



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0120993
(43) 공개일자 2013년11월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/052 (2006.01) *A61K 31/407*
(2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7032727
- (22) 출원일자(국제) 2011년06월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년12월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2011/059783
- (87) 국제공개번호 WO 2011/157682
국제공개일자 2011년12월22일
- (30) 우선권주장
61/355,619 2010년06월17일 미국(US)
- (71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 채하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
- (72) 발명자
사라부 라마칸쓰
미국 뉴저지주 07082 토와코 캔들워크 드라이브 3
- (74) 대리인
제일특허법인

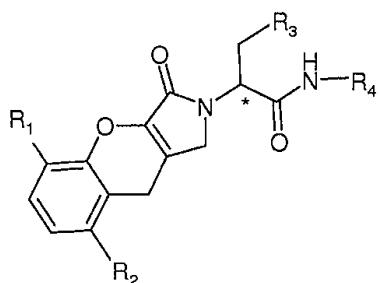
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 글루코키나아제 활성화제로서의 3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-C]페롤

(57) 요 약

본 발명은, 하기 화학식 I의 신규 화합물에 관한 것이다:

[화학식 I]



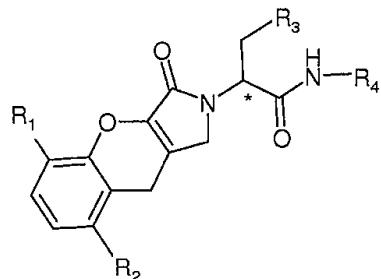
상기 식에서, 치환체는 본 명세서에 개시된 바와 같다. 상기 화합물 및 이를 함유한 약학 조성물은 대사성 질환 및 장애, 예컨대 제 2 형 당뇨병의 치료에 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로, H, Cl, Br, F 및 OCH₃로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃는 저급 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₄는 비치환되거나 치환된, 고리 탄소 원자에 의해 인접한 아민 기에 연결된 헤테로아릴이고, 이때 하나 이상의 헤테로원자는 연결하는 고리 탄소 원자에 인접한 질소이고, 상기 치환된 헤테로아릴은 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 독립적으로 할로겐, 저급 알킬, 에스터, 시아노, 산, 사이클로알킬, 아릴, -CH₂-아릴, 헤�테로사이클로알킬 또는 -CH₂-헤테로사이클로알킬로 치환된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R₁ 및 R₂가 각각 독립적으로, H, Cl, 및 OCH₃로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R₁이 H, Cl, 및 OCH₃로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R₁이 H인, 화합물.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R₁이 Cl인, 화합물.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R₁이 OCH₃인, 화합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_2 가 H, Cl, 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_2 가 H인, 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_2 가 Cl인, 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_2 가 OCH_3 인, 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_3 가 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_3 가 저급 알킬인, 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_3 가 2-프로필인, 화합물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_3 가 저급 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_3 가 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸인, 화합물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_3 가 2-프로필 또는 사이클로헥실인, 화합물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_3 가 사이클로헥실인, 화합물.

청구항 18

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_3 가 사이클로펜틸인, 화합물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 가 비치환되거나 치환된, 피리딘일, 티오아졸일, 및 피롤일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴이며, 이 때 상기 치환된 헤�테로아릴은 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 독립적으로 할로겐, 저급 알킬, 에스터, 시아노, 산, 사이클로알킬, 아릴, $-CH_2$ -아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 $-CH_2$ -헤테로사이클로알킬로 치환된, 화합물.

청구항 20

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 가 비치환되거나 치환된, 피리딘일, 티오아졸일, 및 피라졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤�테로아릴이며, 상기 치환된 헤�테로아릴은 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 독립적으로 할로겐, 에스터, 또는 저급 알킬로 치환된, 화합물.

청구항 21

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 가 비치환되거나 치환된, 피리딘일 또는 티오아졸일인 헤�테로아릴이며, 상기 치환된 헤�테로아릴은 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 독립적으로 클로로 또는 메틸 에스터로 치환된, 화합물.

청구항 22

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 가, 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 저급 알킬로 치환된 피라졸일이며, 상기 저급 알킬은 하이드록실로 1회 또는 2회 치환된, 화합물.

청구항 23

제 1 항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로, H, Cl, 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_3 는 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬이고;

R_4 는 비치환되거나 치환된, 고리 탄소 원자에 의해 아민 기에 연결된 헤�테로아릴이며, 이때 하나 이상의 헤테로 원자는 연결하는 고리 탄소 원자와 인접한 질소이며, 상기 치환된 헤�테로아릴은 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 독립적으로 할로겐, 저급 알킬, 에스터, 시아노, 산, 사이클로알킬, 아릴, $-CH_2$ -아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 $-CH_2$ -헤테로사이클로알킬로 치환된, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제 1 항에 있어서,

R_1 및 R_2 가 각각 독립적으로, H, Cl, 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃는 2-프로필, 사이클로헥실, 및 사이클로펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₄는 비치환되거나 치환된, 피리딘일, 티오아졸일, 및 피라졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴이며, 상기 치환된 헤�테로아릴은 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 독립적으로 할로겐, 에스터, 또는 저급 알킬로 치환된, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제 1 항에 있어서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, Cl, 및 OCH₃로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃는 2-프로필 또는 저급 사이클로알킬이고;

R₄는 비치환되거나 치환된, 피리딘일 또는 피라졸일인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제 1 항에 있어서,

하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

(S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-피리딘-2-일-프로피온아마이드;

(S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-티아졸-2-일-프로피온아마이드;

(S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산
피리딘-2-일아마이드;

(S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(5-클로로-피리딘-2-일)-아마이드;

(S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산
티아졸-2-일아마이드;

6-[(S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산
메틸 에스터;

(S)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아마이드;

(S)-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로피온아마이드;

(S)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아마이드;

6-[(S)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로피온일아미노]-
니코틴산 메틸 에스터;

(S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산
티아졸-2-일아마이드;

6-[(S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산
메틸 에스터;

(S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-N-피리딘-2-일-
프로피온아마이드;

(S)-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-

c] 피롤-2-일)-프로피온아마이드;

(S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아마이드;

6-[(S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-프로피온일아미노]-니코틴산 메틸 에스터;

(S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(5-클로로-피리딘-2-일)-아마이드;

(S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 피리딘-2-일아마이드;

6-[(S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산 메틸 에스터;

(S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-피리딘-2-일-프로피온아마이드;

(S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-티아졸-2-일-프로피온아마이드;

6-[(S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산 메틸 에스터;

(S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 피리딘-2-일아마이드;

(S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 티아졸-2-일아마이드;

(S)-3-사이클로헥실-N-[1-((R)-2,3-다이하이드록시-프로필)-1H-피라졸-3-일]-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-프로피온아마이드; 및

(S)-3-사이클로펜틸-N-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-3-일]-2-(3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-프로피온아마이드.

청구항 27

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 28

글루코키나아제를 활성화시키는 데 효과적인 제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 글루코키나아제를 활성화시키는 방법.

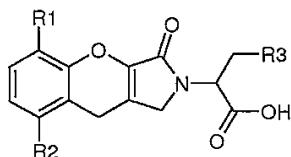
청구항 29

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 치료 효과량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 대사성 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 30

하기 화학식 VIII의 화합물을 H_2N-R_1 와 반응시키는 단계를 포함하는, 제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

[화학식 VIII]



상기 식에서,

R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 31

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 31 항의 방법에 따라 제조된 화합물.

청구항 32

대사성 질환 또는 장애 치료용 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 33

대사성 질환 또는 장애를 치료하기 위한, 제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 34

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

대사성 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물.

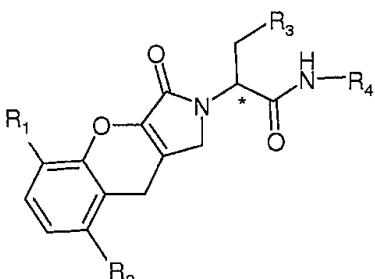
청구항 35

본원에 전술된 발명.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은, 포유동물의 치료 및/또는 예방에 유용한 유기 화합물, 및 특히 대사성 질환 및 장애, 예컨대 제 2 형 당뇨병의 치료에 유용한 글루코키나아제의 활성화제에 관한 것이다.
- [0002] 본 발명은, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:
- [0003] [화학식 I]



[0004]

상기 식에서,

[0006] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로, H, Cl, Br, F 및 OCH₃로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0007] R_3 는 저급 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0008] R_4 는 비치환되거나 치환된, 고리 탄소 원자에 의해 인접한 아민 기에 연결된 헤테로아릴이고, 이때 하나 이상의 헤테로원자는 연결하는 고리 탄소 원자에 인접한 질소이고, 상기 치환된 헤�테로아릴은 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 독립적으로 할로겐, 저급 알킬, 에스터, 시아노, 산, 사이클로알킬, 아릴, $-\text{CH}_2-$ 아릴, 헤�테로사이클로알킬 또는 $-\text{CH}_2-$ 헤테로사이클로알킬로 치환된다.

배경기술

- [0009] 글루코키나제(GK)는 포유동물에서 발견되는 4개의 혼소키나제 중 하나이다. 혼소키나제는 글루코스 대사의 제1 단계, 즉, 글루코스가 글루코스-6-포스페이트로 전환되는 반응을 촉진한다. 글루코키나제는 제한된 세포 분포를 가지는데, 주로 췌장의 β -세포 및 간의 실질 세포에서 발견된다. 또한, GK는 전신 글루코스 항상성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 이들 두 세포 유형에서 글루코스 대사에 대한 속도-조절 효소이다. GK가 반-최대 활성을 나타내는 글루코스의 농도는 약 8 mM이다. 다른 3개의 혼소키나제는 훨씬 더 낮은 농도(1 mM 미만)에서 글루코스로 포화된다. 그러므로, GK 경로를 통한 글루코스의 흐름은 혈중 글루코스의 농도가 공복 수준(5 mM)에서 탄수화물-포함 식사후 식후 수준(약 10 내지 15 mM)으로 증가함에 따라 상승한다. 이러한 발견은 10년 전에 GK가 β -세포 및 간세포에서 글루코스 감지기로 작용한다는 가설에 기여하였다. 최근에, 유전자 변형 동물에 대한 연구에서 GK가 실제로 전신 글루코스 항상성에 중요한 역할을 하는 것으로 확인되었다. GK를 발현하지 않는 동물은 중증 당뇨병을 갖고 태어난 지 수일 내에 사망하는 반면 GK를 과발현하는 동물은 항상된 글루코스 내성을 갖는다. 글루코스 노출이 증가되면 β -세포에서 GK에 의해 증가된 인슐린 분비로 이어지며 간 세포에서는 증가된 글리코겐 침착 및 아마도 감소된 글루코스 생성으로 이어진다.

- [0010] 청소년기에서의 유형 II 성숙기 개시 당뇨병(type II maturity-onset diabetes of the young, MODY-2)이 GK 유전자에서의 기능성 돌연변이의 소실에 의해 야기된다는 발견은 GK가 또한 인간에서 글루코스 감지기로 작용함을 제시한다. 인간에서 글루코스 대사 조절에 있어 GK의 중요한 역할을 뒷받침하는 또 다른 증거는 증가된 효소 활성을 갖는 GK의 돌연변이 형태를 발현하는 환자의 동정으로 입증되었다. 이러한 환자는 혈장 인슐린의 부적절하게 상승된 수준과 결부된 공복 저혈당증을 나타낸다. 유형 II 당뇨병 환자의 대부분에서 GK 유전자의 돌연변이가 발견되지 않지만, GK를 활성화시킴으로써 GK 감지기 시스템의 민감도를 증가시키는 화합물은 역시 모든 유형 II 당뇨병의 특징인 고혈당증의 치료에 유용할 것이다. 글루코키나제 활성화제는 β -세포 및 간세포에서 글루코스 대사의 흐름을 증가시킬 것이며, 이것은 증가된 인슐린 분비로 이어질 것이다. 이러한 약제는 유형 II 당뇨병을 치료하는데 유용할 것이다.

발명의 내용

- [0011] 본 발명의 화합물은, 예컨대 대사성 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0012] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] 본원에서 사용된 용어 "알킬"은, 단독으로 또는 다른 기와 함께, 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 16개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소 원자로 이루어진 분지쇄 또는 직쇄 1가 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [0014] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자로 이루어진 1가 단일 탄소환식 또는 다중 탄소환식 라디칼을 지칭한다. 이 용어는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 노본일, 아다만틸, 인단일 등과 같은 라디칼에 의해 더 예시된다. 바람직한 양태에서, "사이클로알킬" 잔기는 임의적으로 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환될 수 있으며, 이때 상기 치환기는 하기 실시예 또는 특허청구범위에서 달리 명시하지 않은 한 추가로 치환되지 않는 것으로 이해한다. 달리 구체적으로 명시되지 않으면, 각각의 치환체는 독립적으로, 예컨대 알킬, 알콕시, 할로겐, 아미노, 하이드록실 또는 산소(0=)일 수 있다. 사이클로알킬 잔기의 예는, 비제한적으로 임의적으로 치환된 사이클로프로필, 임의적으로 치환된 사이클로부틸, 임의적으로 치환된 사이클로펜틸, 임의적으로 치환된 사이클로펜텐일, 임의적으로 치환된 사이클로헥실, 임의적으로 치환된 사이클로헥실렌, 임의적으로 치환된 사이클로헵틸을 포함한다.

- [0015] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 단일환식 또는 다중환식 알킬 고리를 지칭하고, 이때 탄소 고리 원자의 1, 2 또는 3개는 헤테로원자, 예컨대, N, O 또는 S로 치환된다. 헤테로사이클로알킬 기의 예로는 모폴린일, 티오모폴린일, 피페라진일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로페란일, 테트라하이드로푸란일, 1,3-다이옥신일 등이 있으나 이들로 한정되지 않는다. 헤테로사이클로알킬 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있고 부착은 그의 탄소 골격 또는 그의 헤테로원자를 통해 일어날 수 있고, 적절한 경우 상기 치환기는 하기 실시예 또는 특허청구범위에서 달리 명시하지 않은 한 추가로 치환되지 않는 것으로 이해한다.
- [0016] 용어 "저급 알킬"은, 단독으로 또는 다른 기와 함께, 1 내지 9개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자로 이루어진 분지쇄 또는 직쇄 알킬 라디칼을 지칭한다. 이 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 2-에틸부틸 등과 같은 라디칼에 의해 더 예시된다.
- [0017] 용어 "저급 사이클로알킬"은, 단독으로 또는 다른 기와 함께, 3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자로 이루어진 사이클로알킬 라디칼을 지칭한다.
- [0018] 용어 "아릴"은 1개 이상의 방향족 고리를 가진, 6 내지 12개의 탄소 원자로 이루어진 방향족 단일 탄소환식 또는 다중 탄소환식 라디칼을 지칭한다. 이러한 기의 예로는, 비제한적으로 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 1,2-다이하이드로나프탈렌, 인단일, 1H-인덴일 등이다.
- [0019] 알킬, 저급 알킬 및 아릴 기는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 일반적으로 예컨대, 1 내지 4개의 치환기가 존재할 것이고, 이때 상기 치환기는 하기 실시예 또는 특허청구범위에서 달리 명시하지 않은 한 추가로 치환되지 않는 것으로 이해한다. 이러한 치환체는 임의적으로, 이들이 연결되는 알킬, 저급 알킬 또는 아릴 기와 함께 고리를 형성할 수 있다. 치환체는 예컨대 탄소-함유 기, 예컨대 알킬, 아릴, 아릴알킬; 할로겐원자 및 할로겐-함유 기, 예컨대 할로알킬(예컨대, 트라이플루오로메틸); 산소-함유 기, 예컨대 알콜(예컨대, 하이드록실, 하이드록시알킬, 아릴(하이드록실)알킬), 에터(예컨대, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 보다 바람직하게는, 예컨대 메톡시 및 에톡시), 알데히드(예컨대, 카복스알데히드), 케톤(예컨대, 알킬카본일, 알킬카본일알킬, 아릴카본일, 아릴알킬카본일, 아릴카본일알킬), 산(예컨대, 카복시, 카복시알킬), 산 유도체, 예컨대 에스터(예컨대, 알콕시카본일, 알콕시카본일알킬, 알킬카본일옥시, 알킬카본일옥시알킬), 아미드(예컨대, 아미노카본일, 모노- 또는 다이-알킬아미노카본일, 아미노카본일알킬, 모노- 또는 다이-알킬아미노카본일알킬, 아릴아미노카본일), 카바메이트(예컨대, 알콕시카본일아미노, 아릴옥시카본일아미노, 아미노카본일옥시, 모노- 또는 다이-알킬아미노카본일옥시, 아릴아미노카본일옥시) 및 우레아(예컨대, 모노- 또는 다이-알킬아미노카본일아미노 또는 아릴아미노카본일아미노); 질소-함유 기, 예컨대 아민(예컨대, 아미노, 모노- 또는 다이-알킬아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 다이-알킬아미노알킬), 아자이드, 니트릴(예컨대, 시아노, 시아노알킬), 니트로; 황-함유 기, 예컨대 티올, 티오에터, 설록사이드 및 설폰(예컨대, 알킬티오, 알킬설핀일, 알킬설폰일, 알킬티오알킬, 알킬설핀일알킬, 알킬설폰일알킬, 아릴티오, 아릴설핀일, 아릴설폰일, 아릴티오알킬, 아릴설핀일알킬, 아릴설폰일알킬); 및 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릭 기(예컨대, 티엔일, 푸란일, 피롤일, 이미다졸일, 피라졸일, 티아졸일, 이소티아졸일, 옥사졸일, 옥사다이아졸일, 티아다이아졸일, 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 이미다졸리딘일, 이미다졸린일, 피라졸리딘일, 테트라하이드로푸란일, 피란일, 피론일, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피페리딜, 헥사하이드로아제핀일, 피페라진일, 모폴린일, 티아나프틸, 벤조푸란일, 이소벤조푸란일, 인돌일, 옥시인돌일, 이소인돌일, 인다졸일, 인돌린일, 7-아자인돌일, 벤조페란일, 쿠마린일, 이소쿠마린일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 나프트리딘일, 신놀린일, 퀴나졸린일, 피리도피리딜, 벤족사진일, 퀴녹살린일, 크로멘일, 크로만일, 이소크로만일, 프탈라진일 및 카볼린일)를 포함할 수 있다.
- [0020] 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하고 나머지 고리 원자가 C인 1개 이상의 방향족 고리를 가진, 5 내지 12개의 원자로 이루어진 방향족 단환식 또는 다환식 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴 기의 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 카본일 기로 치환될 수 있다.
- [0021] 전술된 헤테로아릴 기는 독립적으로 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있고, 이때 상기 치환기는 하기 실시예 또는 특허청구범위에서 달리 명시하지 않은 한 추가로 치환되지 않는 것으로 이해한다. 이들 치환기는 임의적으로, 이들이 연결되는 헤테로아릴 기와 함께 고리를 형성할 수 있다. 치환체는 예컨대 탄소-함유 기, 예컨대 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 및 아릴알킬; 할로겐원자 및 할로겐-함유 기, 예컨대 할로알킬(예컨대, 트라이플루오로메틸); 산소-함유 기, 예컨대 알콜(예컨대, 하이드록실, 하이드록시알킬, 아릴(하이드록실)알킬), 에터(예컨대, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬), 알데히드(예컨대, 카복스알데히드), 케톤(예컨대, 알킬카본일, 알킬카본일알킬, 아릴카본일, 아릴알킬카본일), 산(예컨대, 카복시, 카복시알킬),

산 유도체, 예컨대 에스터(예컨대, 알콕시카본일, 알콕시카본일알킬, 알킬카본일옥시, 알킬카본일옥시알킬), 아미드(예컨대, 아미노카본일, 모노- 또는 다이-알킬아미노카본일, 아미노카본일알킬, 모노- 또는 다이-알킬아미노카본일알킬, 아릴아미노카본일), 카바메이트(예컨대, 알콕시카본일아미노, 아릴옥시카본일아미노, 아미노카본일옥시, 모노- 또는 다이-알킬아미노카본일옥시, 아릴아미노카본일옥시) 및 우레아(예컨대, 모노- 또는 다이-알킬아미노카본일아미노 또는 아릴아미노카본일아미노); 질소-함유 기, 예컨대 아민(예컨대, 아미노, 모노- 또는 다이-알킬아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 다이-알킬아미노알킬), 아자이드, 니트릴(예컨대, 시아노, 시아노알킬, 니트로; 황-함유 기, 예컨대 티올, 티오에터, 셀록사이드 및 셀폰(예컨대, 알킬티오, 알킬설편일, 알킬설펜일, 알킬티오알킬, 알킬설펤일알킬, 알킬설펤일알킬, 아릴티오, 아릴설펤일, 아릴설펤일, 아릴티오알킬, 아릴설펤일알킬, 아릴설펤일알킬); 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릭 기(예컨대, 티엔일, 푸란일, 피롤일, 이미다졸일, 피라졸일, 티아졸일, 이소티아졸일, 옥사졸일, 옥사다이아졸일, 티아다이아졸일, 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피롤린일, 이미다졸리딘일, 이미다졸린일, 피라졸리딘일, 테트라하이드로푸란일, 피란일, 피론일, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 피페리딜, 헥사하이드로아제핀일, 피페라진일, 모폴린일, 티아나프틸, 벤조푸란일, 이소벤조푸란일, 인돌일, 옥시인돌일, 이소인돌일, 인다졸일, 인돌린일, 7-아자인돌일, 벤조피란일, 쿠마린일, 이소쿠마린일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 나프트리딘일, 신놀린일, 퀴나졸린일, 피리도피리딜, 벤족사진일, 퀴녹살린일, 크로멘일, 크로만일, 이소크로만일, 프탈라진일 및 카볼린일); 및 $-CH_2$ -헤테로사이클로알킬을 포함할 수 있다.

- [0022] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 알킬-O-을 의미하고; "알코일"은 알킬-CO-을 의미한다. 알콕시 치환기 또는 알콕시-함유 치환기는 예컨대, 하나 이상의 알킬 기로 치환될 수 있으며, 이때 상기 치환기는 하기 실시예 또는 특허청구범위에서 달리 명시하지 않은 한 추가로 치환되지 않는 것으로 이해한다.
- [0023] 본원에서 사용된 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 라디칼, 바람직하게는, 불소, 염소 또는 브롬라디칼, 더 바람직하게는 불소 또는 염소 라디칼을 의미한다.
- [0024] 본 명세서에서 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 화학식 I의 화합물의 임의의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 염은 약학적으로 허용가능한 무독성 산 및 염기(무기 산, 유기 산, 무기 염기 및 유기 염기를 포함함)로부터 제조될 수 있다. 이러한 산은 예를 들어, 아세트산, 벤젠설펜산, 벤조산, 캄포르설펜산, 시트르산, 에텐설펜산, 다이클로로아세트산, 품산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염화수소산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 맨델산, 메탄설펜산, 뮤식산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, 옥살산, p-톨루엔설펜산 등을 포함한다. 푸마르산, 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 석신산, 황산 및 메탄설펜산이 특히 바람직하다. 허용가능한 염은 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들어, 칼슘, 마그네슘) 및 알루미늄 염을 포함한다.
- [0025] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는, 지시된 담체가, 상당히 신중한 의사가 치료될 질환 또는 증상 및 개별 투여 경로를 고려하여 환자에게 투여하는 것을 방지하는 특성을 갖지 않는 것을 지칭한다.
- [0026] 본원에 사용된 용어 "치료 효과량"은, 환자에게 투여 시 목적하는 치료 효과를 얻는 데 효과적인 약물, 조합물, 또는 조성물의 양을 의미한다.
- [0027] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_1 및 R_2 가 각각 독립적으로, H, Cl, 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0028] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_1 이 H, Cl, 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0029] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_1 이 H인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0030] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_1 이 Cl인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0031] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_1 이 OCH_3 인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0032] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_2 가 H, Cl, 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물, 또는

이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

- [0033] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_2 가 H인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0034] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_2 가 Cl인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0035] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_2 가 OC_3 인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0036] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_3 가 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0037] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_3 가 저급 알킬인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0038] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_3 가 2-프로필인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0039] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_3 가 저급 사이클로알킬인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0040] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_3 가 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0041] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_3 가 2-프로필 또는 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0042] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_3 가 사이클로헥실인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0043] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R_3 가 사이클로펜틸인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0044] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, R_4 가 피리딘일, 티오아졸일, 및 피롤일로 이루어진 군으로부터 선택된 비치환되거나 치환된 헤테로아릴이며, 이때 상기 치환된 헤테로아릴은 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 독립적으로 할로겐, 저급 알킬, 에스터, 시아노, 산, 사이클로알킬, 아릴, $-CH_2$ -아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 $-CH_2$ -헤테로사이클로 치환된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0045] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, R_4 가 피리딘일, 티오아졸일, 및 피라졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 비치환되거나 치환된 헤테로아릴이며, 상기 치환된 헤�테로아릴은 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 독립적으로 할로겐, 에스터, 또는 저급 알킬로 치환된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0046] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, R_4 가 피리딘일 또는 티오아졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 비치환되거나 치환된 헤�테로아릴이며, 상기 치환된 헤�테로아릴은 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 독립적으로 클로로 또는 메틸 에스터로 치환된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0047] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, R_4 가 상기 연결하는 탄소 원자가 저급 알킬에 인접하지 않은 위치에서 치환된 피라졸일(상기 저급 알킬은 하이드록실로 1회 또는 2회 치환된)인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

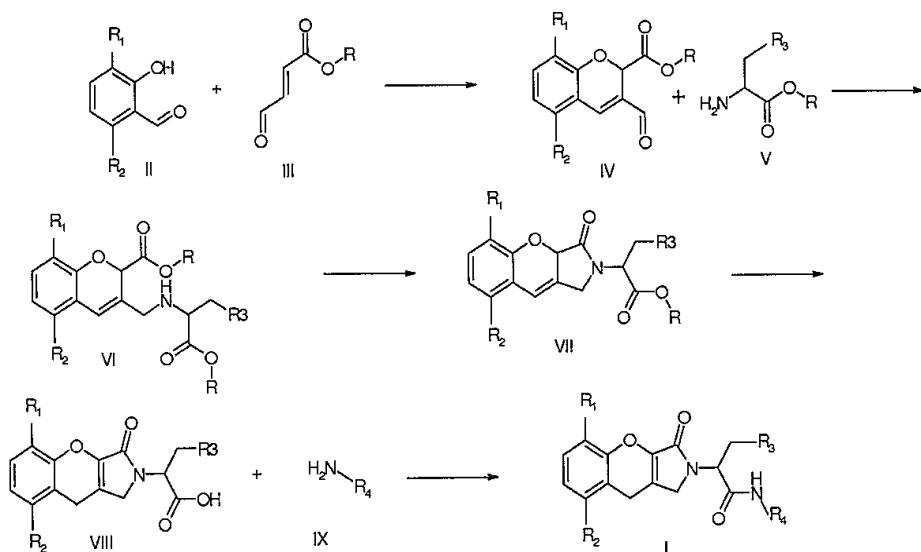
- [0048] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은,
- [0049] R₁ 및 R₂가 각각 독립적으로 H, Cl, 및 OCH₃로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0050] R₃가 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬이고;
- [0051] R₄가 고리 탄소 원자에 의해 인접한 아민 기에 연결된 비치환되거나 치환된 헤테로아릴이고, 이때 하나 이상의 헤테로원자는 연결하는 고리 탄소 원자에 인접한 질소이고, 상기 치환된 헤�테로아릴은 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 독립적으로 할로겐, 저급 알킬, 에스터, 시아노, 산, 사이클로알킬, 아릴, -CH₂-아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 -CH₂-헤테로사이클로알킬로 치환된
- [0052] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0053] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은,
- [0054] R₁ 및 R₂가 각각 독립적으로 H, Cl, 및 OCH₃로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0055] R₃가 2-프로필, 사이클로헥실, 및 사이클로펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0056] R₄가 비치환되거나 치환된, 퍼리딘일, 티오아졸일, 및 퍼라졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤�테로아릴이며, 상기 치환된 헤�테로아릴은 상기 연결하는 탄소 원자에 인접하지 않은 위치에서 독립적으로 할로겐, 에스터, 또는 저급 알킬로 치환된
- [0057] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0058] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은,
- [0059] R₁ 및 R₂가 각각 독립적으로 H 또는 OCH₃이고;
- [0060] R₃가 2-프로필 또는 저급 사이클로알킬이고;
- [0061] R₄가 비치환되거나 치환된, 퍼라진 또는 퍼라졸일인
- [0062] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0063] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0064] (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-퍼리딘-2-일-프로피온아마이드;
- [0065] (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-티아졸-2-일-프로피온아마이드;
- [0066] (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산
퍼리딘-2-일아마이드;
- [0067] (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(5-클로로-퍼리딘-2-일)-아마이드;
- [0068] (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산
티아졸-2-일아마이드;
- [0069] 6-[(S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산
메틸 에스터;
- [0070] (S)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-N-퍼리딘-2-일-프로피온아마이드;
- [0071] (S)-N-(5-클로로-퍼리딘-2-일)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로피온아마이드;
- [0072] (S)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-N-티아졸-2-일-프로

- 파온아마이드;
- [0073] 6-[(S)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시)-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온일아미노]-니코틴산 메틸 에스터;
- [0074] (S)-2-(8-메톡시)-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산
티아졸-2-일아마이드;
- [0075] 6-[(S)-2-(8-메톡시)-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산
메틸 에스터;
- [0076] (S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시)-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-N-파리딘-2-일
-프로파온아마이드;
- [0077] (S)-N-(5-클로로-파리딘-2-일)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시)-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온아마이드;
- [0078] (S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시)-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-N-티아졸-2-일
-프로파온아마이드;
- [0079] 6-[(S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시)-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온일
아미노]-니코틴산 메틸 에스터;
- [0080] (S)-2-(5,8-다이메톡시)-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(5-클로로-파
리딘-2-일)-아마이드;
- [0081] (S)-2-(5,8-다이메톡시)-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 파리딘-2-일아
마이드;
- [0082] 6-[(S)-2-(5,8-다이메톡시)-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니
코틴산 메틸 에스터;
- [0083] (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-파리딘-2-일-프로
파온아마이드;
- [0084] (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-티아졸-2-일-프로
파온아마이드;
- [0085] 6-[(S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산
메틸 에스터;
- [0086] (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산
파리딘-2-일아마이드;
- [0087] (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산
티아졸-2-일아마이드;
- [0088] (S)-3-사이클로헥실-N-[1-((R)-2,3-다이하이드록시-프로필)-1H-파라졸-3-일]-2-(8-메톡시)-3-옥소-3,9-다이하
이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온아마이드; 및
- [0089] (S)-3-사이클로펜틸-N-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-파라졸-3-일]-2-(3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로
메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온아마이드.
- [0090] 또한, 본 발명은, 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0091] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체, 거울
상 이성질체의 혼합물은, 예컨대 라세메이트, 광학적으로 순수한 부분입체 이성질체, 부분입체 이성질체의 혼합
물, 부분입체 이성질체성 라세메이트 또는 부분입체 이성질체성 라세메이트의 혼합물 형태로 존재할 수 있다.
광학 활성 형태는, 예컨대 라세메이트의 분리, 비대칭 합성 또는 비대칭 크로마토그래피(키랄 흡착제 또는 용리
제를 포함한 크로마토그래피)에 의해 수득될 수 있다. 본 발명은 이러한 형태 모두를 포함한다.
- [0092] 본 발명의 화합물은 시판중인 출발 물질로 시작하여 일반적인 합성 기술 및 당업자에게 공지된 절차를 이용하여

제조할 수 있다. 이러한 화합물을 제조하는 데 적합한 반응식들을 이하에 기재한다. 화학물질은 상업적 공급처, 예컨대, 알드리치(Aldrich), 아르고나우트 테크놀로지스(Argonaut Technologies), 브이더블유알(VWR) 및 랜캐스터(Lancaster)로부터 구입될 수 있다. 크로마토그래피 공급물 및 장치는, 예를 들어 아날로직스 인코포레이티드(AnaLogix, Inc.)(미국 위스콘신주 벌링톤 소재); 바이오테이지 에이비(Biotage AB)(미국 베지니아주 사롯테스빌 소재); 어날리티칼 세일스 앤드 서비스 인코포레이티드(Analytical Sales and Services, Inc.)(미국 뉴저지주 품프톤 플레인스 소재); 텔레다인 이스코(미국 네브拉斯카주 링컨 소재); 브이더블유알 인터내셔널(미국 뉴저지주 브리지포트 소재); 배리언 인코포레이티드(Varian Inc.)(미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재); 및 멀티그램 II 메틀러 톨레도 인스트루먼트 뉴워크(Multigram II Mettler Toledo Instrument Newark)(독일 소재)와 같은 회사들로부터 구입할 수 있다. 바이오테이지, 이스코 및 아날로직스 컬럼은 표준 크로마토그래피에서 사용되는 예비-패킹된 실리카 겔 컬럼이다.

[0093] 바람직하게는, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1에 의해 제조될 수 있다.

[0094] 반응식 1



[0095]

[0096] 본 발명의 실시양태는, 하기 단계를 포함하는 본 발명의 화합물의 제조 방법이다:

[0097] (A) 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 수득하는 단계;

[0098] (B) 상기 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 수득하는 단계;

[0099] (C) 염기의 존재 하에 상기 화학식 VI의 화합물을 가열하여 화학식 VII의 화합물을 수득하는 단계;

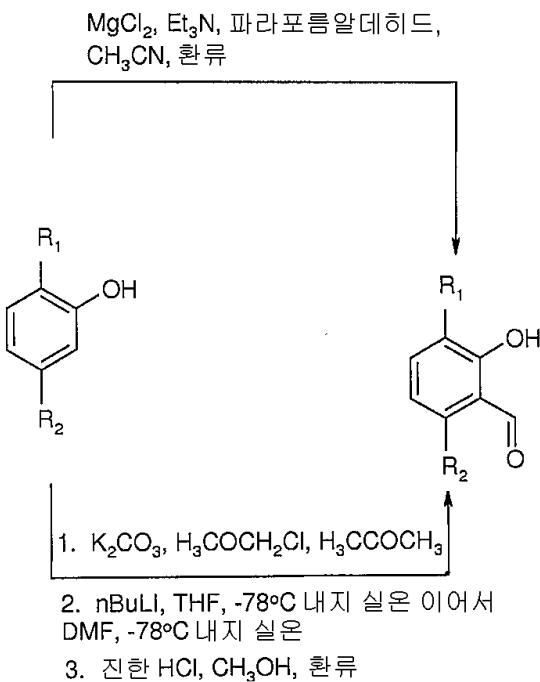
[0100] (D) 상기 화학식 VII의 화합물을 가수분해시켜 화학식 VIII의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0101] (E) 상기 화학식 VIII의 화합물을 화학식 IX의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계.

[0102] 본 발명의 또 다른 실시양태는, 화학식 VIII의 화합물을 화학식 IX의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0103] $R_1 = R_2 = H$; $R_1 = H$, $R_2 = Cl$; $R_1 = Cl$, $R_2 = H$; $R_1 = Br$, $R_2 = H$; $R_1 = H$, $R_2 = Br$; $R_1 = H$, $R_2 = F$; $R_1 = F$, $R_2 = H$; $R_1 = OCH_3$, $R_2 = H$; $R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$; $R_1 = R_2 = OCH_3$; $R_1 = R_2 = Cl$; $R_1 = R_2 = F$; $R_1 = OCH_3$, $R_2 = Br$; $R_1 = F$, $R_2 = OCH_3$; $R_1 = Br$, $R_2 = Cl$ 인 화학식 II의 화합물을 상업적으로 입수가능하다. $R_1 = Br$, $R_2 = Br$; $R_1 = Cl$, $R_2 = OCH_3$; $R_1 = Br$, $R_2 = OCH_3$; $R_1 = OCH_3$, $R_2 = Cl$; $R_1 = OCH_3$, $R_2 = F$; $R_1 = Cl$, $R_2 = Br$; $R_1 = Br$, $R_2 = F$; $R_1 = F$, $R_2 = Br$; $R_1 = F$, $R_2 = Cl$; $R_1 = Cl$, $R_2 = F$ 인 화학식 II의 화합물은 상응하는 상업적으로 입수가능한 폐놀로부터 하기 반응식 2에 기재된 반응 순서에 의하여 제조될 수 있다.

[0104] 반응식 2



[0105]

[0106] 페놀은, $MgCl_2$ 방법 또는 국제 특허 출원 제2008121602호에 기재된 바와 같이, 반응식 2에 기재된 오르토-금속 결합 반응에 의하여 화학식 II의 화합물을 전환될 수 있다.

[0107] 촉매량의 피롤리딘 및 2-나트로벤조산의 존재 하에 실온에서 화학식 II의 화합물을 상업적으로 입수가능한 (E)-4-옥소-부트-2-에노산 에틸 에스터(화학식 III의 화합물)와 반응시켜 상응하는 3-포름일-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터 유도체(화학식 IV의 화합물)를 수득할 수 있다.

[0108] 이어서, 환원성 아민화 조건 하에 화학식 V의 화합물을 화학식 IV의 화합물로 축합하여 화학식 VI의 화합물을 수득할 수 있다.

[0109] R이 H인 화학식 VI의 화합물은 아미노산이고, 이들은 상업적 원료로부터 수득 가능하다. 몇몇의 천연 및 인공 아미노산이 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 문헌에 보고된 몇몇의 방법(문헌[D. J. Ager, in *Handbook of chiral chemicals*, 2nd Edition, p 11-30, CRC Press]에 기재된 것과 유사한 조건 하에)을 통해 용이하게 수득 가능하다. 이러한 방법들로서, 상응하는 엔아마이드의 비대칭 수소화(문헌[Ager, D.J., Laneman, S. A., *The Synthesis of Unnatural Amino Acids, in Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Blaser, H. -U., Schmidt, E., Wiley-VCH: Weinheim, 2004, p 23]에 기재된 것과 유사한 조건 하에), 키랄 보조제 유도된 비대칭 유도 방법(문헌[Pure and App. Chem. 1983, 55, 1799; *Tetrahedron*, 1988, 44, 5541; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1990, 112, 4011]에 기재된 것과 유사한 조건 하에), 키랄 상 전이 촉매 하의 알킬화를 사용한 비대칭 방법(문헌[*Acc. Chem. Research* 2004, 37, 506]에 기재된 것과 유사한 조건 하에), 상응하는 알데하이드와 글리신, 보호된 글리신 또는 보호된 글리신 포스포네이트 유도체의 축합, 이어서 수소화(문헌[*J. Org. Chem.* 1989, 54, 4511; *Org. Lett.* 2005, 7, 5433; *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5840]에 기재된 것과 유사한 조건 하에), 2-(아세틸아미노)-프로판다이오산 다이에스터의 적합한 알킬화체에 의한 알킬화, 이어서 효소 분해 또는 탈카복실화(문헌[*Chemistry & Biology*, 2006, 13, 607; *Acc. Chem. Research* 2004, 37, 506] 및 본원에 인용된 참고 문헌에 기재된 것과 유사한 조건 하에), 및 (벤즈하이드릴리텐-아미노)-아세트산 알킬 에스터의 할라이드, 트라이플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트 유도체에 의한 알킬화 및 생성된 벤즈하이드릴리텐 유도체의 표준 절차를 사용한 아미노산으로의 전환(문헌[*J. Med. Chem.*; 2006 49, 6074]에 기재된 아미노산과 유사한 조건 하에)이 있다. 알콜을 할라이드, 트라이플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트로 전환하는 임의의 공지된 조건을 사용하여, 상응하는 알콜로부터 할라이드, 트라이플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트가 제조될 수 있다. 표준 조건을 사용하여 상응하는 알콜을 산화시키거나, 또는 표준 조건을 사용하여 상응하는 산, 에스터, 또는 웨인렙(Weinreb) 아미드를 환원시켜 알데하이드를 제조할 수 있다. 알콜은 구매하거나, 또는 알콜을 제조하는 임의의 공지된 조건을 사용하여 상응하는 산, 에스터, 또는 알데하이드로부터 제조될 수 있다. 이러한 방법을 사용하여,

R_3 가 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기인 화학식 V의 화합물이 제조될 수 있다.

[0110] 알킬 및 사이클로알킬 아미노산, 예컨대 사이클로펜틸 알라닌, 사이클로헥실 알라닌, 및 사이클로부틸 알라닌은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 상응하는 할라이드 또는 토실레이트 또는 메실레이트로부터 상기에 기재된 방법에 의하여 용이하게 수득가능하다. 유사하게, 아미노산을 함유하는 아릴 및 헤테로아릴은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 용이하게 입수가능한 아릴 또는 헤테로아릴 메틸 할라이드로부터 상기에 기재된 표준 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 아미노산, 예컨대 2,6-다이플루오로페닐 알라닌, 2-티엔일 알라닌, 2-아미노-3-이속사졸-5-일-프로피온산이 제조될 수 있다. 몇몇의 플루오로- 및 클로로-치환된 류신, 예컨대 2-아미노-4-플루오로-4-메틸-펜타노산, 2-아미노-4-클로로-4-메틸-펜타노산, 2-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4-메틸-펜타노산, 2-아미노-4,4-다이플루오로-부티르산 및 2-아미노-4,4-다이클로로-부티르산은 문헌(문헌[Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2008, 923]; [Synthesis 1996, 12, 1419]에 기재된 것과 유사한 조건 하에)에 기재된 공지된 방법으로부터 용이하게 수득가능하다. 다르게 플루오르화된 화합물은, 상응하는 알콜, 알데히드 또는 케톤으로부터 플루오르화제, 예컨대 다이에틸아미노설퍼트라이플루오라이드로 처리함으로써 제조될 수 있다(문헌[Organic Syn. 1977, 57, 50; Chimia, 1985, 35, 134]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 예컨대, 2-아미노-4,4-다이플루오로-펜타노산은 상응하는 케톤, (S)-2-벤질옥시카본일아미노-4-옥소-펜타노산 메틸 에스터로부터 다이에틸아미노설퍼트라이플루오라이드를 사용하여 제조될 수 있다(WO 2005040142에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 2-아미노-4,4-다이플루오로-부티르산은 2-(아세틸아미노)-프로판다이오산 다이에스터를 트라이플루오로-메탄설픰산 2,2-다이플루오로-에틸 에스터와 알킬화시킴으로써 제조될 수 있다. 트라이플루오로-메탄설픰산 2,2-다이플루오로-에틸 에스터는 문헌(WO 9964442에 기재된 것과 유사한 조건 하에)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 문헌(문헌[Tetrahedron Lett., 1990, 31, 7059]에 기재된 것과 유사한 조건 하에)에 공지된 바와 같이, 하이드록시 치환된 류신, 2-아미노-4-하이드록시-4-메틸-펜타노산은 적합하게 치환된 류신으로부터, 이를 N-브로모숙신이미드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 유사하게, 플루오로-치환된 아미노산은 공지된 방법(문헌[Tetrahedron, 2004, 60, 6711]에 기재된 것과 유사한 조건 하에)에 의해 수득될 수 있다. 젬-다이플루오로 사이클로알킬이 필요한 경우, 다이에틸아미노설퍼트라이플루오라이드를 사용하여 상응하는 케토-유도체에 의해 수득될 수 있다(문헌[Organic Syn., 1977, 57, 50]; [Chimia, 1985, 35, 134]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 인접한 다이플루오로사이클로펜탄 유도체 2-아미노-3-((1R,3S,4R)-3,4-다이플루오로-사이클로펜틸)-프로피온산 메틸 에스터는 상응하는 알데히드와 보호된 글리신 포스포네이트 유도체와 반응시킨 후 수소화함으로써 제조될 수 있다(문헌[J. Org. Chem. 1989, 54, 4511]; [Org. Lett. 2005, 7, 5433]; [J. Org. Chem. 2005, 70, 5840]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 알데히드는 상응하는 알콜로부터 알콜을 알데히드로 산화시키는 임의의 공지된 절차, 예컨대 스원(Swern) 산화를 사용하여 제조될 수 있다. 상응하는 알콜, ((1R,3S,4R)-3,4-다이플루오로-사이클로펜틸)-메탄올은, WO2008111473에 기재된 것과 유사한 조건 하에 제조될 수 있다.

[0111] 아미노산을 함유한 사이클로알칸온, 예컨대 사이클로펜탄-3-온은, 보호된 아미노산인 2-아미노-3-(8,8-다이메틸-6,10-다이옥사-스페로[4.5]택-2-일)-프로피온산을 제조하는 적합하게 보호된 사이클로펜탄-3-온 메틸 토실레이트 또는 메실레이트를 사용하여(국제 특허 출원 제2003095438호; 국제 특허 출원 제2007115968호에 기재된 것과 유사한 조건 하에) 상기에 기재된 아미노산 합성 방법을 통하여 제조될 수 있다. 측쇄에 피롤리딘온 고리를 포함하는 아미노산 유도체, 예컨대 2-아미노-3-(2-옥소-피롤리딘-3-일)-프로피온산은 문헌(WO9957135)을 사용하여 제조될 수 있다. 아미노산을 함유한 헤테로사이클로알킬인 2-아미노-3-(테트라하이드로-피란-4-일)-프로피온산은 상업적으로 입수가능하나, 상응하는 유사체 2-아미노-3-(테트라하이드로-피란-2-일)-프로피온산은 보고된 절차(국제 특허 출원 제W02001005783호; 국제 특허 출원 제W02007070201호에 기재된 것과 유사한 조건 하에)를 이용하여 제조될 수 있다. 2-테트라하이드로푸란 고리를 함유한 아미노산인 2-아미노-3-(테트라하이드로-푸란-2-일)-프로피온산은 2-푸릴 유도체로부터 2-푸릴 고리의 수소화 및 표준 방법을 사용한 후속적인 부분입체 이성질체 분리를 통하여 제조될 수 있다(국제 특허 출원 제W02004033462호; 국제 특허 출원 제W09214706호에 기재된 것과 유사한 조건 하에).

[0112] 바이사이클릭 시스템 예컨대 노르본일 고리를 포함하는 아미노산은, 상응하는 알데히드를 보호된 글리신 포스폰에이트 유도체와 반응시킨 후 수소화시켜 제조될 수 있다(문헌[J. Org. Chem. 1989, 54, 4511]; [Org. Lett. 2005, 7, 5433]; [J. Org. Chem. 2005, 70, 5840]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 알데히드는, 알콜을 알데히드로 산화시키는 임의의 공지된 절차, 예컨대 스원 산화를 사용하여 상응하는 알콜로부터 제조될 수 있다. 상응하는 알콜은 상업적으로 입수가능하거나(예컨대, 2-노르보란메탄올), 또는 참고 문헌의 방법을 사용하여 제조될 수 있다(예컨대, 바이사이클로[2.2.1]헵트-7-일-메탄올, 문헌[J. Med. Chem. 2005, 48, 8103]에 기재된

것과 유사한 조건 하에).

[0113] R_3 가 메틴 고리 부착 탄소 원자 상에 불소로 치환된 사이클로알킬인 화학식 V의 아미노산 유도체, 예컨대 2-아미노-3-(1-플루오로-사이클로부틸)-프로피온산, 2-아미노-3-(1-플루오로-사이클로펜틸)-프로피온산, 또는 2-아미노-3-(1-플루오로-사이클로헥실)-프로피온산은, (벤즈하이드릴리텐-아미노)-아세트산 알킬 에스터를 상응하는 (1-플루오로-사이클로알킬)-메탄을 유사체 또는 상응하는 브로마이드의 트라이플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트 유도체에 의해 알킬화시킴으로써 제조될 수 있다. 생성된 벤즈하이드릴리텐 유도체는 표준 절차를 사용하여 아미노산으로 전환될 수 있다(문헌[J. Med. Chem.; 2006 49, 6074]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 상응하는 (1-플루오로-사이클로알킬)-메탄을 유사체의 트라이플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트 유도체는, 알콜을 트라이플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트로 전환시키는 임의의 공지된 조건을 사용하여 알콜로부터 제조될 수 있다. 브로마이드 유도체는, 알콜을 브로마이드로 전환시키는 임의의 공지된 조건을 사용하여 알콜로부터 제조될 수 있다. (1-플루오로-사이클로알킬)-메탄을 유사체는 문헌(문헌[*Synthesis* 1988, 4, 310]; 국제 특허 출원 제2006064286호에 기재된 것과 유사한 조건 하에)에 공지되거나, 또는 상응하는 에폭사이드로부터(문헌[*Chem. Ber.* 1922, 55, 2725]에 기재된 것과 유사한 조건 하에) 적합한 플루오르화제, 예컨대 피리딘 하이드로플루오라이드(문헌[J. Fluorine Chem.; 1995; 74; 283]에 기재된 것과 유사한 조건 하에)로 처리함으로써 제조될 수 있다. 상응하는 에폭사이드는, 상응하는 에폭사이클릭 알켄으로부터 직접적으로, 또는 표준 조건을 사용한 할로하이드린을 통하여 제조될 수 있다(문헌[J. Amer. Chem. Soc. 1954, 76, 4373]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 상응하는 할로하이드린은 문헌[J. Org. Chem. 1971, 36, 2915]에 기재된 것과 유사한 조건 하에 제조될 수 있다. 관련된 비교리형 유사체, 4-플루오로-류신 에틸 에스터는, 참고 문헌의 방법을 통해 제조될 수 있다(문헌[J. Org. Chem. 2005, 70, 2372]에 기재된 것과 유사한 조건 하에).

[0114] R_3 가 메틴 고리 부착 탄소 원자 상에 하이드록실 기로 치환된 알킬 또는 사이클로알킬인 화학식 V의 아미노산 유도체, 예컨대 2-아미노-4-하이드록시-4-메틸-펜타노산, 2-아미노-3-(1-하이드록시-사이클로부틸)-프로피온산, 2-아미노-3-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-프로피온산, 또는 2-아미노-3-(1-하이드록시-사이클로헥실)-프로피온산은, (벤즈하이드릴리텐-아미노)-아세트산 알킬 에스터를, 상응하는 (1-하이드록시-사이클로알킬)-메탄을 유사체의 트라이플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트 유도체(1-하이드록시메틸-사이클로헥산올은 상업적으로 입수 가능하고, 2-메틸-프로판-1,2-다이올에 관한 것은 문헌[J. Org. Chem. 1989, 54, 4677; *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3523] 참조; 1-하이드록시메틸-사이클로펜탄올에 관한 것은 문헌[Tetrahedron Lett. 1984, 25, 4245] 참조, 1-하이드록시메틸-사이클로부탄올에 관한 것은 문헌[J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 3925]; [J. Org. Chem. 1993, 58, 3140] 참조), 상응하는 브로마이드(1-할로-2-메틸-프로판-2-올에 관한 것은 문헌[*Organometal. Chem. Syn.* 1971, 1, 127] 참조; 1-할로메틸-사이클로펜탄올에 관한 것은 문헌[Tetrahedron 1959, 7, 165]; [Bull. Chem. Soc. Jpn 1982, 55, 1498]; [J. Org. Chem. 1984, 49, 4497]; [Tetrahedron Lett. 1986, 27, 3891]; [Can. J. Chem. 1988, 66, 168]; [Green Chem. 2005, 7, 100] 참조; 1-할로메틸-사이클로부탄올에 관한 것은 문헌[Tetrahedron 1959, 7, 165]; [J. Org. Chem. 1971, 36, 2915]; [J. Org. Chem. 1973, 38, 1463] 참조, 1-할로메틸-사이클로헥산올에 관한 것은 문헌[J. Org. Chem. 1980, 45, 924]; [J. Org. Chem. 1981, 46, 1283]; [J. Org. Chem. 1984, 49, 4497] 참조), 또는 상응하는 3차 알콜 보호된 유사체(1-하이드록시-2-메틸-프로판-2-올에 관한 것은 문헌[J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 8837] 참조; 1-하이드록시메틸-사이클로펜탄올에 관한 것은 국제 특허 출원 제19960117호 참조; 1-하이드록시메틸-사이클로헥산올에 관한 것은 문헌[J. Org. Chem. 1998, 63, 2422] 참조)에 의해 알킬화시켜 제조될 수 있다. 생성된 벤즈하이드릴리텐 유도체를, 표준 절차를 사용하여 아미노산으로 전환시킬 수 있다(문헌[J. Med. Chem.; 2006 49, 6074]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 트라이플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트 유도체는, 알콜을 트라이플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트로 전환시키는 임의의 공지된 조건을 사용하여 알콜로부터 제조될 수 있다. 브로마이드 유도체는, 알콜을 브로마이드로 전환시키는 임의의 공지된 조건을 사용하여 알콜로부터 제조될 수 있다. 다른 게는, 이러한 화합물들은, 상응하는 알데히드를 글리신, 보호된 글리신 또는 보호된 글리신 포스폰에이트 유도체와 축합한 후 수소화하여 제조될 수 있다(문헌[J. Org. Chem. 1989, 54, 4511]; [Org. Lett. 2005, 7, 5433]; [J. Org. Chem. 2005, 70, 5840]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 상응하는 알콜 보호된 알데히드는 문헌에 공지되거나(보호된 2-하이드록시-2-메틸-프로피온알데히드에 관한 것은 문헌[J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 8837]; [Tetrahedron Lett. 2005, 46, 6495] 참조; 보호된 1-하이드록시-사이클로펜탄카브알데히드에 관한 것은 문헌[J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1988, 1119] 참조, 보호된 1-하이드록시-사이클로헥산카브알데히드에 관한 것은 문헌[*Synlett* 1991, 479]; [Tetrahedron 1994, 50, 2821]; [J. Org. Chem. 1998, 63, 2422] 참조), 1차 알콜에서 알데히드로의 산화에 적합한 임의의 방법을 사용하여 알콜로부터 제조될 수 있다. 알콜

작용기의 탈보호(unmasking)는, 보호된 알콜, 예컨대 실릴 보호된 알콜 또는 에스터 보호된 알콜을 알콜로 전환시키는 임의의 공지된 조건을 사용하여 성취될 수 있다.

- [0115] R_3 가 같은자리(geminal) 다이할로알킬 기인 화학식 V의 아미노산 유도체, 예컨대 2-아미노-4,4-다이플루오로-부티르산, 2-아미노-4,4-다이클로로-부티르산 또는 2-아미노-4,4-다이플루오로-펜타노산은, 문헌에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다(국제 특허 출원 제WO2005040142호; 문헌[*Synthesis* 1996, 12, 1419]에 기재된 것과 유사한 조건 하에).
- [0116] R 이 저급 알킬인 화학식 V의 화합물은 에스터화 반응을 통하여 상응하는 산으로부터 용이하게 제조될 수 있다.
- [0117] 화학식 VI의 화합물을 형성 후, 화학식 VI의 화합물을 염기, 예컨대 3차 아민의 존재 하에, 용매, 예컨대 아세토니트릴 중에서 가열하여 화학식 VII의 화합물을 수득할 수 있다. 이어서, 화학식 VII의 화합물을 가수분해시켜 상응하는 화학식 VIII의 카복실산을 수득할 수 있다.
- [0118] 화학식 VIII의 카복실산 화합물 및 화학식 IX의 아민은, 임의의 통상적인 수단을 통하여 화학식 I의 화합물로 전환되어 카복실산과 아민 사이의 아마이드 결합을 형성할 수 있다(예컨대, 문헌[Montalbetti, C. A. G. N., Falque, V., *Tetrahedron*, 2005, 61, 10827-10852] 참조). 화학식 I의 화합물이 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체의 혼합물인 경우, 적합한 크로마토그래피 기술, 예컨대 초임계 유체 크로마토그래피가 이용되어 키랄적으로 순수하거나, 또는 키랄적으로 풍부한 화학식 I의 화합물을 생성할 수 있다.
- [0119] 화학식 IX의 화합물은, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 기를 포함할 수 있으며, 이들은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 문헌에 공지되어 있다. 보다 바람직한 헤테로아릴 기는, 2H-[1,2,3]트라이아졸-4-일, 2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 피리미딘-4-일, 푸라잔-3-일, 피리다진-3-일, 티아졸-4-일, 다이하이드로-1H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-벤조이미다졸-2-일, [1,2,5]티아다이아졸-3-일, 옥사졸-2-일, 벤조옥사졸-2-일, 4,5-다이하이드로-옥사졸-2-일, 피리미딘-2-일, [1,2,4]옥사다이아졸-5-일, 이속사졸-3-일, [1,2,4]트라이아진-3-일, [1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일, 이소퀴놀린-3-일, 및 퀴놀린-2-일을 포함한다. 가장 바람직한 헤�테로아릴 기는, 1H-피라졸-3-일, 피라진-2-일, 피리딘-2-일, 티아졸-2-일, [1,3,4]티아다이아졸-2-일, 및 [1,2,4]티아다이아졸-5-일을 포함한다.
- [0120] R_4 가 1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-일 또는 5-메틸-1H-피라졸-3-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수가능하다.
- [0121] R_4 가 1-t-부톡시카본일-5-메틸-1H-피라졸-3-일인 화학식 IX의 화합물은, 국제 특허 출원 제WO2005121110호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0122] R_4 가 1-(2-t-부톡시카본일아미노-에틸)-1H-피라졸-3-일, 1-(2-이소프로포시-에틸)-1H-피라졸-3-일, 1-(2-메톡시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-3-일, 1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-3-일, 1-(2-하이드록시-프로필)-1H-피라졸-3-일, 1-(2-메틸-2-트라이에틸실란일옥시-프로필)-1H-피라졸-3-일, 1-(1-하이드록시-사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-일, 1-(4-메톡시카본일-사이클로헥실메틸)-1H-피라졸-3-일, 1-2-(t-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에틸-1H-피라졸-3-일, 1-(3-카복시-벤질)-1H-피라졸-3-일, 1-1-(4-메톡시카본일-페닐)-부틸-1H-피라졸-3-일, 1-(3-t-부톡시카본일아미노-벤질)-1H-피라졸-3-일, 1-(3-메톡시카본일-벤질)-1H-피라졸-3-일, 1-(4-t-부톡시카본일아미노-부트-2-인일)-1H-피라졸-3-일, 1-(4-하이드록시-부트-2-인일)-1H-피라졸-3-일, 1-(3-메틸-부트-2-엔일)-1H-피라졸-3-일, 1-(3-하이드록시-3-메틸-부틸)-1H-피라졸-3-일, 1-(4-메톡시카본일-벤질)-1H-피라졸-3-일, 1-(4-메톡시카본일-벤질)-1H-피라졸-3-일, 1-(3-메틸-부틸)-1H-피라졸-3-일, 1-이소부틸-1H-피라졸-3-일, 1-옥틸-1H-피라졸-3-일, 1-헥실-1H-피라졸-3-일, 1-(3-하이드록시-3-메틸-부티릴)-1H-피라졸-3-일, 1-((R)-2,3-다이하이드록시-프로필)-1H-피라졸-3-일, 1-((S)-2,3-다이하이드록시-프로필)-1H-피라졸-3-일, 1-에탄설폰일-1H-피라졸-3-일, 1-(4-메톡시-벤질)-1H-피라졸-3-일, 1-(4-시아노-벤질)-1H-피라졸-3-일, 1-(3-하이드록시-프로필)-1H-피라졸-3-일, 1-메탄설폰일메틸-1H-피라졸-3-일, 1-(4-메탄설폰일-벤질)-1H-피라졸-3-일, 1-카바모일메틸-1H-피라졸-3-일, 1-(2-t-부톡시카본일-에틸)-1H-피라졸-3-일, 1-t-부톡시카본일메틸-1H-피라졸-3-일, 1-프로필-1H-피라졸-3-일, 1-(4-클로로-벤질)-1H-피라졸-3-일, 1-(2-메톡시-에틸)-1H-피라졸-3-일, 1-사이클로프로필메틸-1H-피라졸-3-일, 1-(3,4-다이클로로-벤질)-1H-피라졸-3-일, 1-펜에틸-1H-피라졸-3-일, 1-t-부톡시카본일-1H-피라졸-3-일, 1-이소프로필-1H-피라졸-3-일, 1-(4-메틸-벤질)-1H-피라졸-3-일, 1-(4-하이드록시-부틸)-1H-피라졸-3-일, 1-부틸-1H-피라졸-3-일, 1-에틸-1H-피라졸-3-일, 1-벤질-1H-피라졸-3-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 또는 1H-피라졸-3-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수가능하다.

능하거나, 또는 미국 특허 출원 제2008021032호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

- | | |
|--------|--|
| [0123] | R_4 가 1-(다이메틸-포스피노일메틸)-1H-피라졸-3-일, 1-(다이에톡시-포스포릴메틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일, 1-(다이에톡시-포스포릴메틸)-1H-피라졸-3-일, 또는 1-(에톡시-메틸-포스피노일메틸)-1H-피라졸-3-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02008005964호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. |
| [0124] | R_4 가 1-다이플루오로메틸-1H-피라졸-3-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02005090332호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. |
| [0125] | R_4 가 5-시아노-피라진-2-일, 5-메틸설판일-피라진-2-일, 5-클로로-피라진-2-일, 피라진-2-일, 5-메톡시-피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일 또는 5-브로모-피라진-2-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다. |
| [0126] | R_4 가 5-(다이에톡시-포스포릴메틸)-피라진-2-일, 5-(다이이소프로록시-포스포릴메틸)-피라진-2-일 또는 5-(에톡시-메틸-포스피노일메틸)-피라진-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02008005964호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. |
| [0127] | R_4 가 5-메톡시카본일-피라진-2-일, 5-다이메틸아미노-피라진-2-일, 5-티오펜-2-일-피라진-2-일, 5-(3-메톡시-페닐)-피라진-2-일, 5-(2-하이드록시-페닐)-피라진-2-일, 5-(2-메톡시-페닐)-피라진-2-일, 5-비닐-피라진-2-일, 5-메탄설판일아미노-피라진-2-일, 5-다이메톡시메틸-피라진-2-일, 5-[1-(E)-t-부톡시아미노]-에틸)-피라진-2-일, 5-t-부톡시카본일-피라진-2-일, 5-메틸설판일메틸-피라진-2-일, 5-시아노메틸-피라진-2-일, 5-(1,1-다이메톡시-에틸)-피라진-2-일, 5-(비스-에톡시카본일-메틸)-피라진-2-일, 5-[1,3]다이옥솔란-2-일-피라진-2-일, 5-[1,3]다이옥솔란-2-일메틸-피라진-2-일, 5-(2-메톡시-에톡시)-피라진-2-일, 5-알릴옥시-피라진-2-일, 5-(2,2-다이메톡시-에틸)-피라진-2-일, 5-(2,2-다이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일)-피라진-2-일, 5-(2-벤질옥시-1-벤질옥시메틸-에톡시카본일)-피라진-2-일, 5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-피라진-2-일, 5-(2-메틸-프로펜일)-피라진-2-일, 5-(4-메틸-2,5-다이옥소-이미다졸리딘-4-일)-피라진-2-일, 5-(테트라하이드로-푸란-2-일)-피라진-2-일, 5-(2-메톡시-에틸아미노)-피라진-2-일, 5-(2-트라이에틸실란일옥시-에틸아미노)-피라진-2-일, 5-(1H-인돌-5-일)-피라진-2-일, 5-(5,6-다이하이드로-4H-피란-2-일)-피라진-2-일, 5-티오펜-3-일-피라진-2-일, 5-푸란-3-일-피라진-2-일, 5-(5-시아노-티오펜-2-일)-피라진-2-일, 5-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-피라진-2-일, 또는 5-알릴-피라진-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02004052869호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. |
| [0128] | R_4 가 5-사이클로프로필-피라진-2-일, 5-t-부톡시카본일아미노-피라진-2-일, 5-(t-부톡시카본일-메틸-아미노)-피라진-2-일, 5-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-피라진-2-일, 5-[2-(t-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에톡시]-피라진-2-일, 5-이소프로록시-피라진-2-일, 또는 5-(4-아세틸-3-메틸-피페라진-1-일메틸)-피라진-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007007886호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. |
| [0129] | R_4 가 4-(4-이소프로필-페닐)-티아졸-2-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일, 4-5-다이메틸-티아졸-2-일, 4,5-다이메틸-티아졸-2-일, 4-아세틸-티아졸-2-일, 4-카바모일-티아졸-2-일, 4-카복시메틸-티아졸-2-일, 4-클로로메틸-티아졸-2-일, 4-시아노-티아졸-2-일, 4-에톡시카본일-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일, 4-에톡시카본일메틸-5-에틸-티아졸-2-일, 4-에톡시카본일메틸-5-메틸-티아졸-2-일, 4-에톡시카본일메틸-티아졸-2-일, 4-에톡시카본일-티아졸-2-일, 4-에톡시카본일-티아졸-2-일, 4-에톡시옥살일-티아졸-2-일, 4-포름일-티아졸-2-일, 4-하이드록시메틸-티아졸-2-일, 4-이소프로필-티아졸-2-일, 4-메톡시카본일메틸-티아졸-2-일, 4-메톡시카본일-티아졸-2-일, 4-메틸-티아졸-2-일, 4-t-부틸-티아졸-2-일, 4-트라이플루오로메틸-티아졸-2-일, 5-(2-하이드록시-에틸카바모일)-4-메틸-티아졸-2-일, 5-아세틸-4-메틸-티아졸-2-일, 5-브로모-티아졸-2-일, 5-브로모-티아졸-2-일, 5-브로모-티아졸-2-일, 5-클로로-티아졸-2-일, 5-클로로-티아졸-2-일, 5-클로로-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 5-에톡시카본일-4-메틸-티아졸-2-일, 5-에톡시카본일메틸설판일-티아졸-2-일, 5-에톡시카본일-티아졸-2-일, 5-플루오로-티아졸-2-일, 5-플루오로-티아졸-2-일, 5-포름일-티아졸-2-일, 5-하이드록시메틸-티아졸-2-일, 5-이소프로필-4-메톡시카본일-티아졸-2-일, 5-메탄설판일-티아졸-2-일, 5-메톡시카본일메틸-티아졸-2-일, 5-메톡시카본일-티아졸-2-일, 5-메톡시-티아졸-2-일, 5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일, 5-메틸-티아졸-2-일, 5-니트로-티아졸-2-일, 5-티오시아네이토-티아졸-2-일, 6,7-다이하이드로-4H-피라노[4,3-d]티아졸-2-일, 6-브로모-티아졸로[4,5-b]피라진-2-일, 6-카복시메틸-벤조티아졸-2-일, 6-플루오로-벤조티아졸-2-일, 6-메탄설판일-벤조티아졸-2-일, 6-니트로-벤조티아졸-2-일, 벤조티아졸-2-일, 티아졸-2-일, 티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 4-클로로메틸-티아졸- |

2-일, 또는 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.

[0130] R_4 가 5-(3-시아노-페녹시)-티아졸-2-일, 5-(3-메톡시카본일-페녹시)-티아졸-2-일, 5-(4-메톡시카본일-페녹시)-티아졸-2-일, 5-(5-메톡시카본일-페리딘-3-일옥시)-티아졸-2-일, 5-(6-플루오로-페리딘-3-일옥시)-티아졸-2-일, 또는 5-(3,4-비스-메톡시카본일-페녹시)-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02008005914호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0131] R_4 가 4-(다이에톡시-포스포릴메틸)-5-이소프로필-티아졸-2-일, 4-(다이이소프로포시-포스포릴메틸)-티아졸-2-일, 4-(다이메틸-포스파노일옥시메틸)-티아졸-2-일, 4-(에톡시-메틸-포스파노일메틸)-티아졸-2-일, 4-(에톡시-메틸-포스파노일옥시메틸)-티아졸-2-일, 4-[2-(다이에톡시-포스포릴)-1-하이드록시-에틸]-티아졸-2-일, 4-[2-(다이에톡시-포스포릴)-에틸]-티아졸-2-일, 5-(다이에톡시-포스포릴)-티아졸-2-일, 5-(다이에톡시-포스포릴메틸)-티아졸-2-일, 4-(2-옥시도-[1,3,2]다이옥사포스파난-2-일메틸)-티아졸-2-일, 4-((S)-에톡시-메틸-포스파노일메틸)-티아졸-2-일, 4-(다이에톡시-포스포릴)-티아졸-2-일, 4-(다이에톡시-포스포릴)-티아졸-2-일 또는 4-브로모-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02008005964호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0132] R_4 가 4-(2-에톡시카본일-에틸설판일메틸)-티아졸-2-일, 4-카복시메틸설판일메틸-티아졸-2-일, 또는 5-(2-에톡시카본일-에틸설판일)-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007125103호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0133] R_4 가 4-메톡시-6-메톡시카본일-벤조티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007122482호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0134] R_4 가 4-(1-아세틸-피페리딘-4-일)-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007089512호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0135] R_4 가 5-브로모-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007041365호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0136] R_4 가 4-(1,2-비스-벤조일옥시-에틸)-티아졸-2-일, 4-(1,3-다이아세톡시-프로필)-티아졸-2-일, 4-(2,2,4-트라이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일)-티아졸-2-일, 4-(2,2,5,5-테트라메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일)-티아졸-2-일, 4-(2,2-다이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일)-티아졸-2-일, 4-(2-아세톡시-1-아세톡시메틸-1-메틸-에틸)-티아졸-2-일, 4-(2-아세톡시-1-아세톡시메틸-에틸)-티아졸-2-일, 4-(3-아세톡시-2-아세톡시메틸-프로필)-티아졸-2-일, 4-(4-에틸-2,2-다이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일)-티아졸-2-일, 4-(에톡시카본일-하이드록시-메틸)-5-에틸-티아졸-2-일, 5-브로모-4-에톡시옥살일-티아졸-2-일, 5-클로로-4-에톡시옥살일-티아졸-2-일, 4-(1,1-비스-에톡시카본일-에틸)-티아졸-2-일, 5-(에톡시카본일-하이드록시-메틸)-티아졸-2-일 또는 4-((S)-1,2-비스-벤조일옥시-에틸)-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007026761호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0137] R_4 가 5-(1-에톡시카본일-1-메틸-에틸설판일)-티아졸-2-일, 5-(1-에톡시카본일-사이클로프로필설판일)-티아졸-2-일, 5-(1-메톡시카본일-사이클로부틸설판일)-티아졸-2-일, 5-(2,6-다이메틸-피페리딘-1-설판일)-티아졸-2-일, 5-(2-에톡시카본일-에틸설판일)-티아졸-2-일, 5-(2-메톡시카본일-에틸설판일)-티아졸-2-일, 5-(2-메톡시카본일-피롤리딘-1-설판일)-티아졸-2-일, 5-(에톡시카본일메틸-설판일)-4-메틸-티아졸-2-일, 5-(에톡시카본일메틸-설판일)-티아졸-2-일, 5-(메톡시카본일메틸-설판일)-4-메틸-티아졸-2-일, 5-(메톡시카본일메틸-설판일)-티아졸-2-일, 5-(피페리딘-1-설판일)-티아졸-2-일, 5-이미다졸-1-일-티아졸-2-일, 5-이소프로필설판일-티아졸-2-일, 5-t-부틸설판일-티아졸-2-일, 또는 5-((S)-2-메톡시카본일-피롤리딘-1-설판일)-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007006760호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0138] R_4 가 5-(2-카복시-에틸설판일)-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007006814호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0139] R_4 가 4-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-설판일)-티아졸-2-일, 5-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-2-일, 5-클로로-4-에톡시카본일메틸-티아졸-2-일, 또는 5-클로로-4-에톡시카본일메틸-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02006058923호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

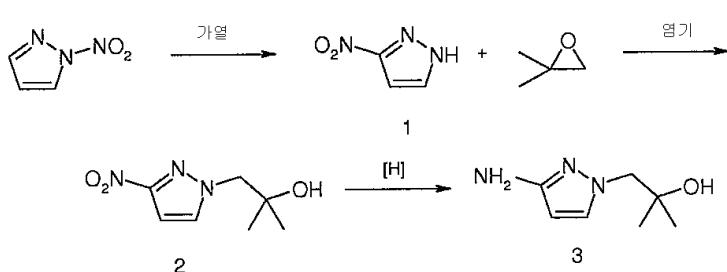
- [0140] R_4 가 5-플루오로-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일 또는 티아졸로[4,5-b]페라진-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2005090332호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0141] R_4 가 4-에톡시카본일메틸-5-이미다졸-1-일-티아졸-2-일, 4-메틸-5-(1-메틸-페페리딘-4-일설파모일)-티아졸-2-일, 5-(2-에톡시카본일-에틸설판일)-4-메틸-티아졸-2-일, 5-(4-메틸-페페라진-1-설폰일)-티아졸-2-일, 5-(에톡시카본일메틸-메틸-아미노)-티아졸-2-일, 또는 4-카복시메틸설판일-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2005066145호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0142] R_4 가 4-메톡시메틸-티아졸-2-일, 5-(1-아미노-1-메틸-에틸)-티아졸-2-일, 5-트라이플루오로메틸-티아졸-2-일, 4-아세톡시메틸-티아졸-2-일 또는 티아졸로[4,5-b]페리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2004081001호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0143] R_4 가 4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-티아졸-2-일, 4-(t-부틸-다이메틸-실란일옥시메틸)-티아졸-2-일, 4-[1-(t-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에틸]-티아졸-2-일, 4-[(R)-1-(t-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에틸]-티아졸-2-일, 티에노[3,2-d]티아졸-2-일 또는 4-[1-(t-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에틸]-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2004076420호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0144] R_4 가 5-플루오로-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2004072031호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0145] R_4 가 4-(2-메톡시카본일-에틸설판일메틸)-티아졸-2-일, 4-[2-(t-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에틸]-티아졸-2-일, 4-아자이도메틸-티아졸-2-일, 또는 4-메틸카바모일메틸-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2004002481호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0146] R_4 가 5-에톡시옥살일-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 미국 특허 제6610846호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0147] R_4 가 4-하이드록시메틸-티아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2001085706호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0148] R_4 가 5-포름일-티아졸-2-일, 5-메톡시메틸-티아졸-2-일, 5-(2-다이메틸아미노-에톡시)-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-에톡시카본일메톡시-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-t-부톡시카본일메톡시-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-(2-하이드록시-에톡시)-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-카바모일메톡시-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-메틸카바모일메톡시-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-(2-t-부톡시카본일아미노-에톡시)-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-(2-아미노-에톡시)-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-[2-(t-부톡시카본일-메틸-아미노)-에톡시]-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-다이메틸설파모일-티아졸-2-일, 4-(2-다이메틸카바모일-에틸)-티아졸-2-일, 5-(3-다이메틸아미노-프로필)-티아졸-2-일, 5-(3-다이메틸아미노-프로필)-티아졸-2-일, 5-[2-(t-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에톡시]-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-(2-다이메틸아미노-에틸설판일)-티아졸-2-일, 5-(4-메틸-4H-[1,2,4]트라이아졸-3-일설판일)-티아졸-2-일, 5-(2-하이드록시-에틸설판일)-티아졸-2-일, 5-(3-하이드록시-프로필설판일)-티아졸-2-일, 5-(2-t-부톡시카본일아미노-에틸설판일)-티아졸-2-일, 6-메톡시-티아졸로[4,5-b]페라진-2-일, 티아졸로[5,4-d]페리미딘-2-일, 5-메톡시-티아졸로[5,4-d]페리미딘-2-일, 5-다이메틸아미노-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-하이드록시메틸-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-(t-부틸-다이메틸-실란일옥시메틸)-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-[(2-다이메틸아미노-에틸)-메틸-아미노]-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 6-{[2-(t-부톡시카본일-메틸-아미노)-에틸]-메틸-아미노}-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-(2-다이메틸아미노-에틸아미노)-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-{[2-(t-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에틸]-메틸-아미노}-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-[2-(t-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에틸아미노]-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-메틸아미노-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-(1-t-부톡시카본일-페페리딘-4-일옥시)-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-((S)-1-t-부톡시카본일-페롤리딘-3-일옥시)-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-(1-t-부톡시카본일-아제티딘-3-일옥시)-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-(2-t-부톡시카본일아미노-2-메틸-프로포시)-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 5-[3-(t-부톡시카본일-메틸-아미노)-프로포시]-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 4-(4-메틸-페페라진-1-일메틸)-티아졸-2-일, 4-(4-메틸-[1,4]다이아제관-1-일메틸)-티아졸-2-일, 5-(4-아세틸-3-메틸-페페라진-1-일메틸)-티아졸-2-일, 5-

(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-티아졸-2-일, 5-(1-*t*-부톡시카본일-피페리딘-4-일설판일)-티아졸-2-일, 6-[2-(*t*-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에톡시]-벤조티아졸-2-일, 6-[2-(*t*-부톡시카본일-메틸-아미노)-에톡시]-벤조티아졸-2-일, 6-(2-다이메틸아미노-에톡시)-벤조티아졸-2-일, 5-아미노-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일, 또는 5-옥소-4,5-다이하이드로-티아졸로[5,4-b]페리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007007886호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

- [0149] R₄가 5-하이드록시메틸-피리딘-2-일, 5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일, 5-설판모일-피리딘-2-일, 5-브로모-6-메틸-피리딘-2-일, 5-카복시메틸-피리딘-2-일, 5-메톡시카본일-피리딘-2-일, 5-페닐-피리딘-2-일, 4-에틸-피리딘-2-일, 이소퀴놀린-3-일, 5-플루오로-피리딘-2-일, 5-아세틸-피리딘-2-일, 6-브로모-피리딘-2-일, 4-에톡시카본일-피리딘-2-일, 4-메톡시-피리딘-2-일, 5-니트로-피리딘-2-일, 5-시아노-피리딘-2-일, 5-카복시-피리딘-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 5-메틸-피리딘-2-일, 5-클로로-피리딘-2-일, 5-브로모-피리딘-2-일, 4-메틸-피리딘-2-일, 퀴놀린-2-일, 피리딘-2-일, 또는 5-카바모일-피리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0150] R₄가 4-브로모-피리딘-2-일 또는 5-(다이에톡시-포스포릴메틸)-피리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02008005964호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0151] R₄가 5-(*t*-부틸-다이메틸-실란일옥시메틸)-피리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007122482호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0152] R₄가 5-벤질옥시-피리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007117381호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0153] R₄가 4-(2,6-다이플루오로-페녹시)-피리딘-2-일, 4-(퀴놀린-5-일옥시)-피리딘-2-일, 5-브로모-4-(2,6-다이플루오로-페녹시)-피리딘-2-일, 5-브로모-4-(5-에톡시카본일-2,4-다이메틸-피리딘-3-일옥시)-피리딘-2-일, 5-브로모-4-에톡시카본일메틸-피리딘-2-일, 4-에톡시카본일메틸-피리딘-2-일, 4-벤질옥시-5-브로모-피리딘-2-일, 5-브로모-4-(4-메톡시-벤질설판일)-피리딘-2-일, 4-(4-메톡시-벤질설판일)-피리딘-2-일, 4-(2-클로로-5-에톡시카본일-페녹시)-피리딘-2-일, 또는 4-벤질옥시-피리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007089512호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0154] R₄가 5-[5-(2-메톡시-페닐)-1*H*-피라졸-3-일]-피리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007061923호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0155] R₄가 5-벤질옥시카본일-피리딘-2-일, 5-메톡시메톡시메틸-피리딘-2-일, 3-트라이메틸실릴옥시카본일-피리딘-2-일, 5-((E)-2-에톡시카본일-비닐)-피리딘-2-일, 또는 5-메탄설폰일-피리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 미국 특허 출원 제2007099930호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0156] R₄가 5-(4-아세틸-3-메틸-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일, 5-메톡시카본일메틸설판일-피리딘-2-일, 또는 2-아미노-티아졸로[5,4-b]페리딘-5-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02007007886호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0157] R₄가 5-((E)-2-에톡시카본일-비닐)-피리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02005066145호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0158] R₄가 5-(테트라하이드로-푸란-2-일)-피리딘-2-일, 5-메탄설폰일아미노-피리딘-2-일 또는 5-다이메틸아미노-피리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02004052869호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0159] R₄가 5-[*t*-부톡시카본일-(2-메톡시-에틸)-아미노]-피리딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02003015774호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0160] R₄가 3-메톡시-[1,2,4]티아다이아졸-5-일, 3-메틸-[1,2,4]티아다이아졸-5-일, [1,2,4]티아다이아졸-5-일, 또는 3-메틸설판일-[1,2,4]티아다이아졸-5-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0161] R₄가 3-하이드록시메틸-[1,2,4]티아다이아졸-5-일 또는 3-사이클로프로필-[1,2,4]티아다이아졸-5-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02004081001호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

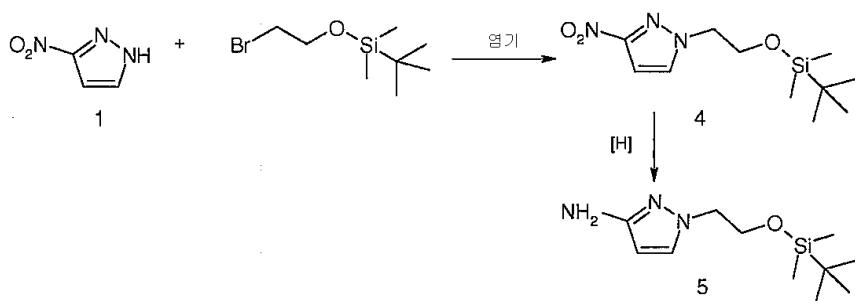
- [0162] R_4 가 3-(*t*-부틸-다이메틸-실란일옥시메틸)-[1,2,4]티아다이아졸-5-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2004076420호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0163] R_4 가 3-(2-하이드록시-에틸)-[1,2,4]티아다이아졸-5-일인 화학식 IX의 화합물은 일본 공개 특허 제08151386호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0164] R_4 가 2-메틸-2H-[1,2,3]트라이아졸-4-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2007122482호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 2-플루오로-페닐-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 3,5-다이메톡시-페닐-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 2,4-다이니트로-페닐-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 2-메톡시-페닐-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 4-클로로-페닐-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 3,4,5-트라이메톡시-페닐-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 5-이소프로필-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 또는 2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0165] R_4 가 5-하이드록시메틸-[1,3,4]티아다이아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 문헌[*Pharmazie* 2003, 58, 367]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0166] R_4 가 5-(티아졸-2-일카바모일메틸설판일)-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-(1-*t*-부톡시카본일-1-메틸-에틸설판일)-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-에톡시카본일메틸-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-에톡시카본일-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-사이클로프로필-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-에톡시카본일메틸설판일-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-에틸설판일-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-트라이플루오로메틸-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-메틸설판일-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-푸란-2-일-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, [1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-티옥소-4,5-다이하이드로-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-페닐-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 또는 5-메틸-[1,3,4]티아다이아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0167] R_4 가 5-페닐설판파모일-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-이소프로필설판파모일-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-(2-메톡시-에틸설판파모일)-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-(페페리딘-1-설판일)-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 5-(에톡시카본일메틸-메틸-설판파모일)-[1,3,4]티아다이아졸-2-일, 또는 5-(에톡시카본일메틸-설판파모일)-[1,3,4]티아다이아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2007006760호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0168] R_4 가 5-(3-에톡시카본일-프로필설판일)-[1,3,4]티아다이아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2005080360호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0169] R_4 가 5-(2-에톡시카본일-에틸설판일)-[1,3,4]티아다이아졸-2-일 또는 5-(2-메톡시카본일-에틸)-[1,3,4]티아다이아졸-2-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2007006814호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0170] R_4 가 2-메틸-2H-[1,2,3]트라이아졸-4-일인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2007122482호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0171] R_4 가 2-플루오로-페닐-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 3,5-다이메톡시-페닐-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 2,4-다이니트로-페닐-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 2-메톡시-페닐-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 4-클로로-페닐-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 3,4,5-트라이메톡시-페닐-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 5-이소프로필-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일, 또는 2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0172] R_4 가 치환된 또는 비치환된 피리미딘-4-일 기, 예컨대 피리미딘-4-일 및 2-메틸-피리미딘-4-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0173] R_4 가 치환된 피리다진-3-일 기, 예컨대 6-메틸-피리다진-3-일, 피리다진-3-일 및 6-클로로-피리다진-3-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0174] R_4 가 티아졸-4-일 기인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제WO2004081001호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0175] R_4 가 치환된 다이하이드로-1H-[1,2,4]트라이아졸-3-일 기, 예컨대 5-티옥소-2,5-다이하이드로-1H-[1,2,4]트라이아졸-3-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.

- [0176] R_4 가 1*H*-이미다졸-2-일 기인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0177] R_4 가 1*H*-벤조이미다졸-2-일 기인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0178] R_4 가 [1,2,5]티아다이아졸-3-일 기인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0179] R_4 가 옥사졸-2-일 기인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0180] R_4 가 벤조옥사졸-2-일 기인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0181] R_4 가 치환된 4,5-다이하이드로-옥사졸-2-일 기, 예컨대 4-트라이플루오로메틸-페닐-4,5-다이하이드로-옥사졸-2-일의 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0182] R_4 가 치환된 또는 비치환된 피리미딘-2-일 기, 예컨대 피리미딘-2-일 및 4-메틸-피리미딘-2-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0183] R_4 가 치환된 [1,2,4]옥사다이아졸-5-일 기, 예컨대 3-메틸-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0184] R_4 가 치환된 또는 비치환된 이속사졸-3-일 기, 예컨대 이속사졸-3-일 및 5-메틸-이속사졸-3-일인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0185] R_4 가 [1,2,4]트라이아진-3-일 기인 화학식 IX의 화합물은 상업적으로 입수 가능하다.
- [0186] R_4 가 [1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일 기인 화학식 IX의 화합물은 국제 특허 출원 제W02004081001호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0187] 하기 반응식은 화학식 IX의 특정 화합물의 제조 방법을 기재한다.
- [0188] 반응식 3



- [0189]
- [0190] 화합물 3은 반응식 3에 기재된 반응에 따라서 합성될 수 있다. 화학식 1의 니트로피라졸은 문헌에 기재된 방법에 의하여 제조될 수 있다(문헌[J. Org. Chem., 1971, 36, 3081; J. Org. Chem., 1973, 38, 1777]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 화합물 1을 염기성 조건 하에 에폭사이드, 예컨대 2,2-다이메틸-옥시란으로 처리하여 화합물 2를 제조할 수 있다(문헌[Tet. Lett. 1992, 33, 4069; J. Med. Chem. 1990, 33, 868; J. Med. Chem., 2005, 48, 5162]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 화합물 2의 니트로 기를, 반응식 1에 도시된 바와 같이, 표준 환원 조건 하에 아미노 기로 전환하여 화합물 3을 수득할 수 있다(문헌[J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1977, 672]; 미국 특허 출원 제2008021032호에 기재된 것과 유사한 조건 하에).

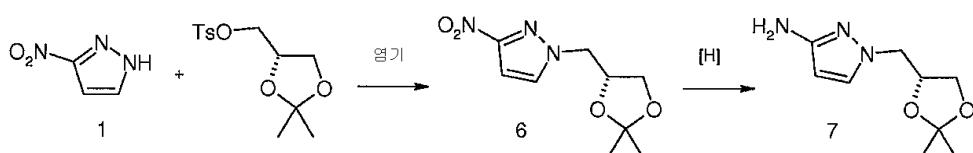
[0191] 반응식 4



[0192]

[0193] 화합물 5는 반응식 4에 기재된 반응에 따라서 합성될 수 있다. 화합물 1의 니트로피라졸은 문헌에 기재된 방법에 따라서 제조될 수 있다(문헌[J. Org. Chem., 1971, 36, 3081-4]; [J. Org. Chem., 1973, 38, 1777-82]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 화합물 1을 엔zyme 조건 하에 상업적으로 입수 가능한 시약, 예컨대 (2-브로모-에톡시)-*t*-부틸-다이메틸-실란으로 처리하여 화합물 4를 수득할 수 있다(문헌[J. Med. Chem., 2005, 48, 5162]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 또한, 비보호된 하이드록실 기를 함유한 상업적으로 입수 가능한 알킬 할라이드를 이러한 알킬화에 대한 적절한 시약으로 전환시킬 수 있다(대표 예에 관한 것은 문헌[Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991, p. 77-81] 참조). 이어서, 화합물 4의 니트로 기를, 반응식 2에 도시된 바와 같이, 표준 환원 조건 하에 아미노 기로 전환하여 화합물 5를 수득할 수 있다(문헌[J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1977, 672; 미국 특허 출원 제2008021032호]에 기재된 것과 유사한 조건 하에).

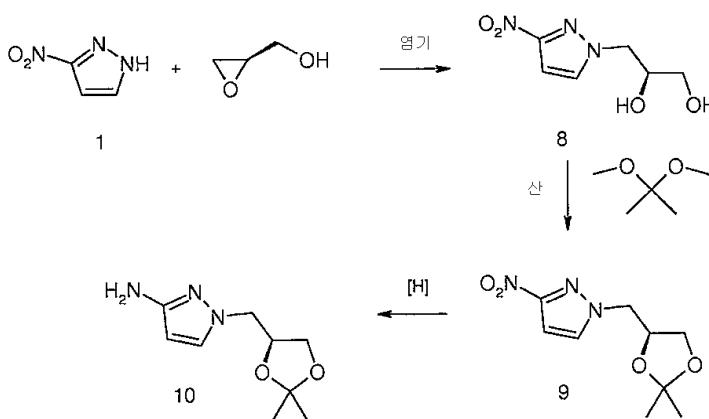
[0194] 반응식 5



[0195]

[0196] 화합물 7은 반응식 3에 도시된 반응에 따라 합성될 수 있다. 화합물 1의 니트로피라졸은 문헌에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다(문헌[J. Org. Chem., 1971, 36, 3081; J. Org. Chem., 1973, 38, 1777]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 화합물 1을 엔zyme 조건 하에 상업적으로 입수 가능한 시약, 예컨대 *p*-톨루엔설휠산((4*R*)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메틸 에스터로 처리하여 화합물 6을 수득할 수 있다(문헌[J. Med. Chem., 1987, 30, 552; J. Med. Chem., 2005, 48, 5162]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 화합물 6의 니트로 기를, 반응식 3에 기재된 바와 같이, 표준 환원 조건 하에 아미노 기로 전환하여 화합물 7을 수득할 수 있다(문헌[J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1977, 672]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 반대 키랄성의 출발 물질을 사용하여 유사한 방식으로 반대 거울상 이성질체를 제조할 수 있다.

[0197] 반응식 6

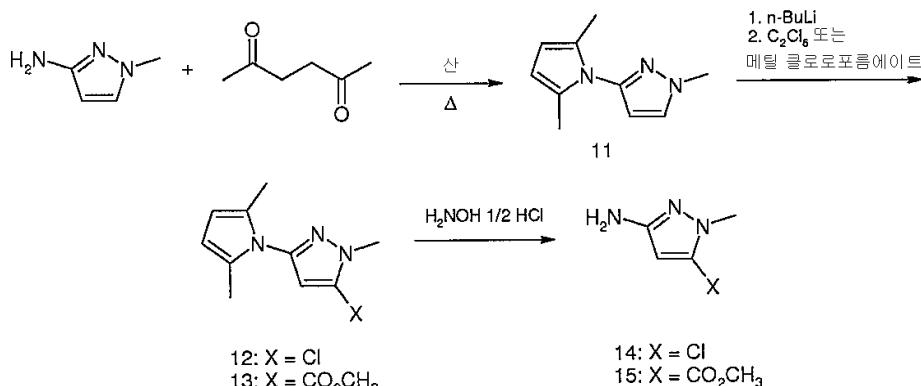


[0198]

[0199] 화합물 10은 반응식 6에 기재된 반응에 따라 합성될 수 있다. 화합물 1의 니트로피라졸은 문헌에 기재된 방법에 의하여 제조될 수 있다(문헌[J. Org. Chem., 1971, 36, 3081]; [J. Org. Chem., 1973, 38, 1777]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 화합물 1을 염기성 조건 하에 상업적으로 입수가능한 시약, 예컨대 (R)-1-옥시란일-메탄올로 처리하여 화합물 8을 수득할 수 있다(문헌[Tet. Lett. 1992, 33, 4069]; [J. Med. Chem. 1990, 33, 868]; [J. Med. Chem., 2005, 48, 5162]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 화합물 8을 산성 조건 하에 2,2-다이메톡시프로판으로 처리하여 화합물 9를 수득할 수 있다(대표 예에 관한 것은 문헌[Greene, T. W. **Protective Groups in Organic Synthesis**; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991, p. 123-127]; [J. Org. Chem. 1986, 51, 2637] 참조). 이어서, 반응식 4에 도시된 바와 같이, 화합물 9의 니트로 기를 표준 환원 조건 하에 아미노 기로 전환하여 화합물 10을 수득할 수 있다(문헌[J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1977, 672]; 미국 특허 출원 제2008021032호에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 반대 키랄성의 출발 물질을 사용하여 유사한 방식으로 반대 거울상 이성질체를 제조할 수 있다.

[0200]

반응식 7

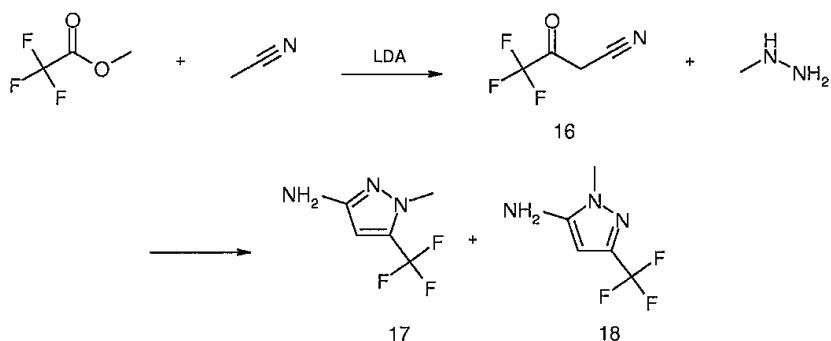


[0201]

[0202] 화합물 14 및 15는 반응식 7에 기재된 반응에 따라 합성될 수 있다. 상업적으로 입수가능한 1-메틸-1H-피라졸-3-아민을 아세톤일아세톤으로 처리하여 화합물 11을 수득할 수 있다(문헌[*Synthesis*, 1998, 1599]; 국제 특허 출원 제WO2005044264호에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 화합물 11의 피라졸을 문헌에 기재된 방법에 따라서 화합물 12 또는 화합물 13으로 전환할 수 있다(국제 특허 출원 제2003087098호; 유럽 특허 출원 제0138622호에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 반응식 5에 도시된 바와 같이, 다이메틸피를 보호기를 제거해 상응하는 유리 아민을 탈보호하여 화합물 14 및 15를 수득할 수 있다(문헌[*Synthesis*, 1998, 1599]; 국제 특허 출원 제WO2005044264호; 유럽 특허 출원 제0138622호에 기재된 것과 유사한 조건 하에).

[0203]

반응식 8

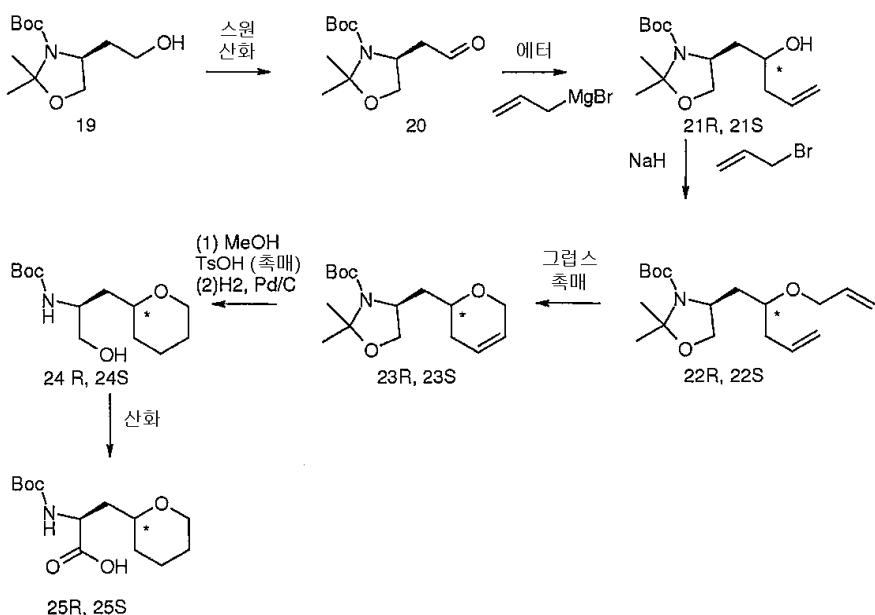


[0204]

[0205] 화합물 17 및 18은 반응식 8에 기재된 반응에 따라 합성될 수 있다. 상업적으로 입수가능한 메틸 트라이플루오로아세테이트는 염기의 존재 하에 아세토니트릴로 처리하여 화합물 16을 수득할 수 있다(유럽 특허 출원 제0220025호에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 반응식 6에 도시된 바와 같이, 화합물 16을 승온에서 메틸하이드라진으로 처리하여 화합물 17 및 18의 혼합물을 수득할 수 있다(유럽 특허 출원 제0542388호에 기재된 것과 유사한 조건 하에).

[0206]

반응식 9



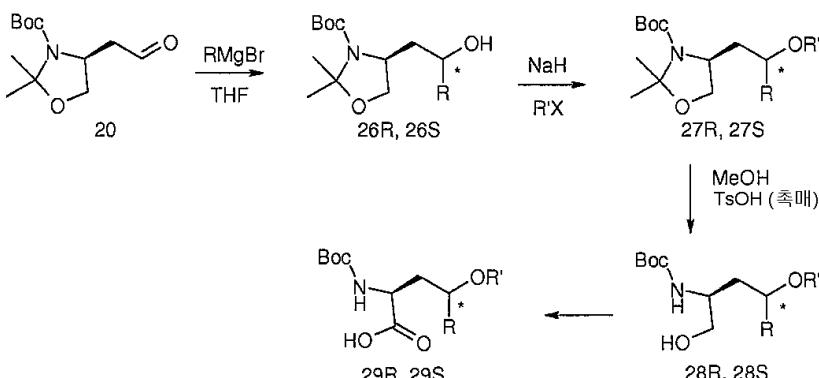
[0207]

[0208]

화합물 25R 및 25S는 반응식 9에 기재된 반응에 따라 합성될 수 있다. 국제 특허 출원 제2006094770호 및 문헌 [J. Org. Chem. 2001, 66, 206]에 기재된 바와 같이, 화합물 19를 제조하고, 이를 스원 조건 하에서 산화시켜 상응하는 알데히드 20을 수득할 수 있다. 알데히드 20을 알릴 마그네슘 브로마이드로 처리하여 부분입체 이성질체성 알콜 21R 및 21S의 혼합물을 수득하고(문헌 [Synlett, 2005, 13, 2083]에 기재된 것과 유사한 조건 하에), 이는 크로마토그래피로 분리될 수 있다. 부분입체 이성질체 21R 또는 21S 중 하나를 염기, 예컨대 나트륨 하이드라이드로 처리한 후, 알릴 브로마이드로 알릴화시켜 상응하는 에터 22R 또는 22S를 수득할 수 있다. 에터 중 하나를 그립스(Grubbs) 폐환 조건 하에 고리화시켜 다이하이드로페란 23R 또는 23S를 수득할 수 있다(문헌 [Tetrahedron Lett., 2007, 48, 1417]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이러한 화합물을 산성 조건 하에 메탄올로 처리하고, 수소화시켜 상응하는 보호된 아미노 알콜 24R 또는 24S를 수득할 수 있다. 알콜을 산으로 산화시켜 상응하는 보호된 아미노산 25R 또는 25S를 수득한다.

[0209]

반응식 10



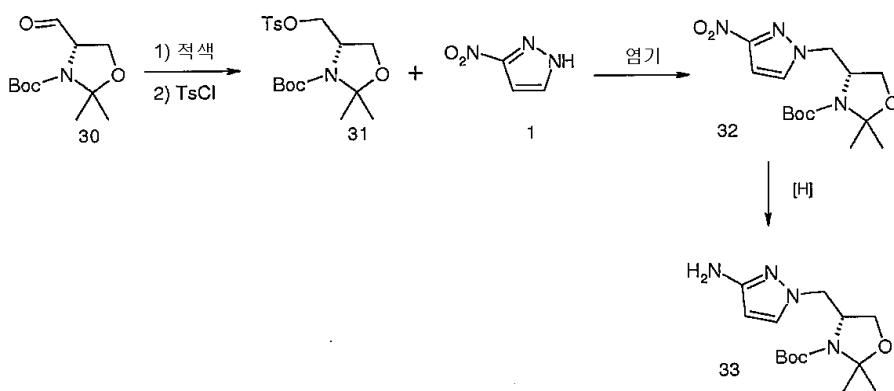
[0210]

[0211]

화합물 29R 및 29S는 반응식 10에 기재된 반응에 따라 합성될 수 있다. 알데히드 20은 알킬 마그네슘 브로마이드로 처리하여(문헌 [Synlett, 2005, 13, 2083]에 기재된 것과 유사한 조건 하에) 부분입체 이성질체성 알콜 26R 및 26S의 혼합물을 수득하고, 이는 크로마토그래피로 분리될 수 있다. 부분입체 이성질체 26R 또는 26S 중 하나를 염기, 예컨대 나트륨 하이드라이드로 처리한 후, 알킬 할라이드로 알릴화시켜 상응하는 에터 27R 또는 27S를 수득할 수 있다. 이러한 화합물을 산성 조건 하에 메탄올로 처리하여 상응하는 보호된 아미노 알콜 28R 또는 28S를 수득할 수 있다. 알콜에서 산으로 산화시켜 상응하는 보호된 아미노산 29R 또는 29S를 수득한다.

[0212]

반응식 11



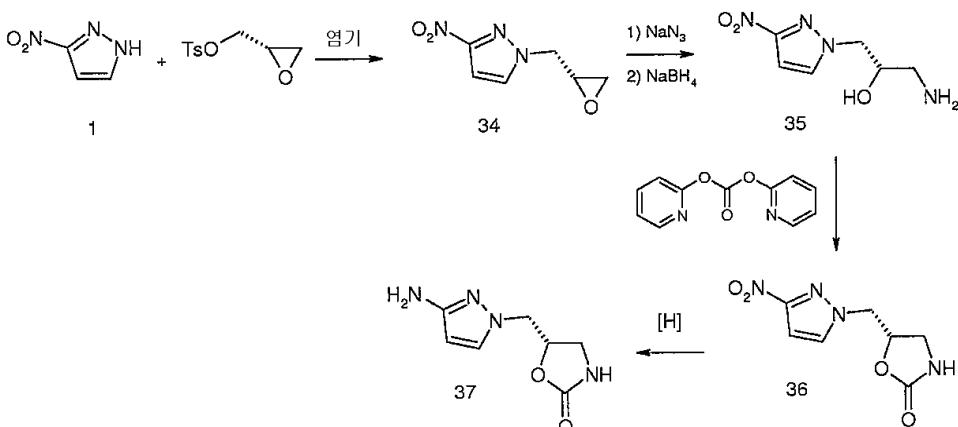
[0213]

[0214]

화합물 33은 반응식 11에 기재된 반응에 따라 합성될 수 있다. 화합물 1의 니트로페라졸은 문헌에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다(문헌[J. Org. Chem., 1971, 36, 3081]; [J. Org. Chem., 1973, 38, 1777]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 화합물 31은, 알데히드에서 알콜로의 1차 환원, 이어서 토실 클로라이드로 처리하는 2단계 절차에 의하여 상업적으로 입수 가능한 화합물 30을 처리함으로써 제조될 수 있다. 이어서, 화합물 1을 염기성 조건 하에 화합물 30으로 처리하여 화합물 32를 수득할 수 있다(문헌[J. Med. Chem., 1987, 30, 552; J. Med. Chem., 2005, 48, 5162]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 반응식 9에 도시된 바와 같이, 화합물 32의 니트로 기를 표준 환원 조건 하에 아미노 기로 전환하여 화합물 33을 수득할 수 있다(문헌[J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1977, 672]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 반대 키랄성의 출발 물질을 사용하여 유사한 방식으로 반대 거울상 이성질체를 제조할 수 있다.

[0215]

반응식 12



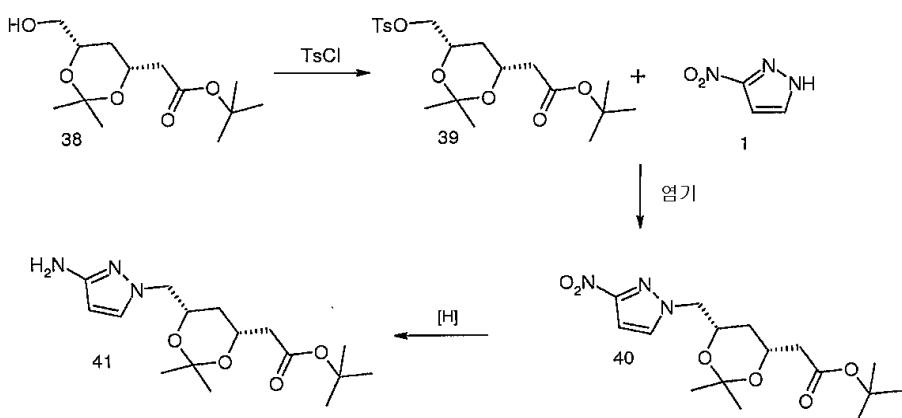
[0216]

[0217]

화합물 37은 반응식 12에 기재된 반응에 따라 합성될 수 있다. 화합물 1의 니트로페라졸은 문헌에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다(문헌[J. Org. Chem., 1971, 36, 3081]; [J. Org. Chem., 1973, 38, 1777]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 화합물 1을 염기성 조건 하에 상업적으로 입수 가능한 시약, 예컨대 (S)-슬리시돌 토실레이트로 처리하여 화합물 34를 수득하였다(문헌[Tet. Lett. 1992, 33, 4069]; [J. Med. Chem. 1990, 33, 868]; [J. Med. Chem., 2005, 48, 5162]에 기재된 유사한 조건 하에). 이어서, 화합물 34를 나트륨 아자이드로 처리한 후, 나트륨 보로하이드로 환원시켜 화합물 35를 수득할 수 있다. 이어서, 화합물 35를 다이-2-페리딜 카보네이트로 처리하여 화합물 36을 수득할 수 있다. 이어서, 반응식 10에 도시된 바와 같이, 화합물 36의 니트로 기를 아미노 기로 전환하여 화합물 37을 수득할 수 있다(문헌[J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1977, 672]; 미국 특허 출원 제2008021032호에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 반대 키랄성의 출발 물질을 사용하여 유사한 방식으로 반대 거울상 이성질체를 제조할 수 있다.

[0218]

반응식 13

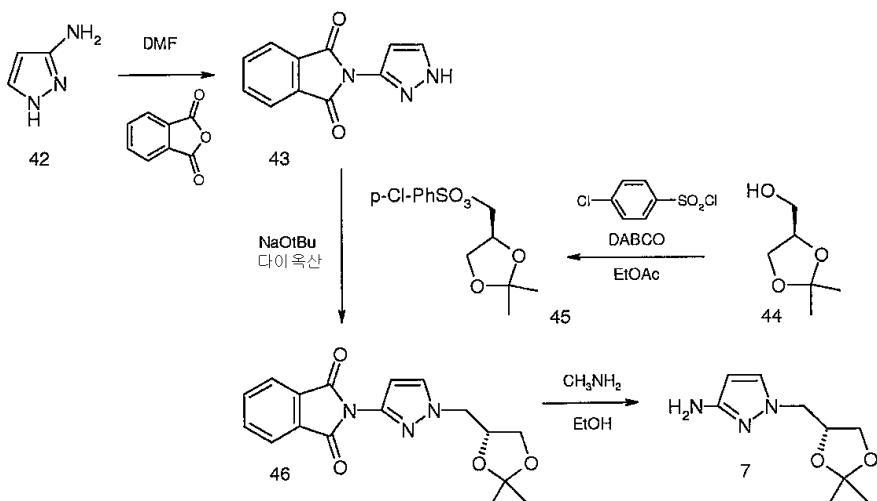


[0219]

[0220] 화합물 41은 반응식 13에 기재된 반응에 따라 합성될 수 있다. 화합물 1의 니트로페라졸은 문헌에 기재된 방법에 의하여 제조될 수 있다(문헌[J. Org. Chem., 1971, 36, 3081]; [J. Org. Chem., 1973, 38, 1777]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 화합물 39는, 상업적으로 입수가능한 화합물 38을 토실 클로라이드로 처리하여 제조될 수 있다. 이어서, 화합물 1을 염기성 조건 하에 화합물 39로 처리하여 화합물 40을 수득할 수 있다(문헌[J. Med. Chem., 1987, 30, 552]; [J. Med. Chem., 2005, 48, 5162]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 반응식 11에 도시된 바와 같이, 화합물 40의 니트로 기를 표준 환원 조건 하에 아미노 기로 전환하여 화합물 41을 수득할 수 있다(문헌[J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1977, 672]에 기재된 것과 유사한 조건 하에).

[0221]

반응식 14

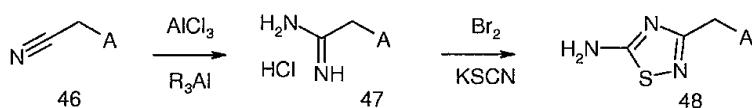


[0222]

[0223] 또한, 화합물 7은 반응식 14에 기재된 반응에 따라 합성될 수 있다. 아미노페라졸(화합물 42)은 상업적으로 입수가능하고, 프탈산 무수물로 처리하여 화합물 43을 수득할 수 있다(문헌[J. Med. Chem. 2007, 50, 1584]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 화합물 44를 염기성 조건 하에 4-클로로벤젠설폰일 클로라이드로 처리하여 화합물 45를 수득할 수 있다(문헌[Eur. J. Org. Chem. 2006, 24, 5543]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 화합물 43을 염기성 조건 하에 화합물 45로 처리하여 화합물 46을 수득할 수 있다(문헌[J. Med. Chem., 1987, 30, 552]; [J. Med. Chem., 2005, 48, 5162]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 반응식 12에 도시된 바와 같이, 화합물 46의 프탈이미드 기를 표준 탈보호 조건 하에 아미노 기로 전환하여 화합물 7을 수득할 수 있다(문헌[Angew. Chem., Int. Ed., 2007, 46, 8266]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 반대 키랄성의 출발 물질을 사용하여 유사한 방식으로 반대 거울상 이성질체를 제조할 수 있다.

[0224]

반응식 15

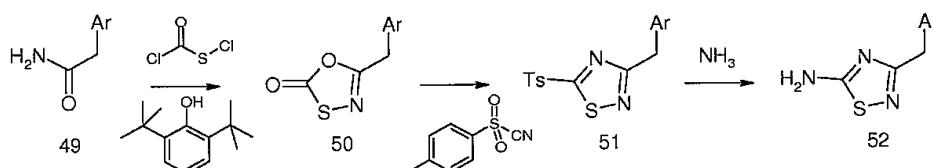
A= 예컨대 OMe, CH₂OMe, CH₂CF₃

[0225]

화학식 48의 화합물은 반응식 15에 기재된 반응에 따라서 합성될 수 있다. 화학식 46의 니트릴, 예컨대 메톡시아세토니트릴, 3-메톡시-프로페오니트릴, 및 4,4,4-트라이플루오로-부티로니트릴은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 표준 방법을 사용하여 알킬 할라이드, 알킬 메실레이트, 알킬 토실레이트 또는 알데히드로부터 제조될 수 있고, 루이스 산으로 처리함으로써 화학식 47의 화합물로 전환될 수 있다(국제 특허 출원 제2005090291호에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서 화학식 47의 화합물을 브롬 및 칼륨 티오시아네이트로 처리하여 상응하는 화학식 48의 티아다이아졸 화합물을 수득할 수 있다(문현[Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 04077477]에 기재된 것과 유사한 조건 하에).

[0227]

반응식 16



[0228]

화학식 52의 화합물은 반응식 16에 기재된 반응에 따라 합성될 수 있다. 화학식 49의 아릴 아세트아마이드, 예컨대 *p*-메톡시페닐아세트아마이드는 상업적으로 입수 가능하고, 클로로카본일실펜일 클로라이드로 처리하여 화학식 50의 화합물로 전환될 수 있다(문현[J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1; 1981, 11, 2991]에 기재된 것과 유사한 조건 하에). 이어서, 화학식 50의 화합물을 4-톨루엔설폰일시아나이드로 처리하여 상응하는 화학식 51의 토실 티아다이아졸 화합물을 수득할 수 있고, 이를 암모니아로 처리하여 화학식 52의 화합물을 수득할 수 있다(문현[Bioorg. & Med. Chem., 2003, 11, 5529]에 기재된 것과 유사한 조건 하에).

[0230]

화학식 VIII의 카복실산 화합물 및 화학식 IX의 아민은 임의의 통상적인 방법을 통하여 화학식 I의 화합물로 전환하여 카복실산과 아민 사이에 아마이드 결합을 형성할 수 있다(예컨대, 문현[Montalbetti, C. A. G. N., Falque, V., Tetrahedron, 2005, 61, 10827-10852] 참조).

[0231]

본 발명의 화학식 I의 화합물은 작용기에서 유도체화되어 생체 내에서 모 화합물로 다시 전환 가능한 유도체를 제공할 수 있음을 인식할 것이다. 또한, 생체 내에서 화학식 I의 모 화합물을 생성할 수 있는 생리학적으로 허용 가능하고 대사적으로 불안정한 유도체도 본 발명의 범주 내에 든다.

[0232]

또한, 본 발명은 상기에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0233]

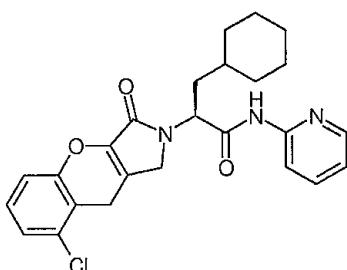
상기 조성물의 제조에 유용한 약학적 담체는 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 캡슐제, 좌약제, 산제, 장용제 또는 다른 보호 처리된 제제(예를 들어, 이온-교환 수지 상에의 결합 또는 액체-단백질 소포체 내로의 패키징), 지속-방출 제제, 용액, 혼탁액, 엘리시르, 에어로졸 등의 형태일 수 있다. 상기 담체는 석유, 동물, 식물 또는 합성 유래의 오일을 포함하는 다양한 오일, 예컨대, 땅콩유, 대두유, 광물유, 침개유 등으로부터 선택될 수 있다. 물, 생리수, 수성 텍스트로스 및 글리콜이 바람직한 액체 담체, 특히 (헬액과의 등장성을 나타내는 경우) 주사 용액을 위한 바람직한 액체 담체이다. 예를 들어, 정맥내 투여용 제제는 고체 활성 성분을 물에 용해시켜 수용액을 제조하고 상기 수용액을 멸균시켜 제조한 활성 성분의 멸균 수용액을 포함한다. 적절한 약학적 부형제는 전분, 셀룰로스, 탈크, 글루코스, 락토스, 탈크, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 나트륨 클로라이드, 건조된 틸지유, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 조성물은 통상적인 약학적 첨가제, 예컨대, 방부제, 안정화제, 습윤화제, 유화제, 삼투압 조절용 염, 완충제 등을 포함할 수 있다. 적절한 약학적 담체 및 이들의 제형화는 문현[Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin]에 기재되어 있다. 이러한 조성물은 어떠한 경우에든 수용자에게 적절히 투여되기에 적절한 투여 형태를 제조하기 위해 적합한 담체와 함께 효과량의 활성 화합물을 함유할 것이다. 또한, 조성물은 친유성 염, 예컨대, 파모산과 함께

오일 유화액 또는 분산액의 형태일 수 있거나 또는 경피 또는 근육내 투여를 위한 생체분해성 지속-방출 조성물의 형태일 수 있다.

- [0234] 본 발명은, 추가로 글루코키나아제를 활성화하는 데 효과적인 양의 상기에 기재된 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 글루코키나아제를 활성화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0235] 본 발명은, 추가로 상기에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 환자에게 치료 효과량 투여하는 것을 포함하는, 환자의 대사성 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 장애는 제 2 형 당뇨병이다.
- [0236] 본 발명의 방법의 실시에 있어서, 본 발명의 화합물 중 임의의 화합물, 본 발명의 임의의 화합물의 조합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 효과량은 당업계에 공지된 통상적인 허용가능한 방법 중 임의의 방법을 통해 단독으로 또는 조합되어 투여된다. 따라서, 화합물 또는 조성물은 정제 및 혼탁액을 포함하는 고체, 액체 또는 기체 투여 제형으로 경구(예를 들어, 협축 강), 설하, 비경구(예를 들어, 근육내, 정맥내 또는 피하), 직장(예를 들어, 좌약 또는 세척제에 의해), 경피(예를 들어, 피부 천공) 또는 흡입(예를 들어, 에어로졸) 투여될 수 있다. 투여는 연속 요법 또는 원하는 경우 단일 투여 요법으로 단일 단위 투여분 형태로 수행될 수 있다.
- [0237] 본 발명의 화합물의 치료 효과량은 다수의 인자, 예컨대, 투여 방식, 대상의 연령 및 체중, 및 치료될 대상의 상태에 의해 좌우되고 궁극적으로 주치의 또는 수의사에 의해 결정될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 투여량은 전형적으로 1일 당 약 1 내지 약 1,000 mg이다. 바람직하게는, 치료 효과량은 1일 당 약 1 내지 약 500 mg이다.
- [0238] 또한, 본 발명은 대사성 질환 또는 장애, 예컨대 제 2 형 당뇨병 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0239] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대사성 질환 또는 장애, 예컨대 제 2 형 당뇨병을 치료하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0240] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물의 제조 방법이다.

실시예

- [0242] 본 발명은 참고로 하기 실시예에 의해 보다 완전히 이해될 것이다. 그러나, 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 이해해서는 안 된다.
- [0243] 실시예 1
- [0244] (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-피리딘-2-일-프로피온아마이드



- [0245]
- [0246] 단계 1
- [0247] 25°C에서 (E)-4-옥소-부트-2-에노산 에틸 에스터(4.60 mL, 38.32 mmol), 2-니트로벤조산(1.08 g, 6.39 mmol), 및 피롤리딘(0.53 mL, 6.39 mmol)을 다이메틸설포사이드(30 mL) 중의 상업적으로 입수가능한 2-클로로-6-하이드록시-벤즈알데히드(5.0 g, 31.93 mmol)의 용액에 동시에 첨가하고, 용액을 25°C에서 78시간 동안 교반하였다. 반응물을 물을 첨가함으로써 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 합친 유기물을 포화 염수 용액으로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 헹구고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 용리제로서 에틸 아세테이트-헥산(1:1.2)을 사용하는 실리카 젤 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여, 5-클로로-3-포름일-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터를 고체(2.08 g,

49.5%)로서 수득하였다.

[0248] 단계 2

[0249] a) 분자체(0.7 g)를 함유하는 메탄올(20 mL) 중의 5-클로로-3-포름일-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(1.0 g, 3.74 mmol)의 용액에 상업적으로 입수가능한 (S)-2-아미노-3-사이클로헥실-프로피온산 메틸 에스터(0.83 g, 3.74 mmol) 및 N,N'-다이이소프로필에틸아민(1.30 mL, 7.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 이때, 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.47 g, 7.49 mmol) 및 아세트산(0.47 mL, 7.49 mmol)을 반응 혼합물에 동시에 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀리트로 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 중성 알루미나 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(용리제-에틸 아세테이트:석유 에터 1:19, $R_f = 0.6$)로 정제하여 5-클로로-3-[(S)-2-사이클로헥실-1-메톡시카본일-에틸아미노)-메틸]-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(0.6 g, 35.7%)를 오일로서 수득하였다.

[0250] b) 아세토니트릴(2 mL) 중의 5-클로로-3-[(S)-2-사이클로헥실-1-메톡시카본일-에틸아미노)-메틸]-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(0.75 g, 1.37 mmol) 및 N,N'-다이이소프로필에틸 아민(0.98 mL, 5.50 mmol)의 용액을 140°C에서 48시간 동안 밀봉된 튜브에서 가열하였다. 수성 후처리 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 에틸 아세테이트 총을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 유기총을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(1:1.2)를 사용하는 중성 알루미나 상에서 정제하여 (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,3a-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로피온산 메틸 에스터(0.4 g, 74.6%)를 고체로서 수득하였다.

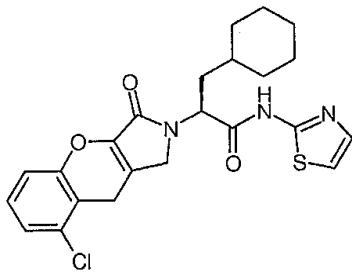
[0251] c) (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,3a-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로피온산 메틸 에스터(1.5 g, 4.0 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(0.22 g, 5.22 mmol)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 테트라하이드로푸란-물(3:1) 혼합물(50 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하고, 잔류물을 2N 염산으로 산성화시키고, 물로 희석하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기총을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로피온산(1.2 g, 83.3%)을 수득하였다.

[0252] 단계 3

[0253] 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로피온산(200 mg, 2.1 mmol), 상업적으로 입수가능한 2-아미노페리딘(60 mg, 0.63 mmol), N-에틸-N-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI·HCl)(112 mg, 0.59 mmol), 및 N-하이드록시 벤조트라이아졸(HOBt)(79 mg, 0.59 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기총을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-페리딘-2-일프로피온아마이드(50 mg, 20.8%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 10.87(s, 1H), 8.28-8.41(m, 1H), 8.00(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70-7.86(m, 1H), 7.20-7.40(m, 2H), 7.03-7.16(m, 2H), 5.09(br. s., 1H), 5.00-5.01(m, 1H), 4.36-4.37(m, 1H), 4.43(d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 4.07(d, $J = 18.6$ Hz, 3H), 3.99-4.15(m, 1H), 3.75(s, 2H), 1.49-1.90(m, 6H), 1.05-1.29(m, 4H), 0.88-1.02(m, 2H).

[0254] 실시예 2

[0255] (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-티아졸-2-일-프로피온아마이드

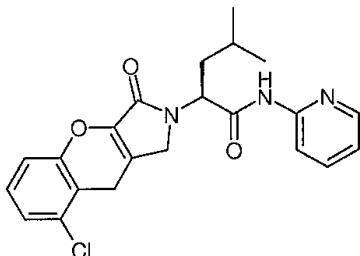


[0256]

[0257] 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로파온산(200 mg, 2.1 mmol)(실시예 1, 단계 3으로부터), 상업적으로 입수가능한 2-아미노티아졸(110 mg, 0.63 mmol), N-에틸-N-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HCl)(112 mg, 0.59 mmol), 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(79 mg, 0.59 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물 혼산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 젤 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-티아졸-2-일-프로파온아마이드(113 mg, 46.3%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 12.56(br. s., 1H), 7.50(d, J = 3.4 Hz, 3H), 7.20-7.36(m, 10H), 7.05-7.15(m, 3H), 5.06(d, J = 5.9 Hz, 3H), 4.40(d, J = 18.6 Hz, 3H), 4.09(d, J = 18.6 Hz, 3H), 3.76(s, 6H), 1.52-1.91(m, 24H), 1.04-1.32(m, 17H), 0.90-1.03(m, 7H), 0.79-0.88(m, 3H).

[0258] 실시예 3

[0259] (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 피리딘-2-일아마이드



[0260]

[0261] 단계 1

[0262] a) 분자체(0.7 g)를 함유하는 메탄올(20 mL) 중의 5-클로로-3-포름일-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(1.5 g, 5.62 mmol)(실시예 1, 단계 1로부터)의 용액에 상업적으로 입수가능한 (S)-2-아미노-4-메틸-펜타노산 메틸 에스터(1.2 g, 5.62 mmol) 및 N,N'-다이이소프로필에틸아민(2 mL, 11.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 이때, 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.706 g, 11.24 mmol) 및 아세트산(0.70 mL, 11.24 mmol)을 반응 혼합물에 동시에 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀리트로 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 중성 알루미나(용리제-에틸 아세테이트:석유 에터 1:19, R_f = 0.7) 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-클로로-3-[(S)-1-메톡시카본일-3-메틸-부틸아미노)-메틸]-2H-크로멘-2-카복실산 메틸 에스터(1.2 g, 54.5%)를 오일로서 수득하였다.

[0263] b) 아세토니트릴(3 mL) 중의 5-클로로-3-[(S)-1-메톡시카본일-3-메틸-부틸아미노)-메틸]-2H-크로멘-2-카복실산 메틸 에스터(1.4 g, 3.53 mmol) 및 N,N'-다이이소프로필에틸 아민(2.44 mL, 14.14 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에서 140°C에서 48시간 동안 가열하였다. 수성 후처리 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 유기층을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 중성 알루미나(용리제-헥산-에틸 아세테이트 1:3, R_f = 0.3) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (S)-2-[(5-클로로-2-포름일-2H-크로멘-3-일메틸)-메틸-아미노]-4-메틸-펜타노산 메틸 에스터(1.02 g, 71.4%)를 고체로서 수득하였다.

[0264] c) (S)-2-[(5-클로로-2-포름일-2H-크로멘-3-일메틸)-메틸-아미노]-4-메틸-펜타노산 메틸 에스터(2.0 g, 5.71

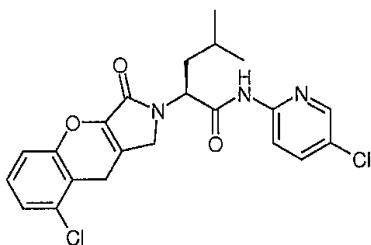
mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(0.312 g, 7.40 mmol)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 테트라하이드로푸란-물(3:1) 혼합물(90 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하고, 잔류물을 2N 염산으로 산성화시키고, 물로 회석하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 (S)-2-[(5-클로로-2-포름일-4H-크로멘-3-일메틸)-메틸-아미노]-4-메틸-펜타노산(1.78 g, 93.6%)을 수득하였다.

[0265] 단계 2

[0266] 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중의 (S)-2-[(5-클로로-2-포름일-4H-크로멘-3-일메틸)-메틸-아미노]-4-메틸-펜타노산(300 mg, 2.1 mmol), 상업적으로 입수가능한 2-아미노페리딘(101 mg, 1.07 mmol), N-에틸-N-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HCl)(190 mg, 0.98 mmol), 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(132 mg, 0.982 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 회석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 퍼리딘-2-일아마이드(970 mg, 26.4%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 10.89(s, 1H), 8.34(d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.01(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21-7.42(m, 2H), 7.02-7.17(m, 2H), 5.07(d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.44(d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.07(d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.75(s, 2H), 1.75-1.90(m, 1H), 1.61-1.74(m, 1H), 1.46(br. s., 1H), 1.24(s, 1H), 0.93(t, J = 5.9 Hz, 6H).

[0267] 실시예 4

[0268] (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(5-클로로-페리딘-2-일)-아마이드

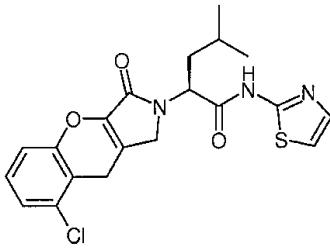


[0269]

[0270] 0°C에서 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로피온산(200 mg, 2.1 mmol)(실시예 3, 단계 1c로부터)의 용액을 옥살일 클로라이드(0.12 mL, 1.07 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25°C로 가온하고, 추가 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, N,N'-다이이소프로필에틸 아민(0.61 mL, 3.57 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 5-클로로-페리딘-2-일아민(137 mg, 1.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 회석하고, 에틸 아세테이트(2x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(5-클로로-페리딘-2-일)-아마이드(145 mg, 36.3%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11.11(s, 1H), 8.40(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21-7.38(m, 2H), 7.09(dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 5.06(dd, J = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 4.42(d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.07(d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.75(s, 2H), 1.77-1.89(m, 1H), 1.61-1.73(m, 1H), 1.46(br. s., 1H), 0.93(t, J = 6.4 Hz, 6H).

[0271] 실시예 5

[0272] (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 티아졸-2-일아마이드

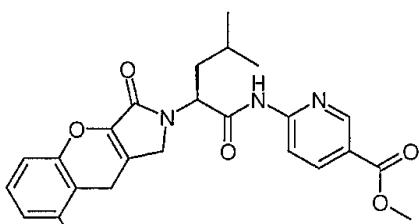


[0273]

[0274] 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중의 (S)-2-[(5-클로로-2-포름일-4H-크로멘-3-일메틸)-메틸-아미노]-4-메틸-펜타노산(300 mg, 2.1 mmol)(실시예 3, 단계 1c), 상업적으로 입수가능한 2-아미노티아졸(109 mg, 1.07 mmol), N-에틸-N-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HC1)(190 mg, 0.98 mmol), 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(132 mg, 0.982 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 젤 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 티아졸-2-일-아마이드(200 mg, 53%)를 연황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12.58(br. s., 1H), 7.50(d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.19-7.36(m, 3H), 7.09(dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 5.05(dd, J = 10.8, 4.9 Hz, 1H), 4.40(d, J = 19.1 Hz, 1H), 4.09(d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.76(br. s., 2H), 1.78-1.92(m, 1H), 1.63-1.76(m, 1H), 1.46(br. s., 1H), 0.93(t, J = 7.1 Hz, 6H).

[0275] 실시예 6

[0276] 6-[(S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산 메틸 에스터

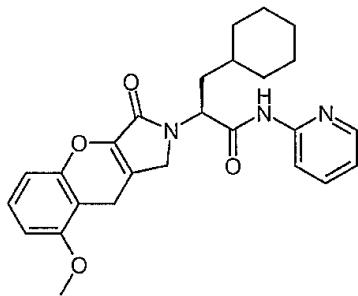


[0277]

[0278] 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중의 (S)-2-[(5-클로로-2-포름일-4H-크로멘-3-일메틸)-메틸-아미노]-4-메틸-펜타노산(300 mg, 2.1 mmol)(실시예 3, 단계 1), 상업적으로 입수가능한 6-아미노-니코틴산 메틸 에스터(163 mg, 1.07 mmol), N-에틸-N-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HC1)(190 mg, 0.98 mmol), 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(132 mg, 0.982 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 젤 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6-[(S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산 메틸 에스터(143 mg, 3%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11.36(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.29(dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.15(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.39(m, 2H), 7.09(dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 5.09(dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 4.43(d, J = 19.1 Hz, 1H), 4.08(d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.75(s, 2H), 1.78-1.92(m, 1H), 1.63-1.76(m, 1H), 1.47(br. s., 1H), 0.93(t, J = 5.9 Hz, 6H).

[0279] 실시예 7

[0280] (S)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-N-파리딘-2-일-프로파온아마이드



[0281]

[0282] 단계 1

[0283] 25°C에서 (E)-4-옥소-부트-2-에노산 에틸 에스터(7.63 mL, 63.09 mmol), 2-니트로 벤조산(1.77 g, 10.52 mmol), 및 피롤리딘(0.87 mL, 10.52 mmol)을 다이메틸설폐사이드(50 mL) 중의 상업적으로 입수가능한 2-하이드록시-6-메톡시-벤즈알데하이드(8.0 g, 52.58 mmol)의 용액에 동시에 첨가하고, 용액을 25°C에서 78시간 동안 교반하였다. 반응물을 물을 첨가함으로써 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 합친 유기물을 포화 염수 용액으로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 헹구고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 용리제로서 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 5-메톡시-3-포름일-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터를 고체(1.80 g, 51.9%)로서 수득하였다.

[0284] 단계 2

[0285] a) 분자체(0.7 g)를 함유하는 메탄올(20 mL) 중의 5-메톡시-3-포름일-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(1.3 g, 4.96 mmol)의 용액에 상업적으로 입수가능한 (S)-2-아미노-3-사이클로헥실-프로파온산 메틸 에스터(1.2 g, 5.45 mmol) 및 N,N'-다이이소프로필에틸아민(1.71 mL, 9.91 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 이때, 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.62 g, 9.91 mmol) 및 아세트산(0.47 mL, 7.49 mmol)을 반응 혼합물에 동시에 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀리트로 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 중성 알루미나 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(용리제-에틸 아세테이트:석유 에터 1:19, $R_f = 0.6$)로 정제하여 5-메톡시-3-[(S)-2-사이클로헥실-1-메톡시카본일-에틸아미노)-메틸]-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(1.0 g, 45.5%)를 오일로서 수득하였다.

[0286] b) 아세토니트릴(2 mL) 중의 5-메톡시-3-[(S)-2-사이클로헥실-1-메톡시카본일-에틸아미노)-메틸]-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(1.0 g, 2.32 mmol) and N,N'-다이이소프로필에틸 아민(1.60 mL, 9.27 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에 140°C에서 48시간 동안 가열하였다. 수성 후처리 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 유기층을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트를 사용하는 중성 알루미나 상에서 정제하여 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,3a-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로파온산 메틸 에스터(0.25 g, 87.3%)를 고체로서 수득하였다.

[0287] c) (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,3a-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로파온산 메틸 에스터(1.2 g, 3.13 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(0.17 g, 4.04 mmol)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 테트라하이드로푸란-물(3:1) 혼합물(20 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하고, 잔류물을 2N 염산으로 산성화시키고, 물로 희석하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로파온산(1.1 g, 95.7%)을 수득하였다.

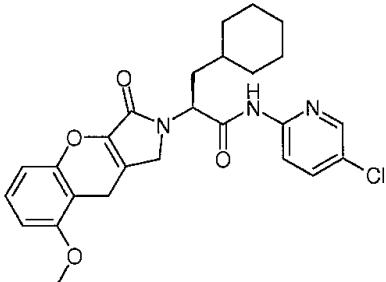
[0288] 단계 3

[0289] 0°C에서 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로파온산(200 mg, 0.64 mmol)의 용액을 옥살일 클로라이드(0.07 mL, 0.64 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25°C로 가온하고, 추가 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, N,N'-다이이소프로필에틸 아민(0.34 mL, 1.92 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 2-아미노-피리딘(68 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(2x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다.

생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-N-페리딘-2-일-프로피온아마이드(42 mg, 17.4%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 10.85(s, 1H), 8.33(d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22(t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12(t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.77(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68(d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.08(br. s., 1H), 4.39(d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.03(d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.55(s, 2H), 1.49-1.88(m, 7H), 0.85-1.32(m, 6H).

[0290] 실시예 8

[0291] (S)-N-(5-클로로-페리딘-2-일)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로피온아마이드

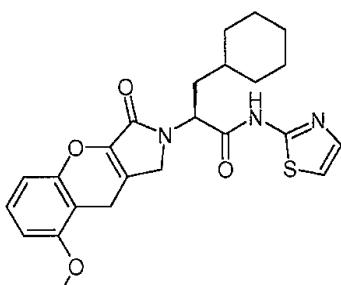


[0292]

[0293] 0°C에서 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로피온산(200 mg, 0.64 mmol)(실시예 7, 단계 2c로부터)의 용액을 옥살일 클로라이드(0.07 mL, 0.64 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25°C로 가온하고, 추가 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, N,N'-다이이소프로필에틸 아민(0.34 mL, 1.92 mmol) 및 상업적으로 입수 가능한 5-클로로-페리딘-2-일아민(83 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(2x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-N-(5-클로로-페리딘-2-일)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로피온아마이드(68 mg, 26.3%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 11.07(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.04(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22(t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68(d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.07(d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.37(d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.03(d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.55(s, 2H), 1.48-2.00(m, 7H), 0.85-1.32(m, 6H).

[0294] 실시예 9

[0295] (S)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아마이드



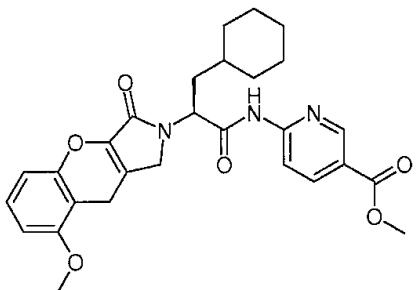
[0296]

[0297] 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로피온산(200 mg, 0.54 mmol)(실시예 7, 단계 2c), 상업적으로 입수 가능한 2-아미노-티아졸(66 mg, 0.64 mmol), N-에틸-N-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HCl)(113 mg, 0.59 mmol), 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(80 mg, 0.59 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에

서 견조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-N-티아졸-2-일-프로파온아마이드(68 mg, 27.9%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 12.56(br. s., 1H), 7.49(d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.11-7.31(m, 2H), 6.77(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68(d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.05(d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.36(d, J = 19.1 Hz, 1H), 4.05(d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.55(br. s., 2H), 1.47-1.89(m, 7H), 0.78-1.29(m, 6H).

[0298] 실시예 10

[0299] 6-[(S)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로파온일아미노]-니코틴산 메틸 에스터

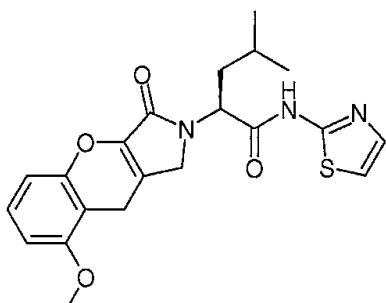


[0300]

[0301] 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로파온산(200 mg, 0.54 mmol)(실시예 7, 단계 2c), 상업적으로 입수 가능한 6-아미노-니코틴산 메틸 에스터(98 mg, 0.64 mmol), N-에틸-N-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI·HCl)(113 mg, 0.59 mmol), 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(80 mg, 0.59 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수나트륨 설페이트 상에서 견조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 6-[(S)-3-사이클로헥실-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로파온일아미노]-니코틴산 메틸 에스터(50 mg, 18.4%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 11.32(br. s., 1H), 8.87(br. s., 1H), 8.28(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22(t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68(d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.10(br. s., 1H), 4.38(d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.04(d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.84(d, J = 15.7 Hz, 6H), 3.55(br. s., 2H), 1.48-1.89(m, 7H), 0.85-1.29(m, 6H).

[0302] 실시예 11

[0303] (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 티아졸-2-일아마이드



[0304]

[0305] 단계 1

[0306] a) 분자체(0.7 g)를 함유하는 메탄올(20 mL) 중의 5-메톡시-3-포름일-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(실시예 7, 단계 1)(1.0 g, 3.81 mmol)의 용액에 상업적으로 입수 가능한 (S)-2-아미노-4-메틸-펜타노산 메틸 에스터(0.77 g, 6.86 mmol) 및 N,N'-다이이소프로필에틸아민(0.99 mL, 7.63 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 이때, 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.48 g, 7.63 mmol) 및 아세트산(0.8 mL,

13.72 mmol)을 반응 혼합물에 동시에 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀리트로 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 중성 알루미나 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(용리제-에틸 아세테이트:석유 에터 1:9, $R_f = 0.45$)로 정제하여 5-메톡시-3-[(S)-1-메톡시카본일-3-메틸-부틸아미노)-메틸]-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(0.45 g, 43.3%)를 오일로서 수득하였다.

[0307] b) 아세토니트릴(2 mL) 중의 5-메톡시-3-[(S)-1-메톡시카본일-3-메틸-부틸아미노)-메틸]-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(0.45 g, 1.14 mmol) 및 *N,N'*-다이이소프로필에틸 아민(0.8 mL, 4.50 mmol)의 용액을 밀봉된 투브에 140°C에서 48시간 동안 가열하였다. 수성 후처리 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 에틸 아세테이트 총을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 유기층을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트를 사용하여 중성 알루미나 상에서 정제하여 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,3a-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 메틸 에스터(0.25 g, 62.9%)를 고체로서 수득하였다.

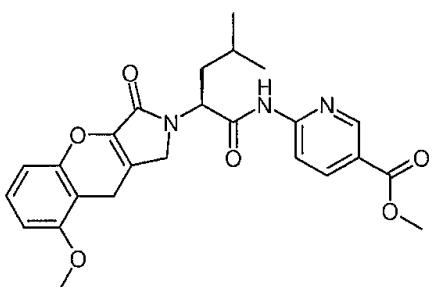
[0308] a) (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,3a-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 메틸 에스터(0.75 g, 2.17 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(0.12 g, 2.82 mmol)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 테트라하이드로푸란-물(3:1) 혼합물(30 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하고, 잔류물을 2N 염산으로 산성화시키고, 물로 희석하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(0.52 g, 72.3%)을 수득하였다.

[0309] 단계 2

[0310] 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(100 mg, 0.30 mmol), 상업적으로 입수가능한 2-아미노-티아졸(37 mg, 0.36 mmol), *N*-에틸-*N*-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HC1)(66 mg, 0.33 mmol), 및 *N*-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(44 mg, 0.33 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 젤 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 티아졸-2-일아마이드(34 mg, 27.2%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 12.58(br. s., 1H), 7.50(d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.12-7.34(m, 2H), 6.76(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.68(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.04(d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.36(d, $J = 19.1$ Hz, 1H), 4.05(d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.55(br. s., 2H), 1.83(d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.68(br. s., 1H), 1.45(br. s., 1H), 0.93(t, $J = 7.3$ Hz, 6H).

[0311] 실시예 12

[0312] 6-[(S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산 메틸 에스터



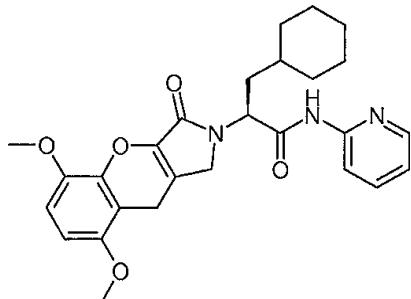
[0313]

[0314] 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(실시예 11, 단계 1c)(100 mg, 0.30 mmol), 상업적으로 입수가능한 6-아미노-니코틴산 메틸 에스터(55 mg, 0.36 mmol), *N*-에틸-*N*-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HC1)(66 mg, 0.33 mmol), 및 *N*-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(44 mg, 0.33 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하

였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 티아졸-2-일아마이드(18 mg, 12.8%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 11.36(br. s., 1H), 8.87(br. s., 1H), 8.06-8.41(m, 2H), 7.22(br. s., 1H), 6.61-6.89(m, 1H), 7.21(m, 1H), 5.08(br. s., 1H), 4.39(d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.04(d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.84(d, J = 16.6 Hz, 6H), 3.54(br. s., 2H), 1.84(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.23(br. s., 1H), 0.93(br. s., 6H).

[0315] 실시예 13

[0316] (S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아마이드



[0317]

[0318] 단계 1

[0319] 25°C에서 (E)-4-옥소-부트-2-에노산 에틸 에스터(7.30 mL, 60.37 mmol), 2-니트로 벤조산(1.852 g, 10.98 mmol), 및 피리딘(0.91 mL, 10.98 mmol)을 다이메틸설폐사이드(50 mL) 중의 상업적으로 입수가능한 2-하이드록시-3,6-다이메톡시-벤즈알데히드(10.0 g, 54.89 mmol)의 용액에 동시에 첨가하고, 용액을 25°C에서 78시간 동안 교반하였다. 반응물을 물을 첨가함으로써 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 합친 유기물을 포화 염수 용액으로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 행구고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 용리제로서 에틸 아세테이트-헥산(1:1.2)을 사용하는 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 3-포름일-5,8-다이메톡시-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(3.5 g, 62.3%)를 수득하였다.

[0320] 단계 2

[0321] a) 분자체(0.7 g)를 함유하는 메탄올(40 mL) 중의 3-포름일-5,8-다이메톡시-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(2.0 g, 6.48 mmol)의 용액에 상업적으로 입수가능한 (S)-2-아미노-3-사이클로헥실-프로피온산 메틸 에스터(1.51 g, 6.84 mmol) 및 N,N'-다이이소프로필에틸아민(1.76 mL, 13.68 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 이때, 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.86 g, 13.68 mmol) 및 아세트산(0.78 mL, 13.68 mmol)을 반응 혼합물에 동시에 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀리트로 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 중성 알루미나 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(용리제-에틸 아세테이트:석유 에터 1:19, R_f = 0.6)로 정제하여 3-[(S)-2-사이클로헥실-1-메톡시카본일-에틸아미노)-메틸]-5,8-다이메톡시-2H-크로멘-2-카복실산 메틸 에스터(1.2 g, 37.5%)를 오일로서 수득하였다.

[0322] b) 아세토니트릴(3 mL) 중의 3-[(S)-2-사이클로헥실-1-메톡시카본일-에틸아미노)-메틸]-5,8-다이메톡시-2H-크로멘-2-카복실산 메틸 에스터(1.2 g, 4.10 mmol) 및 N,N'-다이이소프로필에틸 아민(2.83 mL, 16.42 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에 140°C에서 48시간 동안 가열하였다. 수성 후처리 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 유기 층을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(1:1.2)를 사용하는 중성 알루미나 상에서 정제하여 (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,3a-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 메틸 에스터(0.6 g, 55.5%)를 고체로서 수득하였다.

[0323] c) (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,3a-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸 펜타노산 메틸 에스

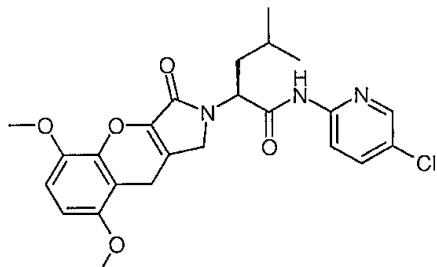
터(0.58 g, 1.39 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(0.64 g, 5.22 mmol)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 테트라하이드로푸란-물(3:1) 혼합물(25 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하고, 잔류물을 2N 염산으로 산성화시키고, 물로 희석하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 (S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로파온산(0.4 g, 71.4%)을 수득하였다.

[0324] 단계 3

[0325] 테트라하이드로푸란(5 mL) 중의 (S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로파온산(100 mg, 0.24 mmol)의 용액을 N-메틸모폴린(70 mg, 0.56 mmol), 2-(1H-7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)(212 mg, 0.56 mmol) 및 상업적으로 입수 가능한 2-아미노파리딘(25 mg, 0.26 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 밀봉된 투브에서 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 젤 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-N-파리딘-2-일-프로파온아마이드(19 mg, 17.8%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 10.83(br. s., 1H), 8.34(br. s., 1H), 8.00(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77(br. s., 1H), 7.12(br. s., 1H), 6.92(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.09(br. s., 1H), 4.39(d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.02(d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.76(s, 6H), 3.55(br. s., 2H), 1.50-1.89(m, 7H), 0.87-1.28(m, 6H).

[0326] 실시예 14

[0327] (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(5-클로로-파리딘-2-일)-아마이드



[0328]

[0329] 단계 1

[0330] 분자체(0.7 g)를 함유하는 메탄올(40 mL) 중의 3-포름일-5,8-다이메톡시-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(5.0 g, 17.11 mmol)(실시예 13, 단계 1)의 용액에 상업적으로 입수 가능한 (S)-2-아미노-4-메틸-펜타노산 메틸 에스터(3.1 g, 17.11 mmol) 및 N,N'-다이이소프로필에틸아민(4.42 mL, 34.21 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 이때, 나트륨 시아노보로하이드라이드(2.15 g, 34.21 mmol) 및 아세트산(1.95 mL, 34.21 mmol)을 반응 혼합물에 동시에 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀리트로 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 중성 알루미나 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(용리제-에틸 아세테이트:석유 에터 1:19, R_f = 0.6)로 정제하여 5,8-다이메톡시-3-[(S)-1-메톡시카본일-3-메틸-부틸아미노)-메틸]-2H-크로멘-2-카복실산 메틸 에스터(2.90 g, 39.2%)를 오일로서 수득하였다.

[0331]

b) 아세토니트릴(4 mL) 중의 5,8-다이메톡시-3-[(S)-1-메톡시카본일-3-메틸-부틸아미노)-메틸]-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(3.0 g, 7.12 mmol) 및 N,N'-다이이소프로필에틸 아민(5.1 mL, 28.5 mmol)의 용액을 밀봉된 투브에서 140°C에 48시간 동안 가열하였다. 수성 후처리 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 유기층을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(1:1.2)를 사용하는 중성 알루미나 상에서 정제하여 (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 메틸 에

스터(1.4 g, 53.8%)를 고체로서 수득하였다.

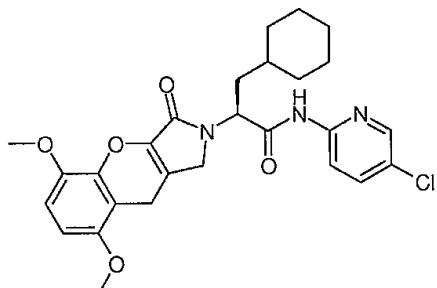
[0332] c) (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 메틸 에스터(1.4 g, 1.39 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(0.18 g, 4.26 mmol)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 테트라하이드로푸란-물(3:1) 혼합물(30 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하고, 잔류물을 2N 염산으로 산성화시키고, 물로 희석하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(1.23 g, 89.5%)을 수득하였다.

[0333] 단계 2

[0334] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(100 mg, 0.24 mmol)의 용액을 N-메틸모폴린(760 mg, 0.69 mmol), 2-(1H-7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 혼합물(263 mg, 0.69 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 2-아미노-5-클로로파리딘(42 mg, 0.33 mmol)으로 처리하였다. 밀봉된 투브에서 가열된 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 젤 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(5-클로로-파리딘-2-일)-아마이드(21 mg, 16.2%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11.09(br. s., 1H), 8.40(br. s., 1H), 8.05(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05(br. s., 1H), 4.38(d, J = 19.1 Hz, 1H), 4.03(d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.76(s, 6H), 3.55(br. s., 2H), 1.82(br. s., 1H), 1.67(br. s., 1H), 1.45(br. s., 1H), 0.93(t, J = 6.1 Hz, 6H).

[0335] 실시예 15

[0336] (S)-N-(5-클로로-파리딘-2-일)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온아마이드

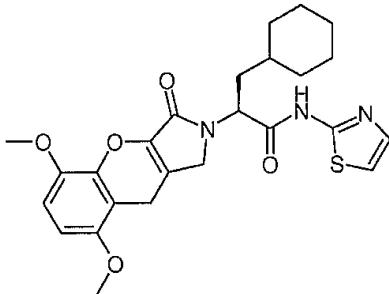


[0337]

[0338] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(실시예 13, 단계 2c)(100 mg, 0.24 mmol)의 용액을 N-메틸모폴린(100 mg, 0.74 mmol), 2-(1H-7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 혼합물(284 mg, 0.74 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 2-아미노-5-클로로파리딘(38 mg, 0.29 mmol)으로 처리하였다. 밀봉된 투브에서 가열된 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 젤 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 ((S)-N-(5-클로로-파리딘-2-일)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온아마이드(31 mg, 24.4%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11.05(br. s., 1H), 8.39(br. s., 1H), 8.04(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08(d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.37(d, J = 19.1 Hz, 1H), 4.02(d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.76(s, 6H), 3.55(br. s., 2H), 1.53-1.85(m, 7H), 0.75-1.29(m, 6H).

[0339] 실시예 16

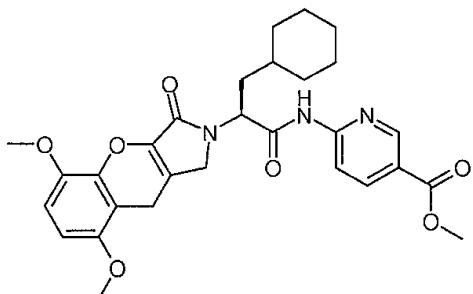
[0340] (S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-N-티아졸-2-일-프로파온아마이드



[0341]

[0342] 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(실시예 13, 단계 2c)(100 mg, 0.21 mmol), 상업적으로 입수 가능한 2-아미노티아졸(30 mg, 0.30 mmol), N-에틸-N-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HC1)(52 mg, 0.27 mmol), 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(37 mg, 0.27 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 젤 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-N-티아졸-2-일-프로파온아마이드(68 mg, 56.6%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12.55(br. s., 1H), 7.50(d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.25(br. s., 1H), 6.92(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.06(d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35(d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.04(d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.76(s, 6H), 3.56(br. s., 2H), 1.45-1.91(m, 7H), 0.76-1.30(m, 6H).[0343] 실시예 17

[0344] 6-[(S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온일아미노]-니코틴산 메틸 에스터

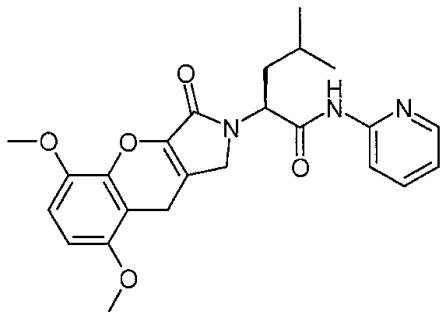


[0345]

[0346] 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(실시예 13, 단계 2c)(100 mg, 0.21 mmol), 상업적으로 입수 가능한 6-아미노니코틴산 메틸 에스터(45 mg, 0.30 mmol), N-에틸-N-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HC1)(52 mg, 0.27 mmol), 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(37 mg, 0.27 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 젤 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6-[(S)-3-사이클로헥실-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온일아미노]-니코틴산 메틸 에스터(41 mg, 30.8%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11.31(s, 1H), 8.87(br. s., 1H), 8.28(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67(d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.10(d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.38(d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.03(d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.76(s, 6H), 3.55(br. s., 2H), 1.41-1.90(m, 7H), 0.78-1.31(m, 6H).

[0347] 실시예 18

[0348] (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 피리딘-2-일아마이드



[0349]

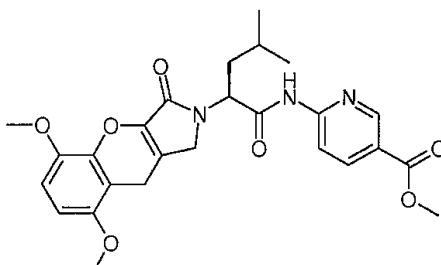
[0350] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의

(S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(실시예 13, 단계 2c)(100 mg, 0.24 mmol)의 용액을 N-메틸모폴린(760 g, 0.69 mmol), 2-(1H-7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)(263 mg, 0.69 mmol) 및 상업적으로 입수 가능한 2-아미노피리딘(32 mg, 0.33 mmol)으로 처리하였다. 밀봉된 투브에서 가열된 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 혼산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(5-클로로-피리딘-2-일)-아마이드(40 mg, 33.1%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR(DMSO-d₆) δ : 10.78-10.92(m, 1H), 8.34(br. s., 1H), 8.00(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.77(br. s., 1H), 7.12(br. s., 1H), 6.91(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08(br. s., 1H), 4.39(d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.02(d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.76(br. s., 6H), 3.55(br. s., 2H), 1.82(br. s., 1H), 1.61-1.74(m, 1H), 1.46(br. s., 1H), 0.86-1.01(m, 6H).

[0351] 실시예 19

[0352] 6-[(S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산 메틸 에스터



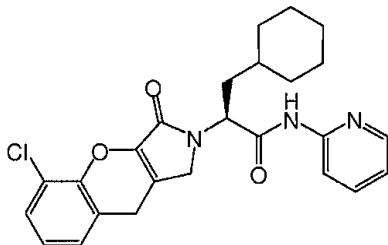
[0353]

[0354] 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(실시예 13, 단계 2c)(200 mg, 0.55 mmol), 상업적으로 입수 가능한 6-아미노니코틴산 메틸 에스터(116 mg, 0.66 mmol), N-에틸-N-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI·HCl)(116 mg, 0.60 mmol), 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBT)(82 mg, 0.60 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 혼산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피 상에서 정제하여 6-[(S)-2-(5,8-다이메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산 메틸 에스터(41 mg, 30.8%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ : 11.35(s, 1H), 8.88(br. s., 1H), 8.28(d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.15(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.09(d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.41(s, 1H), 4.36(br. s., 1H), 4.04(d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.76(s, 6H), 3.55(br. s., 2H), 1.76-1.94(m,

1H), 1.61-1.74(m, 1H), 1.46(br. s., 1H), 0.93(t, J = 5.9 Hz, 6H).

[0355] **실시예 20**

[0356] (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이클로헥실-N-피리딘-2-일-프로피온아마이드



[0357]

[0358] 단계 1

[0359] 25°C에서 (E)-4-옥소-부트-2-에노산 에틸 에스터(2.7 mL, 22.99 mmol), 2-니트로 벤조산(0.648 g, 3.83 mmol), 및 피롤리딘(0.31 mL, 3.83 mmol)을 다이메틸설폐아이드(20 mL) 중의 상업적으로 입수가능한 3-클로로-2-하이드록시-벤즈알데히드(5.0 g, 19.16 mmol)의 용액에 동시에 첨가하고, 용액을 25°C에서 78시간 동안 교반하였다. 반응물을 물을 첨가함으로써 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 합친 유기물을 포화 염수 용액으로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 행구고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 용리제로서 에틸 아세테이트-헥산(1:1.2)을 사용하는 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 5-클로로-3-포름일-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터를 고체(2.10 g, 50.1%)로서 수득하였다.

[0360] 단계 2

[0361] a) 분자체(0.7 g)를 함유하는 메탄올(20 mL) 중의 5-클로로-3-포름일-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(1.0 g, 3.74 mmol)의 용액에 상업적으로 입수가능한 (S)-2-아미노-3-사이클로헥실-프로피온산 메틸 에스터(0.83 g, 3.74 mmol) 및 N,N'-다이이소프로필에틸아민(1.30 mL, 7.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 이때, 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.47 g, 7.49 mmol) 및 아세트산(0.47 mL, 7.49 mmol)을 반응 혼합물에 동시에 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀리트로 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 중성 알루미나 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(용리제-에틸 아세테이트:석유 에터 1:19, R_f = 0.6)로 정제하여 5-클로로-3-[(S)-2-사이클로헥실-1-메톡시카본일-에틸아미노)-메틸]-4H-크로멘-2 카복실산 메틸 에스터(0.75 g, 46.6%)를 오일로서 수득하였다.

[0362] b) 아세토니트릴(2 mL) 중의 5-클로로-3-[(S)-2-사이클로헥실-1-메톡시카본일-에틸아미노)-메틸]-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(0.55 g, 1.26 mmol) 및 N,N'-다이이소프로필에틸 아민(0.87 mL, 5.05 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에서 140°C에서 48시간 동안 가열하였다. 수성 후처리 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 유기층을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(1:1.2)를 사용하는 중성 알루미나 상에서 정제하여 (S)-2-(8-클로로-3-옥소-3,3a-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로피온산 메틸 에스터(0.24 g, 48.8%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0363] c) (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,3a-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로피온산 메틸 에스터(1.5 g, 4.0 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(0.22 g, 5.22 mmol)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 테트라하이드로푸란-물(3:1) 혼합물(50 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하고, 잔류물을 2N-염산으로 산성화시키고, 물로 회석하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로피온산(1.2 g, 83.3%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

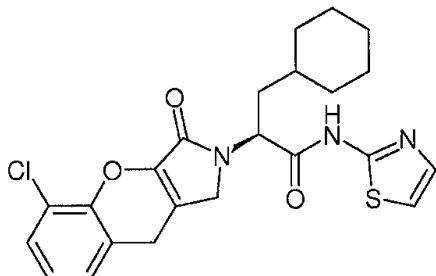
[0364] 단계 3

[0365] 메틸렌 클로라이드(5 mL) 중의 (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이

클로헥실-프로피온산(100 mg, 0.27 mmol), 상업적으로 입수가능한 2-아미노파리딘(30 mg, 0.31 mmol), *N*-에틸-*N*-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HCl)(40 mg, 0.29 mmol), 및 *N*-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(56 mg, 0.29 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-*N*-파리딘-2-일프로피온아마이드(36 mg, 30%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 10.86(br. s., 1H), 8.34(d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05-7.16(m, 2H), 5.10(d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43(d, J = 19.1 Hz, 1H), 4.06(d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.83(br. s., 2H), 1.51-1.87(m, 7H), 0.75-1.30(m, 6H).

[0366] 실시예 21

[0367] (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-*N*-티아졸-2-일-프로피온아마이드

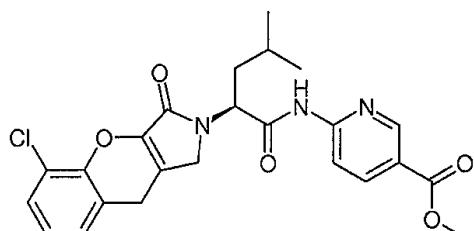


[0368]

[0369] 메틸렌 클로라이드(5 mL) 중의 (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로피온산(100 mg, 0.27 mmol)(실시예 20, 단계 2c), 상업적으로 입수가능한 2-아미노티아졸(32 mg, 0.32 mmol), *N*-에틸-*N*-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HCl)(40 mg, 0.29 mmol), 및 *N*-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(56 mg, 0.29 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-3-사이클로헥실-*N*-티아졸-2-일-프로피온아마이드(104 mg, 85.2%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 12.55(s, 1H), 7.50(d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.40(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.07-7.17(m, 1H), 5.07(dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 4.39(d, J = 19.1 Hz, 1H), 4.08(d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.84(br. s., 2H), 1.52-1.90(m, 7H), 0.76-1.29(m, 6H).

[0370] 실시예 22

[0371] 6-[(S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노]-니코틴산 메틸 에스터



[0372]

[0373] 단계 1

[0374] a) 분자체(0.7 g)를 함유하는 메탄올(20 mL) 중의 5-클로로-3-포름일-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(1.0 g, 3.74 mmol)(실시예 20, 단계 1)의 용액에 상업적으로 입수가능한 (S)-2-아미노-4-메틸-펜타노산 메틸 에스터(0.68 g, 3.74 mmol) 및 *N,N'*-다이이소프로필에틸아민(1.30 mL, 7.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서

10시간 동안 교반하였다. 이때, 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.47 g, 7.49 mmol) 및 아세트산(0.43 mL, 7.20 mmol)을 반응 혼합물에 동시에 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀리트로 정제하고, 메탄올로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 중성 알루미나 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(용리제-에틸 아세테이트:석유 에터 1:9, $R_f = 0.6$)로 정제하여 5-클로로-3-[(S)-1-메톡시카본일-3-메틸-부틸아미노)-메틸]-4H-크로멘-2 카복실산 메틸 에스터(0.46 g, 31%)를 오일로서 수득하였다.

[0375] b) 아세토니트릴(2 mL) 중의 5-클로로-3-[(S)-1-메톡시카본일-3-메틸-부틸아미노)-메틸]-4H-크로멘-2 카복실산 메틸 에스터(0.45 g, 1.13 mmol) 및 *N,N'*-다이이소프로필에틸 아민(0.78 mL, 5.05 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에서 140°C에서 48시간 동안 가열하였다. 수성 후처리 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 유기층을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(1:1.2)를 사용하는 중성 알루미나 상에서 정제하여 (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 메틸 에스터(0.225 g, 56.8%)를 적색 검으로서 수득하였다.

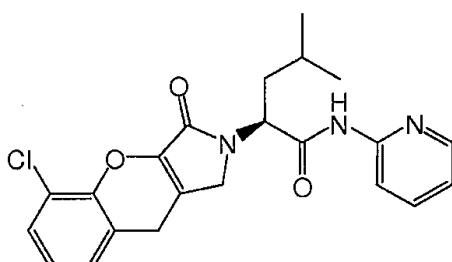
[0376] c) (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 메틸 에스터(2 g, 5.71 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(0.312 g, 7.40 mmol)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 테트라하이드로푸란-물(3:1) 혼합물(50 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하고, 잔류물을 2N 염산으로 산성화시키고, 물로 회석하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(1.73 g, 93.6%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0377] 단계 2

[0378] 메틸렌 클로라이드(5 mL) 중의 (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(100 mg, 0.27 mmol), 상업적으로 입수 가능한 6-아미노니코틴산 메틸에스터(109 mg, 0.71 mmol), *N*-에틸-*N*-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HC1)(125 mg, 0.66 mmol), 및 *N*-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(88 mg, 0.66 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 회석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 젤 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 6-[(S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노일-아미노]-니코틴산 메틸 에스터(42 mg, 15%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 11.35(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.29(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.15(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23(d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.08-7.16(m, 1H), 5.10(d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.42(d, $J = 19.1$ Hz, 1H), 4.07(d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.83(br. s., 2H), 1.76-2.02(m, 1H), 1.69(t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.48(br. s., 1H), 0.87-0.99(m, 6H).

[0379] 실시예 23

[0380] (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 피리딘-2-일아마이드



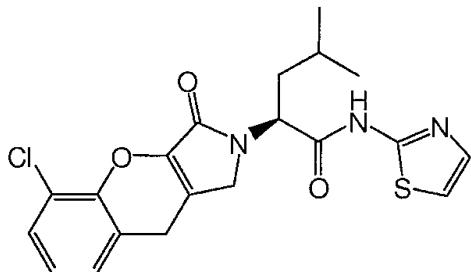
[0381]

[0382] 메틸렌 클로라이드(1 mL) 중의 (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(100 mg, 0.27 mmol)(실시예 22, 단계 1c), 상업적으로 입수 가능한 2-아미노피리딘(33 mg, 0.36 mmol), *N*-에틸-*N*-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI. HC1)(63 mg, 0.32 mmol), 및 *N*-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(44 mg, 0.32 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합

물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 피리딘-2-일아마이드(55 mg, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 10.88(s, 1H), 8.34(d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.01(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13(d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.08(d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43(d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.06(d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.82(br. s., 2H), 1.78-1.94(m, 1H), 1.61-1.74(m, 1H), 1.47(br. s., 1H), 0.94(t, J = 4.9 Hz, 6H).

[0383] 실시예 24

[0384] (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 티아졸-2-일아마이드

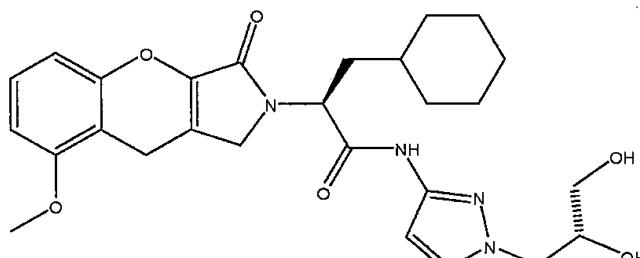


[0385]

[0386] 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중의 (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노산(130 mg, 0.35 mmol)(실시예 22, 단계 1c), 상업적으로 입수 가능한 2-아미노티아졸(47 mg, 0.36 mmol), N-에틸-N-다이메틸아미노프로필 카보다이이미드 하이드로클로로라이드(EDCI. HC1)(82 mg, 0.43 mmol), 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(57 mg, 0.43 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-2-(5-클로로-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-4-메틸-펜타노산 티아졸-2-일아마이드(145 mg, 58.2%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 12.57(s, 1H), 7.50(d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.40(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.29(m, 2H), 7.08-7.16(m, 1H), 5.05(dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 4.39(d, J = 19.1 Hz, 1H), 4.09(d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.75-3.91(m, 2H), 1.80-1.93(m, 1H), 1.62-1.75(m, 1H), 1.46(br. s., 1H), 0.94(t, J = 6.6 Hz, 6H).

[0387] 실시예 25

[0388] (S)-3-사이클로헥실-N-[1-((R)-2,3-다이하이드록시-프로필)-1H-피라졸-3-일]-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-프로피온아마이드



[0389]

[0390] 단계 1

[0391] 테트라하이드로푸란(5 mL) 중의 (S)-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]피롤-2-일)-3-사이클로헥실-프로피온산(실시예 7, 단계 2)(150 mg, 0.40 mmol)의 용액을 상업적으로 입수 가능한 N-메틸모풀린(0.11 mL, 1.01 mmol), 2-(1H-7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)(384 mg, 1.01 mmol) 및 1-((R)-2,3-다이에톡시-프로필)-1H-피라졸-3-일아민(96 mg, 0.48 mmol)(WO2009127546에 기재된 방법에 따라 제조됨)으로 처리하였다. 밀봉된 투브에서 가열된 혼합물을 90°C에

서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-3-사이클로헥실-N-[1-((R)-2,2-다이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일메틸)-1H-파라졸-3-일]-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온아마이드(145 mg, 65.3%)를 백색 고체로서 수득하였다.

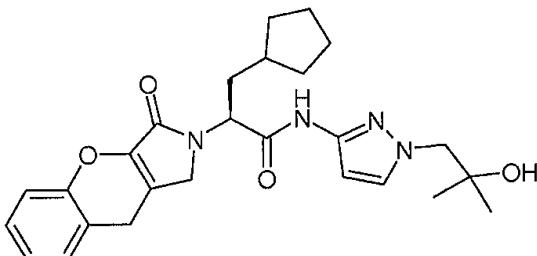
[0392] 단계 2

[0393] 테트라하이드로푸란(5 mL) 중의 (S)-3-사이클로헥실-N-[1-((R)-2,2-다이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일메틸)-1H-파라졸-3-일]-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온아마이드(140 mg, 0.25 mmol)의 용액을 2N HCl(2.05 mL, 0.31 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 23°C에서 4시간 동안 교반하였다. 수성 후처리 후, 반응 혼합물을 헥산-에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 상에서 정제하여 (S)-3-사이클로헥실-N-[1-((R)-2,3-다이하이드록시-프로필)-1H-파라졸-3-일]-2-(8-메톡시-3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온아마이드(68.1 mg, 52.7%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 10.80(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.22(t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 4.93(d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.70(br. s., 1H), 4.37(d, J = 19.1 Hz, 1H), 4.09(dd, J = 13.4, 4.2 Hz, 1H), 3.99(d, J = 19.1 Hz, 2H), 3.88(d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.83-3.86(m, 1H), 3.76(br. s., 2H), 3.53(s, 3H), 1.50-1.83(m, 7H), 0.81-1.31(m, 6H).

[0394] 실시예 26

[0395] (S)-3-사이클로펜틸-N-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-파라졸-3-일]-2-

[0396] (3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]파롤-2-일)-프로파온아마이드



[0397]

[0398] 단계 1

[0399] 톨루엔(40 mL) 중의 상업적으로 입수가능한 (S)-(-)-다이페닐-2-파롤리딘메탄올(0.83 g, 3.28 mmol)의 교반된 혼합물에 2-니트로벤조산(0.55 g, 3.28 mmol), 상업적으로 입수가능한 2-하이드록시벤즈알데히드(2.00 g, 16.38 mmol) 및 (E)-4-옥소-부트-2-에노산 에틸 에스터(2.51 g, 19.65 mmol)를 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응을 완료하자, 톨루엔을 진공 증류시켜 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 포화 나트륨 바이카보네이트 용액 및 포화 나트륨 클로라이드 용액으로 세척하였다. 이어서, 유기 분획을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰다. 수득된 조절 생성물을 ISCO 플래쉬 크로마토그래피(텔레딘 이스코 레디셉(Teledyne Isco RediSep) 플래쉬 컬럼 40g;(0 내지 100%의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3-포름일-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터를 1.09 g의 황색 오일(29% 수율)(참조 문헌: Chem. Eur. Journal; 2007, 13, pg 574)로서 수득하였다.

[0400] 단계 2

[0401] 질소 분위기 하에 THF(10 mL) 중의 3-포름일-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(1.86 g, 8.02 mmol)의 냉장 혼합물에 상업적으로 입수가능한 BH₃-THF 용액(8.0 mL의 1M 용액, 8.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되자마자, 혼합물을 1N HCl 용액을 천천히 첨가함으로써 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트의 3 분획으로 추출하였다. 합친 유기 분획을 포화 나트륨 클로라이드 용액으로 세척한 후, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰다. 조절 생성물을 수득하고, 3-하이드록시메틸-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터를 1.73 g(92% 수율)의 황색 오일로서 수득하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0402] 단계 3

[0403] 메틸렌 클로라이드(25 mL) 중의 3-하이드록시메틸-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(1.73 g, 7.39 mmol)의 냉 냉 혼합물에 상업적으로 입수가능한 탄소 테트라브로마이드(2.70 g, 8.13 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 트라이페닐포스핀(1.94 g, 7.39 mmol)을 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 0°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응을 완료하자마자, 메틸렌 클로라이드를 감압 하에 제거하였다. 수득된 조질 생성물을 ISCO 플래쉬 크로마토그래피(텔레딘 이스코 레디셉 플래쉬 컬럼 40g;(0 내지 90%의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 3-브로모메틸-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터를 1.08 g(49% 수율)의 황색 오일로서 수득하였다.

[0404] 단계 4

[0405] 질소 분위기 하에 아세토니트릴(20 mL)에 용해된 상업적으로 입수가능한 δ-사이클로펜틸-L-알라닌 메틸 에스터 하이드로클로라이드(0.83 g, 4.01 mmol)의 교반된 혼합물에 N,N'-다이이소프로필에틸아민(0.70 g, 4.10 mmol)을 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 25°C로 냉각하고, N,N'-다이이소프로필에틸아민(0.70 g, 4.10 mmol)으로 처리하고, 80°C로 가열하고, 이때 아세토니트릴(10 mL) 중의 3-브로모메틸-2H-크로멘-2-카복실산 에틸 에스터(1.08 g, 3.65 mmol)를 천천히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 105°C로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C로 냉각하고, 농축시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 2N HCl 및 포화 나트륨 클로라이드 용액으로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰다. 수득된 조질 생성물을 ISCO 플래쉬 크로마토그래피(텔레딘 이스코 레디셉 플래쉬 컬럼 40 g;(0 내지 100%의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 (S)-3-사이클로펜틸-2-(3-옥소-3,3a-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로피온산 메틸 에스터를 0.64 g(52% 수율)의 진한 황색 오일로서 수득하였다.

[0406] 단계 5

[0407] THF(9 mL) 및 물(3 mL) 중의 (S)-3-사이클로펜틸-2-(3-옥소-3,3a-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로피온산 메틸 에스터(0.64 g, 1.88 mmol)의 자석으로 교반된 혼합물에 리튬 하이드록사이드(0.102 g, 2.44 mmol)를 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 에터에 봇고, 충을 분리하였다. 수성 충을 2N HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트의 3 분획으로 추출하였다. 합친 에틸 아세테이트 분획을 포화 나트륨 클로라이드 용액으로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-3-사이클로펜틸-2-(3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로피온산을 500 mg(81% 수율)의 백색 고체로서 수득하였다. ESI-LRMS m/e 계산치: C₁₉H₂₁NO₄ [M⁺] 327, 실측치: 328 [M+H⁺](주: 이중 결합은 NMR 스펙트럼에 기초하여 반응 과정 동안 이성질체화함)

[0408] 단계 6

[0409] 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 (S)-3-사이클로펜틸-2-(3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로피온산(200 mg, 0.61 mmol)의 용액을 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI-HCl)(130 mg, 0.67 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(HOBT)(90 mg, 0.67 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 1-(3-아미노-페라졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올(114 mg, 0.73 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 2N HCl, 포화 나트륨 바이카보네이트 용액, 및 포화 나트륨 클로라이드 용액으로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰다. 농축시킨 후, 수득된 조질 생성물을 ISCO 플래쉬 크로마토그래피(텔레딘 이스코 레디셉 플래쉬 컬럼 12 g;(0 내지 100%의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 (S)-3-사이클로펜틸-N-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-페라졸-3-일]-2-(3-옥소-3,9-다이하이드로-1H-크로메노[2,3-c]페롤-2-일)-프로피온아마이드를 205 mg(72% 수율)의 백색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.04(br. s., 3 H), 1.06(br. s., 3 H), 1.09-1.83(m, 10 H), 1.83-1.97(m, 1 H), 3.75(s, 2 H), 3.89(s, 2 H), 4.03(d, J=19.2 Hz, 1 H), 4.40(d, J=19.2 Hz, 1 H), 4.67(s, 1 H), 4.87(dd, J=10.3, 4.8 Hz, 1 H), 6.44(d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.03-7.15(m, 2 H), 7.20-7.28(m, 2 H), 7.53(d, J=1.8 Hz, 1 H), 10.86(s, 1 H).

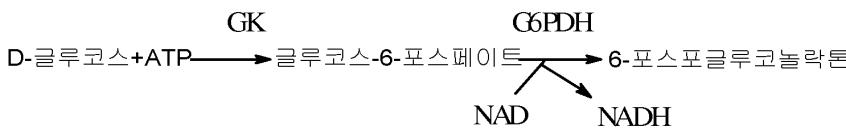
[0410] 실시예 27

[0411] 시험관 내 글루코키나제 활성

[0412] 상기 실시예들에서 열거된 화합물을 포함하는 화학식 I의 화합물은 본 실시예의 절차에 의해 시험관 내에서 글루코키나제를 활성화시킨다. 이러한 방식으로, 화학식 I의 화합물은, 인슐린 분비를 증가시키는 글루코스 대사의 플럭스(flux)를 증가시킨다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 인슐린 분비를 증가시키기에 유용한 글루코키나

제 활성화제이다.

[0413] 시험관 내에서의 글루코키나제 분석 프로토콜: 결합 효소로서 류코노스톡 메센테로이드(Leuconostoc mesenteroides)로부터의 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제(G6PDH, 0.75 내지 1 kunit/mg; 미국 인디애나 주 인디애나폴리스 소재의 베링거 만하임(Boehringer Mannheim))를 사용하여, 글루코스-6-포스페이트의 생성을 NADH의 생성과 결합시켜 글루코키나제(GK)를 분석하였다:



[0414]

[0415] 재조합 인간 간 GK1을 대장균(*E. coli*)에서 글루타티온 S-트랜스퍼라제 융합 단백질(GST-GK)(리양(Liang) 등의 문헌(1995) 참조)로서 발현시키고, 제조자에 의해 제공된 절차(미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재의 아마삼 파마시아 바이오텍크사(Amersham Pharmacia Biotech))를 사용하여 글루타티온-세파로즈 4B 친화성 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 선행 연구는 천연 GK와 GST-GK의 효소 물성이 본질적으로 동일함을 입증하였다(리양(Liang) 등의 문헌(1995) 및 니트(Neet) 등의 문헌(1990) 참조).

[0416] 상기 분석은 30°C에서 120 μ L의 최종 배양 부피를 갖는, 코스타(Costar, 미국 메사추세츠주 캠브리지 소재)의 평저 96-웰(well) 조직 배양판에서 수행하였다. 배양 혼합물은 하기를 함유하였다: 25 mM 헤페스(Hepes) 완충액(pH 7.1), 25 mM KC1, 5 mM D-글루코스, 1 mM ATP, 1.8 mM NAD, 2 mM MgCl₂, 1 μ M 솔비톨-6-포스페이트, 1 mM 다이티오토레이톨, 시험 약물 또는 10% 다이메틸설폐사이드, 약 7 unit/mL G6PDH 및 GK(하기 참조). 모든 유기 시약은 순도 98% 초파이고 베링거 만하임사 제품이었으나, D-글루코스 및 헤페스는 미국 미주리주 세인트루이스 소재의 시그마 케미칼 컴파니(Sigma Chemical Co.)의 제품이었다. 시험 화합물을 다이메틸설폐사이드에 용해시키고 GST-GK를 제외시킨 12 μ L 부피의 배양 혼합물에 첨가하여 10% 농도의 최종 다이메틸설폐사이드를 수득하였다. 이 혼합물을 스펙트라맥스(SPECTRAmax)의 250 마이크로플레이트 분광광도계(미국 캘리포니아주 서니베일 소재의 몰레큘라 디바이시즈 코포레이션(Molecular Devices Corporation))의 온도 제어 챕버에서 10분 동안 예비-배양하여 온도 평형을 이룬 다음 20 μ L GST-GK를 첨가하여 반응을 개시하였다.

[0417] 효소 첨가 후, 340 nm에서의 광학 밀도(Optical Density, OD) 증가를 분광 광도계로 모니터링하여, 변화 속도 ($OD_{340}/분$)를 결정하였다. 대조용 웰(GK 활성화제가 없는 10% DMSO)에서의 GK 활성($OD_{340}/분$)을, 시험 GK 활성화제를 함유하는 웰에서의 활성과 비교하였으며, GK 활성을 50% 증가시키는 활성화제의 농도(즉, $SC_{1.5:0.1}$)를 계산하였다. 하기 표는 상기 실시예의 화합물들에 대한 시험관 내 글루코키나제의 활성을 제공한다:

실시예	SC 1.5:0.1
1	1.311
2	4.051
3	4.602
4	3.18
5	9.277
6	3.324
7	0.333
8	0.292
9	0.746

실시예	SC 1.5:0.1
10	0.302
11	8.123
12	0.906
13	0.304
14	0.911
15	0.428
16	2.439
17	0.219
18	2.532

실시예	SC 1.5:0.1
19	0.803
20	2.423
21	4.181
22	9.858
23	11.865
24	18.957
25	0.507
26	1.181

[0418]

- [0419] 본 발명은, 발명의 특정 실시양태의 변형이 가해질 수 있으며 이는 여전히 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 포함되기 때문에, 전술된 발명의 특정 실시양태에 한정되지 않는다는 것을 이해할 것이다.