7 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.6 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.7

(s, 3H), 2.8-3.0 (m, 4H), 1.3-2.1 (m, 8H), 1.30 (d, J=8.0 Hz, 3H). MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> 396.

실시예 12

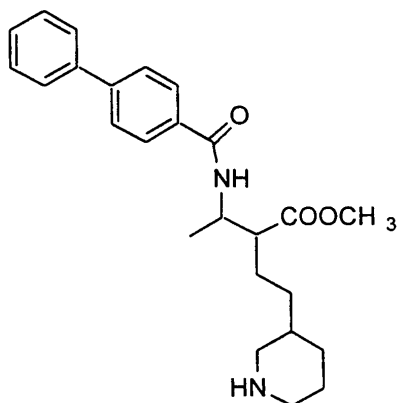
N-(4-페닐)-벤조일-2-(R)-4-(N-아미노이미노메틸)-피페리딘메틸)-3-(R)-메틸 β-알라닌 메틸 에스테르



실시예 12의 화합물은 실시예 5의 화합물 제조에 사용되는 것과 실질적으로 유사한 공정으로 제조하는데, 중간체 실시예 3의 화합물 대신 중간체 실시예 18의 화합물로 대체한다.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (디아스테레오머의 1:1 혼합물) δ 8.3 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.9 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.7 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.6 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.3-7.5 (m, 3H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 2.8-3.1 (m, 3H), 1.4-2.1 (m, 7H), 1.2-1.3 (m, 1H), 1.30 (d, J=8.0 Hz, 3H). MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> 438.

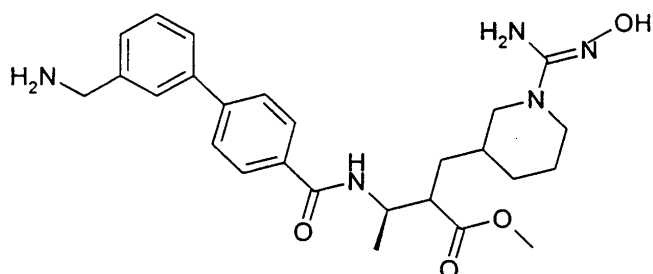
실시예 13



실시예 13의 화합물은 실시예 3의 화합물과 동일한 방법으로 제조하며 합성 단계에서 중간체 19의 화합물로 대체한다.

실시예 14

3-(R)-[(3-아미노메틸비페닐-4-카보닐)아미노]-2-[1-(N-히드록시밤이미도일)-피페리딘-3-일메틸]-부티르산 메틸 에스테르 디트리플루오로아세트산



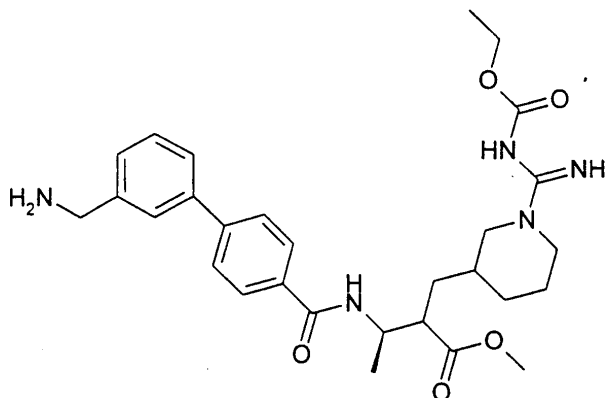
중간체 실시예 15의 화합물 (2.5 밀리몰)을 메탄올 (20 ml), 나트륨 아세테이트 (12.5 밀리몰) 및 시아노겐브로마이드 (5 밀리몰)로 처리한다. 실온에서 1시간 후, 반응물을 물 및 에틸 아세테이트로 처리한다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하여 황산나트륨상에서 건조시키고 농축시킨다. 잔사 (대략 1.82 밀리몰)를 히드록실아민의 용액, 즉, 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.82 밀리몰), 탄산나트륨 (0.91 밀리몰) 및 메탄올의 반응으로부터의 여액으로 0.5 시간 동안 처리한다. 3시간 후, 반응물을 중탄산염 포화액 및 에틸 아세테이트로 희석한다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 다음 진공하에서 증발시켜 잔사 1 g을 수득한다. 상기 물질을 트리플루오로아세트산 (15 ml) 및 메틸렌 클로라이드 (45

ml)로 0 °C에서 3시간 동안 처리한다. 휘발물질을 진공하에서 제거하고 잔사를 HPLC시킨 다음, 동결시켜 표제 화합물을 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (디아스테레오머의 1:1 혼합물): MS (M+H=482) δ, 8.35, 8.2 (2개의 d, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.35-4.5 (m, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.7-3.9 (m, 5H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 1H), 1.4-1.8 (m, 8H), 1.2-1.3 (m, 4H).

실시예 15

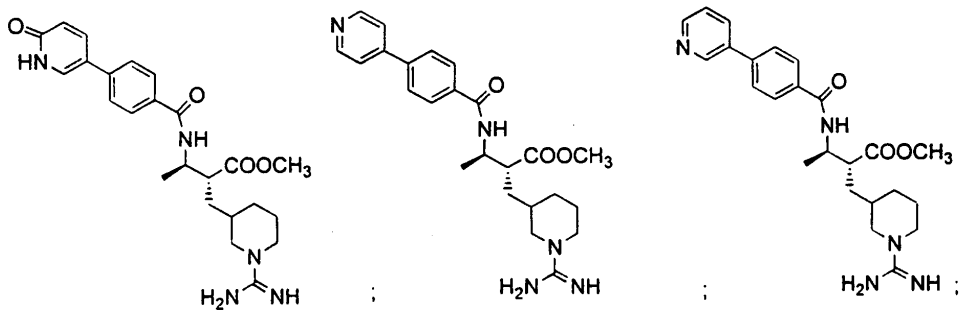
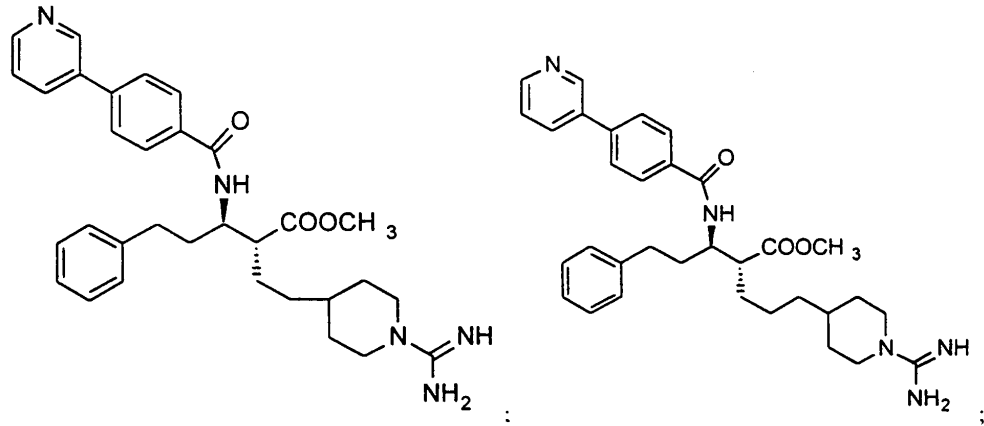
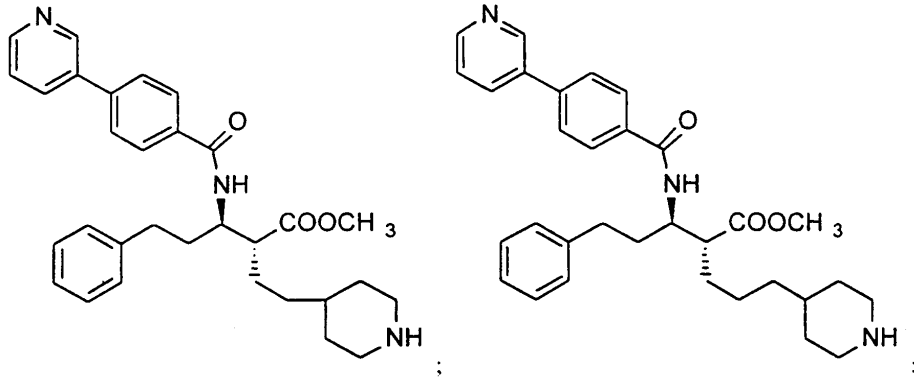
3-(R)-[(3-아미노메틸비페닐-4-카보닐)아미노]-2-[1-(N-에톡시카보닐아미노-이미노-메틸)-피페리딘-3-일 메틸]-부티르산 메틸 에스테르 디트리플루오로아세테이트

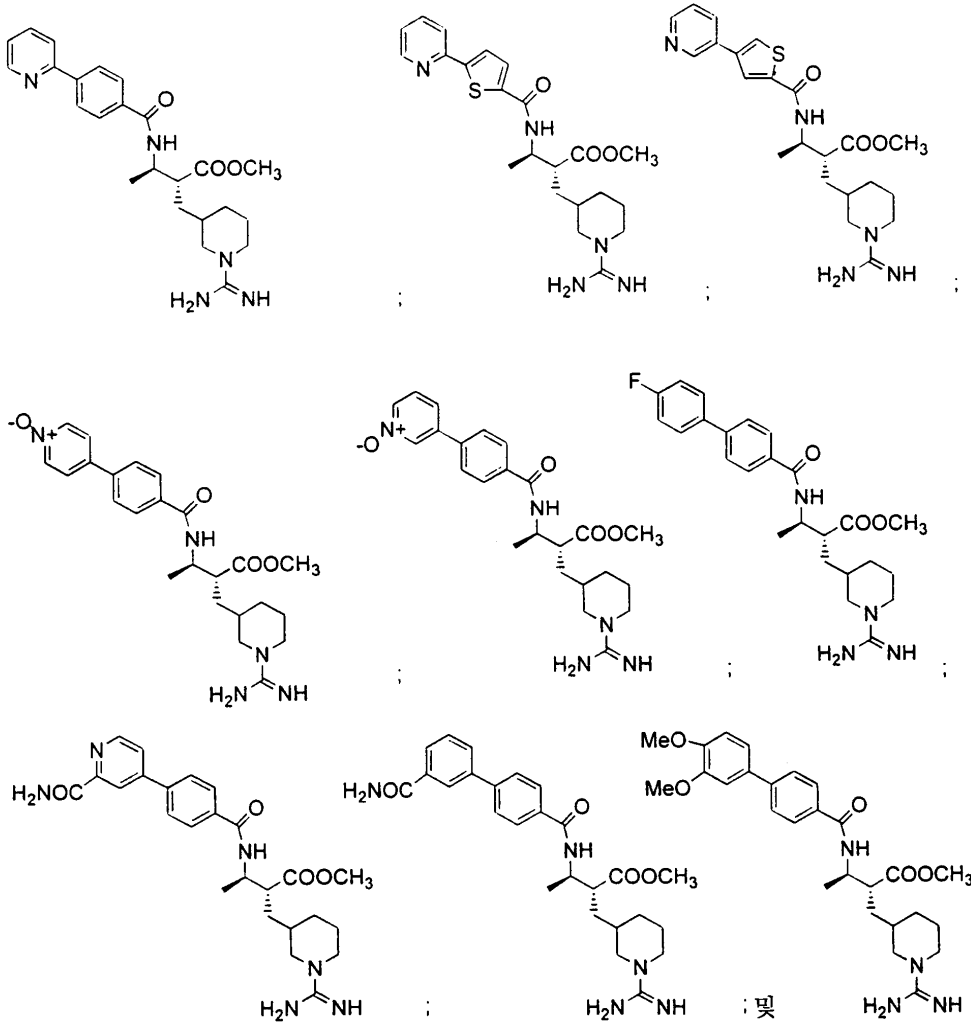


중간체 실시예 15의 화합물을 실시예 2, 부분 1에 기재된 바와 같이 처리하여 N-4-((3-급-부톡시카보닐 아미노메틸)-페닐)-벤조일-2-(R)-3-N-(아미노이미노메틸)-피페리딘메틸)-3-(R)-메틸 β-알라닌 메틸 에스테르를 수득한다. 상기 물질을 DMF (1 ml) 및 메틸렌 클로라이드 (9 ml) 중 N-메틸피페리딘 (87 μl, 0.18 mM) 및 에틸 클로로포르메이트 (18 μl, 0.72 mM)로 처리한다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반시킨다. 신선한 N-메틸피페리딘 (20 μl) 및 에틸 클로로포르메이트 (18 μl)를 가하고 반응물을 추가로 2시간 동안 교반시킨다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 물, 10% 중탄산염으로 세척한 다음, 황산나트륨상에서 건조시켜 잔사 110 mg (0.17 mM)을 수득한다. 수회 공정의 생성물을 합하고 (0.83 밀리몰) 트리플루오로아세트산 및 메틸렌 클로라이드로 실시예 14에 기재된 바와 같이 처리한다. 수득한 잔사를 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.64 밀리몰)을 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (디아스테레오머의 1:1 혼합물): δ 8.5-8.4 (2개의 d, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.7 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.4 (q, 2H), 4.3 (s, 2H), 3.9-4.1 (m, 2H), 3.8 (d, 3H), 3.2-3.3 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 1H), 1.6-1.9 (m, 8H), 1.3-1.5 (m, 7H); MS (M+H=538).

유사한 방법으로 상기한 방법에 의해 다음 화합물을 제조한다:





본 명세서에 기재된 분자는 인자 Xa의 활성을 억제하는 이들의 능력으로 인하여 혈액 응고를 억제한다. 유리 인자 Xa 및 프로트롬비나제 복합체중에 조립되어 있는 인자 Xa (인자 Xa, 인자 Va, 칼슘 및 인지질) 둘다 억제된다. 인자 Xa의 억제는 억제제와 효소간의 직접적인 복합체 형성에 의해 수득되며 따라서 혈장 보조-인자 안티트롬빈 III과는 독립적이다. 효과적인 인자 Xa 억제제는 프로트롬빈으로부터 트롬빈의 인자 Xa 유발된 형성을 방지하는 목적하는 효과가 성취되도록 화합물을 경구 투여, 연속적인 정맥내 주입, 볼러스 정맥내 투여 또는 기타 비경구적 투여 방식으로 투여함으로써 성취된다.

응집억제제 요법은 정맥 및 동맥 혈관 둘다의 여러가지 혈전 질환의 치료 및 예방에 대한 처방이다. 동맥 시스템에서, 비정상적인 혈전의 형성은 주로 관상 동맥, 뇌 및 모세 혈관과 관련있다. 이들 혈관의 혈전성 폐색과 관련된 질환은 원칙적으로 심근경색 (AMI), 불안정한 양기나, 혈전색전증, 혈전용해 요법 및 경피적 경구경 관상 혈관형성술 (PTCA)과 관련된 급성 혈관 폐색증, 잠재적 허혈성 발작, 발작, 간혈성 파행증 및 관상 (CABG) 또는 모세 동맥의 바이패스 이식이다. 장기적인 응집억제제 요법이 또한 PTCA 및 CABG후 흔히 발생하는 혈관 구경 협소 레스테노시스를 방지하는데 유용할 수 있으며, 또한 장기간의 혈액투석 환자에 있어서 혈관 접근 개출을 유지하는데 유용하다. 정맥 혈관의 경우, 병원성 혈전 형성은 주로 복부, 무릎 및 엉덩이 외과적 시술 (deep vein thrombosis, DVT)후 하부 사지의 정맥에서 주로 발생한다. DVT는 또한 폐 혈전색전증에 걸릴 위험이 더 높은 환자를 미리 처치할 수 있다. 전신성 전염된, 혈관내 응혈이상증 (DIC)은 통상적으로 폐혈성 쇼크, 특정 바이러스 감염증 및 암중 동맥 및 정맥 혈관 시스템 둘다에서 발생한다. 상기 질환은 응집 인자 및 수개의 기관 시스템의 미세혈관을 통한 생명-위협 응고의 혈성으로 인한 이들의 혈정 억제제의 신속한 소모로 특징된다. 상기 논의된 징후로는 모두는 아니나, 일부의, 응집억제제 요법이 보증되는 가능한 상태가 있다. 이 분야의 숙련가들은 급성 또는 만성적인 예방적 응집억제제 요법을 필요로하는 상황을 숙지하고 있다.

이들 화합물은 단독으로 또는 다른 진단제, 응집억제제, 항혈소판 또는 섬유소용해제와 함께 사용될 수 있다. 예를들어 인자 Xa 억제제를 표준 헤파린, 저분자량 헤파린, 직접적인 트롬빈 억제제 (즉, 히루딘), 아스피린, 피브리노겐 수용체 길항제, 스트렙토키나제, 우로키나제 및(또는) 조직 플라스미노겐 활성화제와 함께 혼합 투여하면 항트롬빈 또는 혈전용해 효과가 더 커질 수 있다. 본 명세서에 기술된 화합물은 사람을 포함한 영장동물, 양, 말, 소, 돼지, 개, 래트 및 마우스와 같은 여러가지 동물에 있어서 혈전성 복합증을 치료하기위하여 투여할 수 있다. 인자 Xa의 억제는 혈전성 질환을 갖는 개체의 응집억제제 요법에서 유용할 뿐만 아니라 보관된 전혈의 응집 방지 및 시험 또는 보관을 위한 다른 생물학적 샘플중에서의 응집을 방지하는 것과 같이 혈액 응집 억제제가 요구되는 경우에 유용하다. 따라서, 인자 Xa 억제제를 인자 Xa를 함유하거나 함유할 것으로 생각되며 혈액 응집을 억제할 것이 요구되는 배지에 가하거나 접촉시킬 수 있다.

응집억제제 요법에서의 이들의 용도 이외에, 인자 Xa 억제제는 트롬빈의 발생이 병원학적 역할을 하는 것

으로 생각되는 기타 질병의 치료 또는 예방에 있어서도 사용될 수 있다. 예를들면, 트롬빈은 세포 표면 트롬빈 수용체의 특이적인 분해 및 활성화를 통하여 수많은 상이한 세포 타입을 조절할 수 있는 이의 능력으로 인하여 관절염, 암, 동맥경화증 및 알츠하이머병과 같이 만성적인 퇴행성 질환의 운동성 및 사망률에 기여하는 것으로 제안된 바 있다. 인자 Xa의 억제제는 트롬빈 발생을 효과적으로 차단함으로써 여러 가지 세포 타입에 대한 트롬빈의 병원성 효과를 중화시키는 것이다.

본 발명의 다른 양태에 따라서 유효량의 화학식 1의 화합물 또는 화학식 1의 화합물을 함유하는 조성물을 투여함을 특징으로하여, 인자 Xa의 억제제를 투여함으로써 완화될 수 있는 질환, 예를들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 질환을 앓고 있는 사람 또는 동물 환자, 또는 개체를 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명은 또한 화학식 1의 화합물 적어도 1종을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 피복제와 함께 포함하는 약제학적 제형을 본 발명의 범주내에 포함한다.

실제, 본 발명의 화합물은 일반적으로 비경구적으로, 정맥내, 피하내, 근육내, 결장, 비강, 복강내, 직장 또는 경우적으로 투여할 수 있다.

본 발명에 따르는 생성물은 가장 적합한 경로로 투여할 수 있도록 하는 형태로 존재할 수 있으며 본 발명은 또한 사람 또는 수의학에서 사용하기에 적합한 본 발명에 따르는 생성물 1종 이상을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이들 조성물은 약제학적으로 허용되는 애주번트 또는 부형제 1종 이상을 사용하여, 통상의 방법에 따라서 제조할 수 있다. 애주번트는 그중에서도, 희석제, 멸균 수성 매질 및 여러 가지 비-독성 유기 용매를 포함한다. 본 조성물은 정제, 환제, 입제, 산제, 수성 액제 또는 현탁제, 주사용 액제, 엘릭서 또는 시럽의 형태로 제공될 수 있으며 약제학적으로 허용되는 제제를 수득하기 위하여 감미제, 향미제, 색제, 또는 안정화제를 포함하는 군으로부터 선택된 제제 1종 이상을 함유할 수 있다.

비히클의 선택 및 비히클중 활성 물질의 함량은 일반적으로 생성물의 용해도 및 화학적 특성, 투여 경로 및 약제학적 관례에서 관측되는 권장사항에 따라서 결정한다. 예를들면, 락토오스, 나트륨 시트레이트, 탄산칼슘, 인산이칼슘과 같은 부형제 및 전분, 알긴산 및 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 술페이트 및 활석과 같은 윤활제와 혼합된 특정 복합 실리케이트와 같은 붕해제가 정제를 제조하는데 사용될 수 있다. 캡슐제를 제조하기 위해서는, 락토오스와 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 사용하는 것이 유리하다. 수성 현탁액이 사용되는 경우 이들은 유화제 또는 현탁을 용이하게 하는 제제를 함유할 수 있다. 슈크로오스, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤 및 클로로포름 또는 이들의 혼합물과 같은 희석제가 또한 사용될 수 있다.

비경구 투여의 경우, 식물성유, 예를들어, 참깨유, 땅콩유 또는 올리브유중 본 발명에 따르는 생성물의 유제, 현탁제 또는 액제, 또는 물 및 프로필렌 글리콜과 같은 수성-유기 액제, 에틸 올레에이트와 같은 유사용 유기 에스테르 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 염의 멸균 수용액이 사용된다. 본 발명에 따르는 생성물의 염의 용액은 특히 근육내 또는 피하주사에 의해 투여에 유용하다. 순수한 증류수중 염의 용액을 포함하는 수용액은 정맥내 투여에 사용될 수 있는데, 단 이들의 pH를 이들이 충분한 양의 글루코오스 또는 염화나트륨으로 적절하게 완충시켜 등장성이 되도록 적절하게 조정하고 이들을 가열, 조사 또는 미세여과에 의해 멸균시켜야 한다.

본 발명의 화합물을 함유하는 적합한 조성물은 통상의 방법으로 제조할 수 있다. 예를들면, 본 발명의 화합물을 네블라이저 또는 현탁제 또는 액제 에어로졸로 사용하기에 적합한 담체중에 용해 또는 현탁시킬 수 있거나, 무수 분말 흡입제로 사용하기에 적합한 고체 담체상에 흡수 또는 흡착시킬 수 있다.

직장 투여용 고체 조성물로는 공지된 방법에 따라서 제형화되고 화학식 1의 화합물 1종 이상을 함유하는 좌제가 있다.

본 발명의 조성물중 활성 성분의 %는 변화될 수 있으며, 적합한 투여량이 수득되도록 하는 비율을 구성하도록 하는 것이 필수적이다. 수개의 단위 투여형을 대략 동시에 투여할 수 있음이 명백하다. 사용되는 투여량은 임상적에 의해 결정되며, 목적하는 치료 효과, 투여 경로 및 치료 지속기간, 및 환자의 상태에 따른다. 성인의 경우, 투여량은 일반적으로 흡입의 경우 일일 약 0.01 내지 약 100, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 10 mg/체중 kg, 경구 투여의 경우 일일 약 0.01 내지 약 100, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 70, 더욱 특히 0.5 내지 10 mg/체중 kg이며, 정맥내 투여의 경우 일일 약 0.01 내지 약 50, 바람직하게는 0.01 내지 10 mg/체중 kg이다. 특수 경우에 있어서, 투여량은 치료할 개체에 대해 구별이되는 인자, 예를들면, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태 및 의료 제품의 효과에 영향을 줄수 있는 기타 특성에 따라서 결정된다.

본 발명에 따르는 생성물은 목적하는 치료 효과를 수득하기 위하여 경우에 따라 가끔 투여할 수 있다. 일부 환자는 더 높거나 더 낮은 투여량에 대해 신속하게 반응하며 훨씬 더 약한 유지 투여량이 적합할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 다른 환자의 경우, 각 특정 환자의 생리학적 요구사항에 따라서, 일일 1 내지 4 회 투여량의 비율로 장기간 치료하는 것이 필수적일 수 있다. 일반적으로, 활성 생성물을 일일 1 내지 4 회 경우 투여할 수 있다. 다른 환자의 경우, 일일 1 또는 2회 투여량 이하로 처방하는 것이 필수적일 수 있음은 말할 필요도 없다.

본 발명의 화합물은 다른 치료제와 함께 또한 본 명세서에 기재된 바와 같이, 화학식 1의 화합물의 사용을 통하여 완화될 수 있는 약리학적 질환에 맞는 치료 방법을 병용하여 사용하기 위하여 제형화할 수 있다.

본 발명의 화합물은 응집억제제, 항혈소판제, 항트롬빈제 또는 섬유소용해제와 함께 사용될 수 있다. 중재 과정을 안전하게 수행하거나 혈전 형성의 열화 효과를 방지하기 위하여 이들 부류의 제제로 통상적으로 환자를 중재 과정전, 과정중 및 과정후에 동시에 치료한다. 응집방지제, 항혈소판제, 항트롬빈제 또는 프로섬유소용해제인 것으로 공지된 부류의 약제의 일부 예로는 헤파린, 저분자량 헤파린, 펜타사카라이드, 피브리노겐 수용체 길항제, 트롬빈 억제제, 인자 Xa 억제제, 또는 인자 VIIa 억제제의 제형이 있다.

본 발명의 화합물을 고혈압 치료제 또는 콜레스테롤 또는 지방 조절제와 함께, 또는 레스테노시스, 동맥

경화증 또는 고혈압의 치료에서 동시에 사용할 수 있다. 고혈압 치료에 있어서 본 발명에 따르는 화합물과 함께 사용하기에 유용한 약제의 일부 예로는 다음 부류의 화합물이 있다: 베타-차단제, ACE 억제제, 칼슘 채널 길항제 및 알파-수용체 길항제. 상승된 콜레스테롤 수준 또는 조절되지 않는 지방 수준의 치료에 있어서 본 발명에 따르는 화합물과 함께 사용하기에 유용한 약제의 일부 예로는 HMGCoA 환원효소 억제제인 것으로 공지된 화합물, 피브레이트 부류의 화합물이 있다.

본 발명이 본 발명의 화합물의 상기 언급한 부류의 치료제 1종 이상과의 배합물을 포함함을 알아야 한다.

본 발명 범주내의 화합물은 문헌에 기술된 시험에 따라서 확실한 약리 활성을 나타내며 하기 시험 결과는 사람 및 다른 포유동물에서의 약리 활성과 상관있는 것으로 생각된다.

#### 〈효소 검정법〉

인자 Xa, 트롬빈, 트립신, 조직-플라스미노겐 활성화제 (t-PA), 우로키나제-플라스미노겐 활성화제 (u-PA), 플라스민 및 활성화 단백질 C의 억제제로서 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 정제된 효소를 사용하여 효소 활성의 50%를 소실시키는 억제제의 농도 (IC50)를 측정함으로써 평가한다.

모든 효소 검정은 실온에서 1 nM의 최종 효소 농도를 사용하는 96-웰 미세액가판에서 수행한다. 인자 Xa 및 트롬빈의 농도는 활성 부위 적정법으로 측정하며 다른 모든 효소의 농도는 제조업자에 의해 공급되는 단백질 농도를 기준으로한다. 본 발명에 따르는 화합물을 DMSO에 용해시키고, 이들 각각의 완충액으로 희석시켜 1.25%의 최대 최종 DMSO 농도에서 검정한다. 화합물 희석액을 완충액 및 효소를 함유하는 웰에 가하고 5 내지 30분간 미리-평형시킨다. 기질을 가하여 효소 반응을 개시시키고 펩티드-p-니트로아닐리드 기질의 가수분해로부터 발생되는 색상을 Vmax 미세판 판독기 (Molecular Devices)상에 405 nm에서 5분간 계속 모니터한다. 이들 조건하에서, 모든 검정에 있어서 10% 미만의 기질이 이용된다. 측정된 초기 속도를 사용하여 대조 속도의 50%를 감소시키는 억제제의 양 (IC50)을 계산한다. Cheng-Prusoff 식 ( $IC50=Ki[1+[S]/Km]$ )에 따라서 겉보기 Ki 값을 측정하면 경쟁적 억제 키네틱으로 추정된다.

추가적인 시험관내 검정법을 사용하여 본 발명에 따르는 화합물의 정상적인 사람 혈장에서의 역가를 평가한다. 활성화 부분적 트롬보플라스틴 시간은 인자 Xa의 동일계 발생에 따르는 혈장-기본 응고 검정법으로, 이는 프로트롬비나제 복합체로 집합하여 이어서 트롬빈과 피브리노겐을 발생시키고, 궁극적으로 검정 종말점으로 응고를 형성시킨다. 상기 검정법은 통상적으로 사용되는 항응고제 약물 헤파린 뿐만 아니라 임상 평가를 수행하는 직접적으로 작용하는 항트롬빈 제제의 생체외 효과를 모니터하는데 현재 임상적으로 이용되고 있다. 그러므로, 상기 시험관내 검정에서의 활성은 생체내 항응고제 활성에 대한 대응 마커로 간주된다.

#### 〈사람 혈장 기본 응고 검정법〉

활성화된 부분적 트롬보플라스틴 응고 시간을 MLA Electra 800 장치에서 중복 측정한다. 시트레이트화된 정상인 푸울된 혈장 (George King Biomedical) 100  $\mu$ l 용적을 Tris/NaCl 완충액 (pH 7.5)중 본 발명에 따르는 화합물 100  $\mu$ l를 함유하는 큐벳에 가하여 상기 장치에 놓는다. 상기 장치를 자동적으로 3분간 가온시킨 다음 활성화된 세팔로플라스틴 제제 (Actin, Dade) 100  $\mu$ l를 가한 다음 0.035 M CaCl<sub>2</sub> 100  $\mu$ l를 가하여 응고 반응을 개시시킨다. 응고 형성을 분광광도계로 측정하여 초 단위로 평가한다. 화합물 역가는 본 발명에 따르는 화합물 부재하에서 사람 혈장에 대해 측정된 대조군 응고 시간을 2배로 하는데 소요되는 농도로서 정량화한다.

본 발명에 따르는 화합물을 또한 급성 혈관 혈전증의 2개-웰 정립된 동물 실험 모델에서 이들의 생체내 항트롬빈 효과에 대해 평가할 수 있다. 경정맥 혈전증 래비트 모델과 경동맥 혈전증 래트 모델을 사용하여 각각 사람의 정맥 혈전증과 동맥 혈전증의 동물 모델 패러다임에서 이들 화합물의 항트롬빈 활성을 증명한다.

#### 〈실험적 생체내 래비트 정맥 혈전증 모델〉

이는 문헌에 고증되어 있으며 헤파린을 포함한 수개의 항응고제 약물에 대해 감응성인 것으로 밝혀진 피브리노겐 풍부 정맥 혈전증의 특성화된 모델이다 [참조: Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1-161) in Experimental Venous Thrombosis—a Comparison Molecular Weight Heparin, J. Holst, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P.B. Ostergaard Petersen, G. Nielsen and U. Hedner. Thrombosis and Haemostasis. 71, 214-219 (1994)]. 상기 모델을 이용하는 목적은 경정맥중 부상 및 부분적 울체 부위에서 생체내로 발생한 정맥 트롬빈 (응고)의 형성을 방지하는 화합물의 능력을 평가하기위함이다.

체중이 1.5 내지 2 kg인 수컷 및 암컷 뉴질랜드 화이트 래비트를 케타민 35 mg/kg 및 5 mg/kg 크실라진을 1 ml/kg (근육내) 용적으로 마취시킨다. 마취제 (대략 0.5 ml/시간의 속도로 케타민/크실라진 17/2.5 mg/kg/시간)의 주입 및 시험 물질의 투여를 위하여 우측 경정맥을 캐논레이팅시킨다. 동맥 혈압의 기록 및 혈액 샘플의 수집을 위하여 우측 경동맥을 캐논레이팅시킨다. GAYMART-PUMP를 사용하여 체온을 39 °C로 유지한다. 좌측 외부 경정맥을 단리시키고 노출된 2 내지 3 cm의 혈관을 따라 모든 측면 분지를 묶는다. 내부 경정맥을 통상의 경부 분기점 바로 위에서 캐논레이팅시키고, 캐논라의 팁을 통상의 경정맥 말단까지 전진시킨다. 정맥 1 cm 절편을 비-외상 혈관 클램프로 단리시키고 정맥 주위의 결찰을 클램프에서 가장 먼 바로 아래에서 18G 바늘로 묶어 상대적인 협착을 형성시킨다. 이는 손상 부위에 감소된 유량 영역과 부분적인 울체를 생성시킨다. 내부 경부중의캐논라를 통하여 단리된 절편을 염수로 2 내지 3회 부드럽게 세정한다. 이후 단리된 절편에 5분간 0.5% 폴리옥시에틸렌 에테르 (W-1) 0.5 ml를 충전한다. W-1은 절편의 라이닝인 내피 세포를 파괴시켜, 응고 형성을 개시시키기위한 트롬보발생 표면을 제공하는 세제이다. 5분후 절편으로부터 W-1을 배수시키고, 절편을 다시 염수로 2 내지 3회 부드럽게 세정한다. 이어서 혈관 클램프를 제거하여, 혈관의 이 영역을 통하여 혈류를 복귀시킨다. 응고가 형성되도록하여 30분간 성장시키고 이후 정맥을 협착성 결찰부 바로 아래에서 절단하여 혈류에 대해 검사한다 (혈류의 부재를 완전한 폐색으로 기록함). 단리된 정맥 절편 전체를 결찰시키고 형성된 응고를 제거하여 칭량한다 (습중량). 최종 응고 중량에 대한 시험 제제의 효과를 초기 종말점으로 사용한다. 동물을 추가로 30분

간 유지시켜 항응고의 최종 약력학적 척도를 얻는다. W-1로 혈관을 손상시키기 15분전에 약물 투여를 개시하여 응고 형성 및 속성 기간을 통하여 지속한다. 조혈 변수의 평가를 위하여 혈액 샘플을 3개 (약 3 ml) 채취한다: 하나는 W-1 투여 직전; 두번째는 혈관 클램프 제거후 30분 경과후 및 세번째는 실험 말기. 항트롬빈 효과는 비히클 처리된 대조 동물에 대해 본 발명에 따르는 화합물로 처리된 준비물에서의 최종 응고 중량에서의 감소로 표시한다.

〈실험적 생체내 래트 동맥 혈전증 모델〉

혈소판-풍부 동맥 혈전증 모델에 대한 인자 Xa 억제제의 항트롬빈 효과는 특성화된 래트 경동맥 FeCl<sub>2</sub>-유발 혈전증 모델 (Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Aspirin in Rat Models of Arterial and Venous Thrombosis, W.A. Schumacher, C.L. Heran, T.E. Steinbacher, S. Youssef and M.L. Ogletree. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 22, 526-533 (1993); Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, K.D. Kurtz, B.W. Main, and G.E. Sandusky. Thrombosis Research, 60, 269-280 (1990); The Effect of Thrombin Inhibition in a Rat Arterial Thrombosis Model. R.J. Broersma, L.W. Kutcher and E.F. Heminger. Thrombosis Research 64, 405-412 (1991))을 사용하여 평가할 수 있다. 이 모델은 헤파린을 포함한 여러가지 억제 및 직접 작용하는 트롬빈 억제제의 항트롬빈 역할을 평가하는데 널리 사용된다.

체중이 375 내지 450 g인 스프래규 다울리 래트를 나트륨 펜토바르비탈 (50 mg/kg, 복강내)로 마취시킨다. 허용되는 수준의 마취 상태에 도달시, 목의 복부 표면을 면도하고 무균적 외과술을 위하여 준비한다. 심전도 전극을 연결하고 실험을 통하여 리드 II를 모니터한다. 본 발명에 따르는 화합물의 투여 및 혈액 샘플을 얻고 혈압을 모니터하기 위하여 각각 우측 대퇴부 정맥과 동맥을 PE-50 튜빙으로 캐논레이팅시킨다. 목의 복부 표면을 중앙선 절개한다. 기관을 노출시키고 PE-240 튜브로 내부에 튜브를 꽂아 기도를 확보한다. 우측 동맥을 단리시켜 2개의 4-0 실크 봉합사를 혈관 주변에 놓아 장비 설치가 편리하도록 한다. 전자기 유도 프로브 (0.95-1.0 mm 구경)를 혈관 주변에 놓아 혈류를 측정한다. 프로브에서 멀리 떨어진 곳에 파라필름 4x4 mm 스트립을 놓아 주변 근육층으로부터 단리시킨다. 기본 유량을 측정 후, 35% FeCl<sub>2</sub>중에 미리 포화시킨 여과지 2x5 mm 스트립을 프로브로부터 하류 혈관의 상부에 10분간 놓은 다음 제거한다. FeCl<sub>2</sub>가 동맥의 하부 절편중으로 확산되어 내피조직을 제거하여 급성 혈전을 형성시킬 것으로 생각된다. FeCl<sub>2</sub>-침지된 여과지를 적용시킨후, 60분간의 관찰 기간 동안 혈압, 경동맥 혈류량 및 심박수를 모니터한다. 혈관을 폐색시킨 다음 (혈류가 제로인 것으로 정의됨), 또는 개출부가 유지되는 경우 여과지를 적용시킨지 60분 경과후, 동맥을 손상부위에서 가장 가까운데에서 떨어진 곳까지 절찰시키고 혈관을 절개한다. 혈전을 제거하고 즉시 칭량하여 연구의 초기 종말점으로 기록한다.

외과적 장치후, 대조군 혈액 샘플 (B1)을 채취한다. 모든 혈액 샘플을 동맥 카테테르로부터 수거하여 나트륨 시트레이트와 혼합하여 응고를 방지한다. 각각의 혈액 샘플 채취후, 카테테르를 0.9% 염수 0.5 ml로 플러쉬시킨다. 본 발명에 따르는 화합물을 FeCl<sub>2</sub> 적용 5분전에 정맥내로 투여한다. FeCl<sub>2</sub> 적용 시간과 경동맥 혈류가 제로에 도달하는 시간을 폐색 시간 (TT0)으로 기록한다. 60분내에 폐색시키지 않는 혈관의 경우, TT0를 60분으로 한다. FeCl<sub>2</sub>를 적용시킨지 5분후, 제2의 혈액 샘플을 채취한다 (B2). FeCl<sub>2</sub>를 10분간 노출시킨후, 혈관으로부터 여과지를 제거하고 실험의 나머지 기간 동안 동물을 모니터한다. 혈류가 제로에 도달하였을때 제3의 혈액 샘플을 채취하고 (B3) 응고를 제거하여 칭량한다. 주형 방혈시간은 혈액 샘플을 수득할때 동시에 앞다리 발에서 수행한다. 활성화된 부분적 트롬보플라스틴 시간 (APTT) 및 프로트롬빈 시간 (PT)로 이루어진 응집 프로필을 모든 혈액 샘플에 대해 수행한다. 일부 경우에 있어서 본 발명에 따르는 화합물을 경구 투여한다. 표준 기술을 이용하여 래트를 손으로 억압하고 본 화합물은 18 게이지 굴곡된 투여 바늘 (5 ml/kg)을 사용하여 위장내 개비지로 투여한다. 위내 투여후 15분 경과후, 동물을 마취시키고 상기한 바와 같이 장치를 장착시킨다. 이어서 상기한 프로토콜에 따라서 실험을 수행한다.

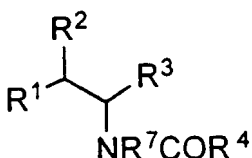
본 발명은 본 발명의 취지 또는 필수적인 특성으로부터 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구체화될 수 있다.

## (57) 청구의 범위

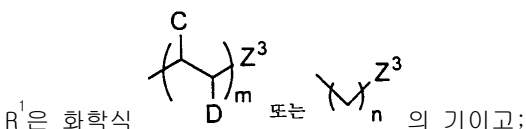
### 청구항 1

화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 N-옥사이드, 이의 용매화물, 이의 산 바이오이소스티어 (bioisostere), 또는 이의 프로드럭:

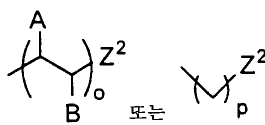
화학식 1



상기식에서



$R^2$ 는 수소,  $-CO_2R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-CONR^5R^5$ ,  $-CH_2OR^6$  또는  $-CH_2SR^6$ 이며;



$R^3$ 는 수소, 임의로 치환된 알킬,  $Z^1$ -알킬, 또는 화학식  $\text{---}$  또는  $\text{---}$ 의 기이고;

$R^4$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클레닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알키닐이며;

$R^5$ 는 수소 또는 저급 알킬이고;

$R^6$ 는 수소, 저급 알킬,  $Z^2$ -(저급 알킬), 저급 아실, 아로일 또는 헤테로아로일이며;

$R^7$ 는 수소 또는 저급 알킬이고;

A 및 B는 수소 또는 함께 결합을 형성하며;

C 및 D는 수소 또는 함께 결합을 형성하고;

$Z^1$ 은  $R^6O-$  또는  $R^6S-$  또는  $Y^1Y^2N-$ 이며;

$Z^2$ 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 헤테로사이클레닐이고;

$Z^3$ 은 치환된 아릴, 치환된 사이클로알킬, 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클레닐, 치환된 융합 아릴사이클로알킬, 치환된 융합 아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴 사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴, 임의로 치환된 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐로, 여기서 상기 한 시스템 치환체 중 1종 이상은 염기성 질소 원자 1개 이상을 함유하거나, 질소 원자 1개 이상이 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클레닐 잔기중에 혼입되며;

$Y^1$  및  $Y^2$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 아실 또는 아로일이고;

m 및 o는 독립적으로 1 또는 2이며;

n 및 p는 독립적으로 0, 1 또는 3이고, 단,



$Z^3$ 는 화학식  $\text{---}$ 의 잔기(여기서,  $R^8$  및  $R^9$ 는 수소 또는 함께  $=NR^{11}$ 을 형성하며,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 수소이다)로 치환될 경우 페닐 이외의 것이다.

## 청구항 2



제1항에 있어서,  $Z^1$ 가 화학식  $\text{---}$ 의 잔기로 치환될 경우 페닐 이외의 것이고,  $R^8$  및  $R^9$ 가 함께  $=NR^{11}$ 을 형성하며,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 독립적으로 임의로 치환된 저급 알킬인 화합물.

## 청구항 3

제1항에 있어서,  $R^8$  및  $R^9$ 가 함께  $=NR^{11}$ 을 형성하며,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은, 독립적으로 수소,  $HO-$ , 또는  $R^{12}O_2C-$ 인 화합물.

## 청구항 4

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 수소,  $-CO_2R^5$ ,  $-CH_2OR^6$  또는  $-CH_2SR^6$ 인 화합물.

## 청구항 5

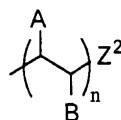
제1항에 있어서,  $R^2$ 가 수소,  $-CO_2R^5$  또는  $-CH_2SR^6$ 인 화합물.

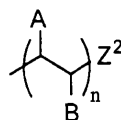
## 청구항 6

제1항에 있어서,  $R^2$ 가  $-CO_2R^5$ 이고  $R^5$ 가 저급 알킬인 화합물.

## 청구항 7

제1항에 있어서,  $R^2$ 가  $-CH_2OR^6$  또는  $-CH_2SR^6$ 이고  $R^6$ 가 수소 또는 저급 알킬인 화합물.

**청구항 8**

제1항에 있어서,  $R^3$ 이 저급 알킬,  $R^6$ (저급 알킬)-, 또는 화학식  의 기(여기서 A 및 B는 수소이고, n은 1이다)인 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서,  $R^4$ 가 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬닐인 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서,  $R^4$ 가 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로서의  $R^4$ 가 임의로 치환된 (페닐 치환된 페닐), 임의로 치환된 (헤테로아릴 치환된 페닐), 임의로 치환된 (페닐 치환된 헤테로아릴) 또는 임의로 치환된 (헤테로아릴 치환된 헤테로아릴)인 화합물.

**청구항 12**

제1항에 있어서,  $R^5$ 가 저급 알킬인 화합물.

**청구항 13**

제1항에 있어서,  $R^6$ 가 수소 또는 저급 알킬인 화합물.

**청구항 14**

제1항에 있어서,  $R^7$ 이 수소인 화합물.

**청구항 15**

제1항에 있어서,  $R^8$  및  $R^9$ 가 수소인 화합물.

**청구항 16**

제1항에 있어서,  $R^{12}$ 가 저급 알킬인 화합물.

**청구항 17**

제1항에 있어서, n이 1인 화합물.

**청구항 18**

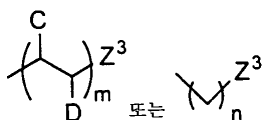
제1항에 있어서,  $Z^3$ 가 분자의 나머지에  $Z^3$ 가 부착되는 점에 대해,  $Z^3$ 의 환 시스템의 메타 또는 파라 위치에서 적어도, 아미디노기로 치환되는 화합물.

**청구항 19**

제1항에 있어서,  $Z^1$ 이 임의로 치환된 아릴인 화합물.

**청구항 20**

제1항에 있어서,  $Z^1$ 이 페닐인 화합물.

**청구항 21**

제1항에 있어서,  $R^1$ 이 화학식  또는  의 기이고;

m 및 n이 1이며;

C 및 D가 수소이고;

$Z^3$ 가 임의로 치환된 아자헤테로아릴, 임의로 치환된 아자헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아자헤테로사이클레닐, 임의로 치환된 융합 아릴아자헤테로아릴, 임의로 치환된 융합 아자헤테로아릴아릴, 임의로 치환된 융합 아자헤테로아릴사이클로알킬, 임의로 치환된 융합 아자헤테로아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융

합 아자헥테로아릴헥테로사이클릴, 임의로 치환된 융합 아자헥테로아릴헥테로사이클레닐, 임의로 치환된 융합 아자헥테로아릴아자헥테로사이클릴, 임의로 치환된 융합 아자헥테로아릴아자헥테로사이클레닐기인 화합물.

### 청구항 22

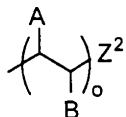
제1항에 있어서,

$R^8$  및  $R^9$ 가 함께 =NR<sup>11</sup>을 형성하고;

$R^{11}$ 이 수소이며;

$R^{10}$ 이 수소이고;

$R^2$ 가 수소, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup> 또는 -CH<sub>2</sub>SR<sup>6</sup>이며;



$R^3$ 가 수소, 알킬 또는 Z<sup>1</sup>-알킬, 또는 화학식  $\text{Z}^2$ 의 기이고;

$R^4$ 가 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헥테로아릴, 임의로 치환된 융합 아릴사이클로알킬, 임의로 치환된 융합 아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 아릴헥테로아릴, 임의로 치환된 융합 헥테로아릴아릴, 임의로 치환된 융합 헥테로아릴사이클로알킬, 임의로 치환된 융합 헥테로아릴사이클로알케닐, 임의로 치환된 융합 헥테로아릴헥테로사이클릴, 임의로 치환된 융합 헥테로아릴헥테로사이클레닐이며;

$R^6$ 가 수소 또는 저급 알킬이고;

A, B, C, D 및  $R^7$ 이 수소이며;

$R^8$  및  $R^9$ 가 함께 =NR<sup>11</sup>을 형성하고;

$R^{11}$ 이 수소이며;

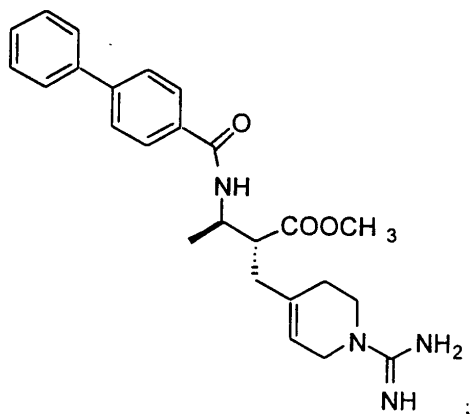
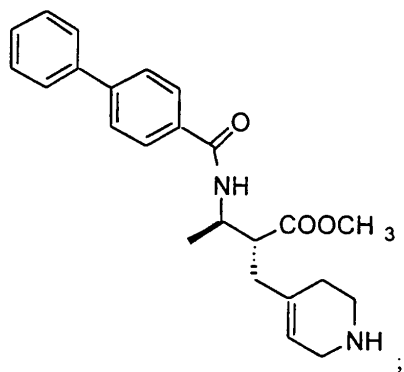
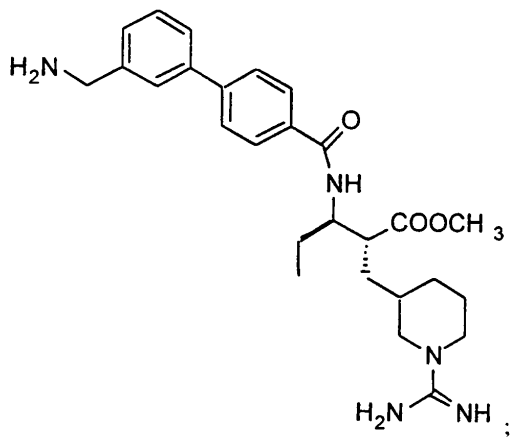
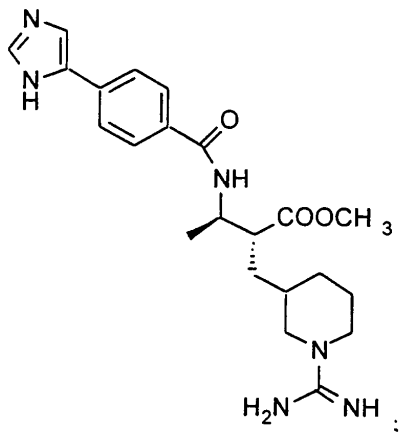
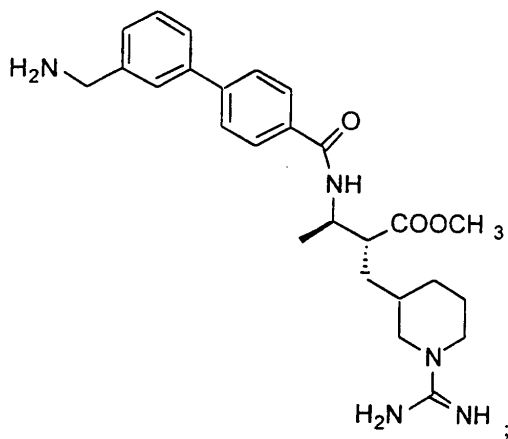
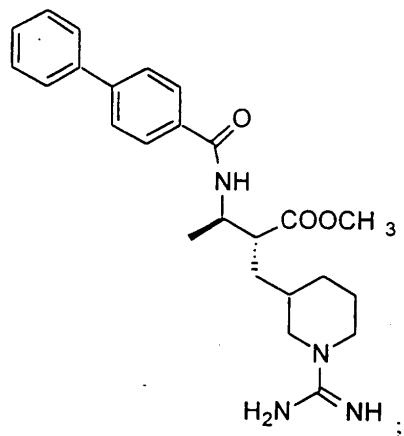
Q가 R<sup>6</sup>O-이고;

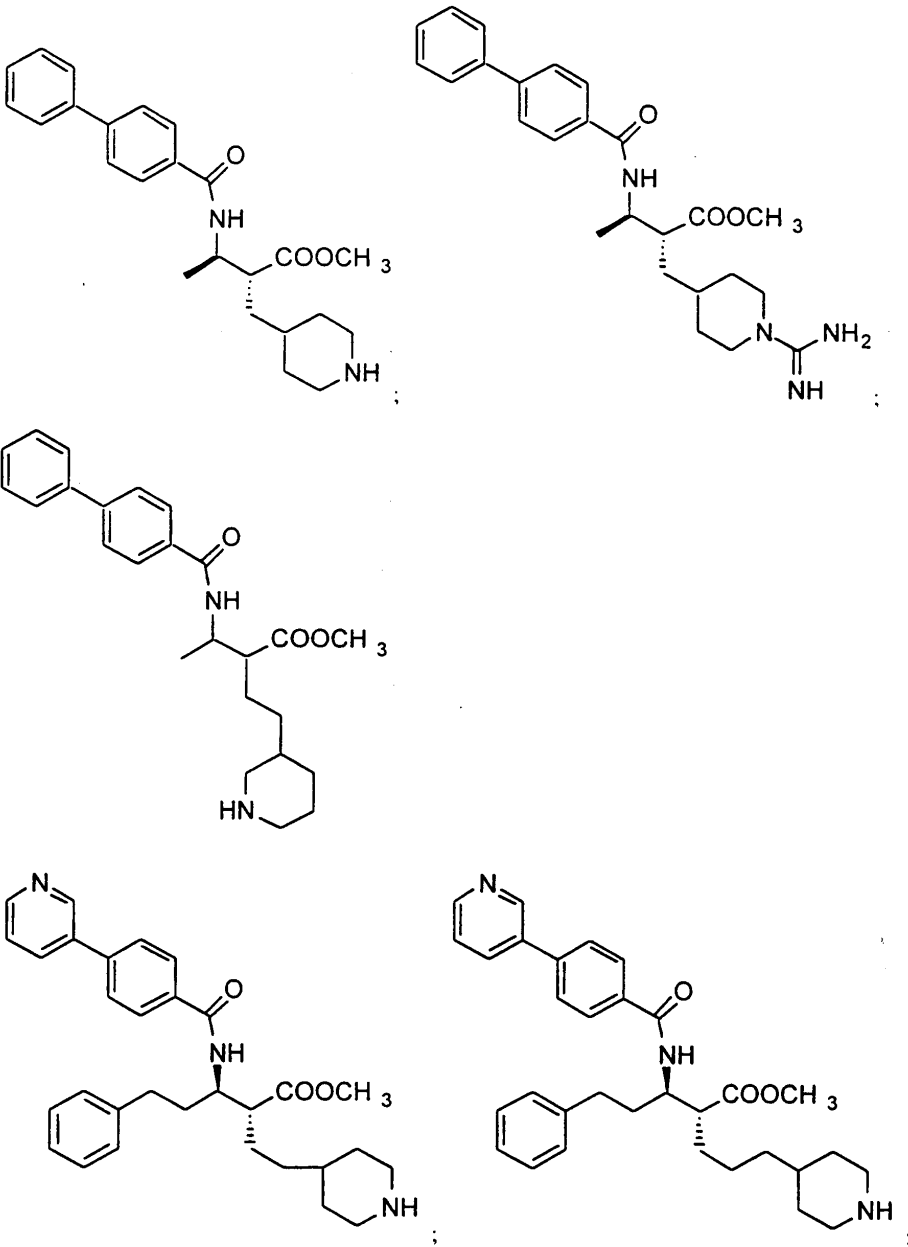
o 및 m이 1이며;

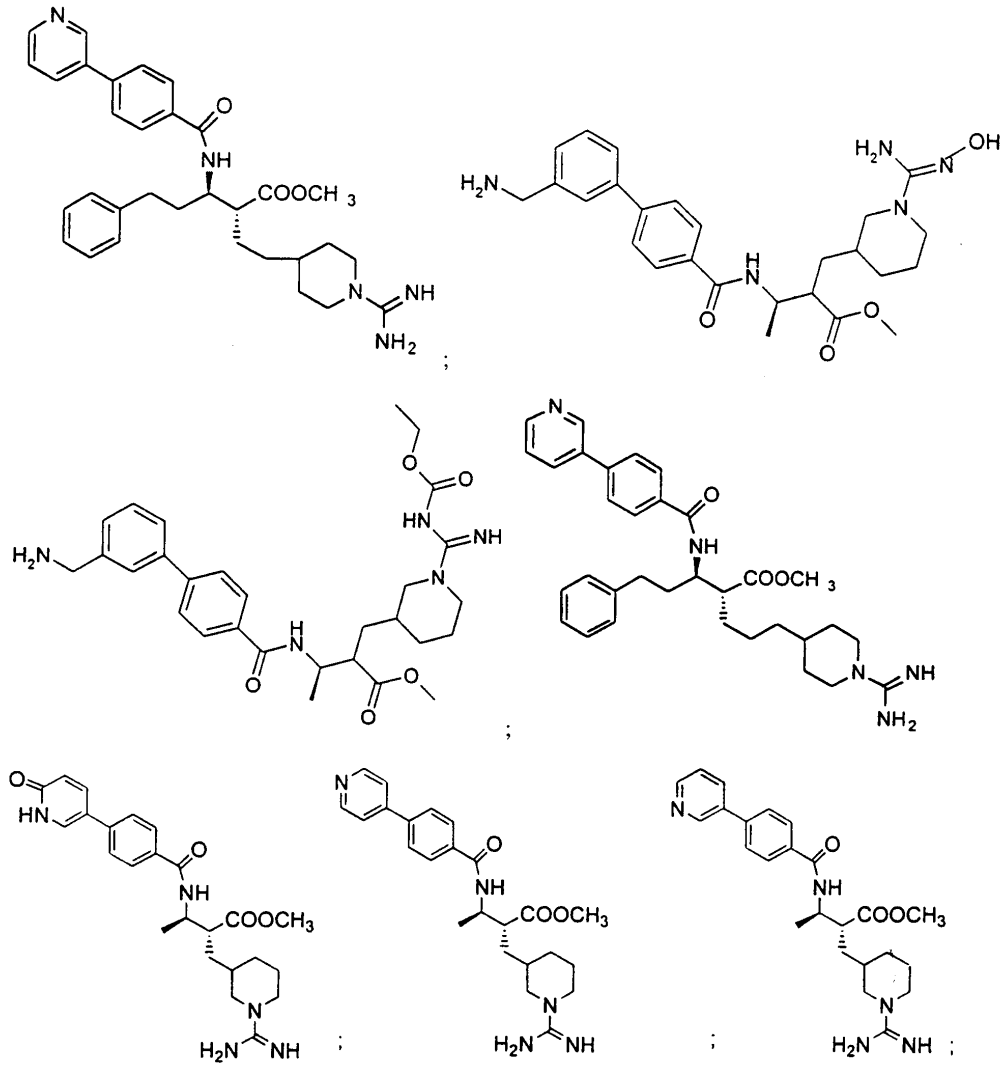
n이 1 또는 3인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 N-옥사이드 또는 이의 프로드럭.

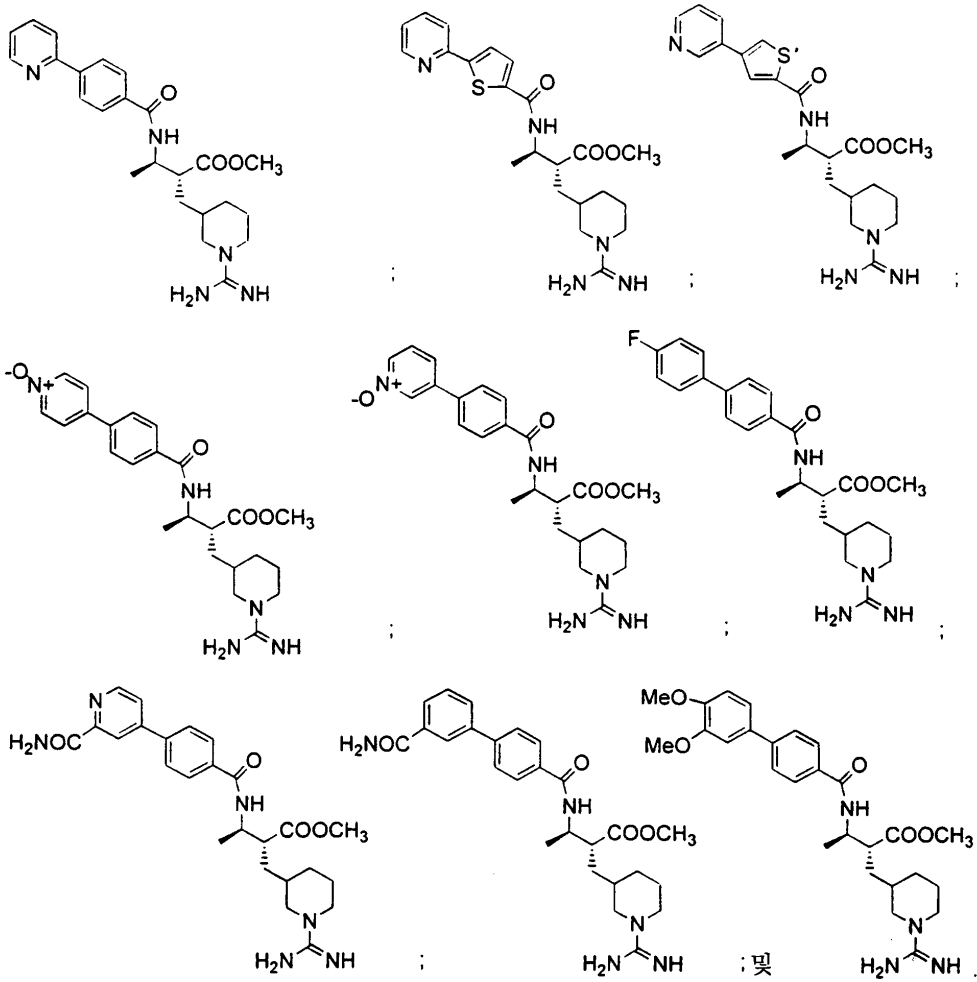
### 청구항 23





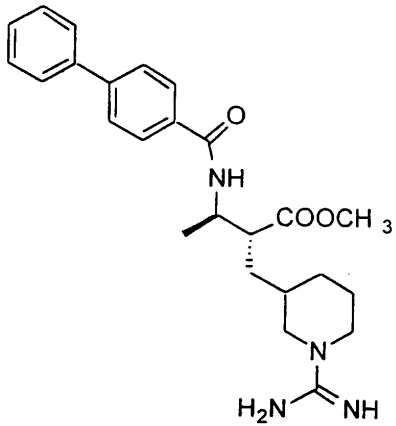






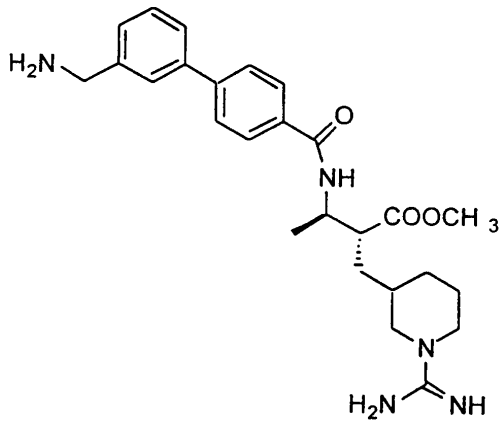
청구항 24

제1항에 있어서, 다음 화학식의 화합물:



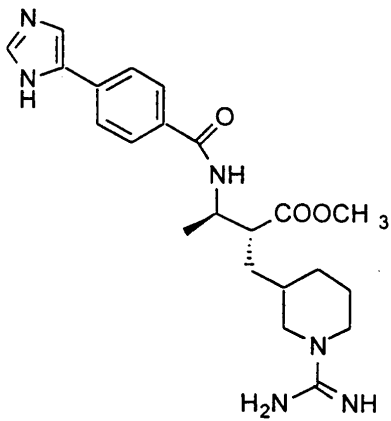
청구항 25

제1항에 있어서, 다음 화학식의 화합물:



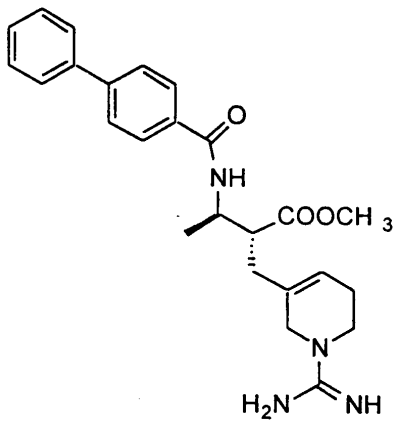
청구항 26

제1항에 있어서, 다음 화학식의 화합물:



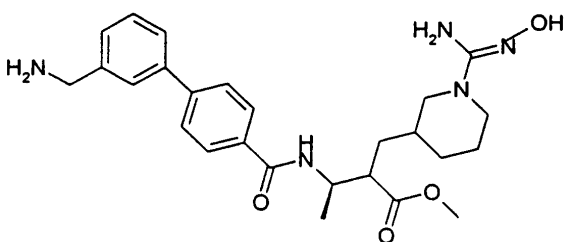
청구항 27

제1항에 있어서, 다음 화학식의 화합물:



청구항 28

제1항에 있어서, 다음 화학식의 화합물:



**청구항 29**

약제학적으로 허용되는 양의 제1항에 따르는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 30**

약제학적 유효량의 화학식 I의 화합물을 인자 Xa를 함유하는 조성물과 배합함을 특징으로 하여, 인자 Xa의 활성을 억제하는 방법.

**청구항 31**

약제학적 유효량의 화학식 I의 화합물을 인자 Xa를 함유하는 조성물과 배합함을 특징으로 하여, 트롬빈의 형성을 억제하는 방법.

**청구항 32**

약제학적 유효량의 제1항에 따르는 화합물을 환자에게 투여함을 특징으로 하여, 생리학적으로 유해한 과량의 인자 Xa 활성화와 관련된 질환을 앓고 있는 환자 또는 개체를 치료하는 방법.

**청구항 33**

약제학적 유효량의 제1항에 따르는 화합물을 환자에게 투여함을 특징으로 하여, 생리학적으로 유해한 과량의 트롬빈과 관련된 질환을 앓고 있는 환자 또는 개체를 치료하는 방법.