



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0020478  
(43) 공개일자 2010년02월22일

(51) Int. Cl.  
C07D 405/14 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2009-7026371  
(22) 출원일자 2008년06월04일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2009년12월17일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/004459  
(87) 국제공개번호 WO 2008/155022  
국제공개일자 2008년12월24일  
(30) 우선권주장  
07290755.3 2007년06월18일  
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인  
사노피-아벤티스  
프랑스 75013 파리 에비뉴 드 프랑스 174  
(72) 발명자  
클링글러 오토마르  
독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
스 도이칠란트 게엠베하  
체히 외르크  
독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
스 도이칠란트 게엠베하  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
장훈

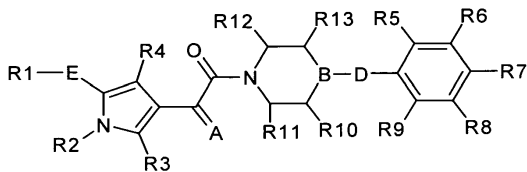
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) P2Y12 길항제로서의 피롤 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

화학식 I



위 화학식 I에서,

R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, A, B, D 및 E는 청구의 범위에 설명된 의미를 갖는다.

화학식 I의 화합물은 매우 유익한 약리학적 활성 화합물이다. 이들은 혈소판의 강력한 항응집 효과를 나타냄으로써 항혈전 효과를 갖고, 예를 들면 혈전색전성 질환 또는 재협착증과 같은 심혈관 질환의 치료와 예방에 적합하다. 이들은 혈소판 ADP 수용체 P2Y12의 가역적 길항제로, 일반적으로는 혈소판 ADP 수용체 P2Y12의 원치 않는 활성화가 존재하는 상태에 적용하거나, 혈소판 ADP 수용체 P2Y12의 억제가 의도되는 질환의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조 방법, 이들의 용도, 특히 약제의 활성 성분으로서의 용도, 및 이들을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

(72) 발명자

**체히티츠키 베른가르트**

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
도이칠란트 게엠베하

**바이스 딜로**

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
도이칠란트 게엠베하

**유슈트 펠리타**

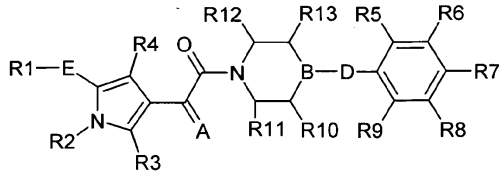
독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
도이칠란트 게엠베하

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

모든 입체이성질체 형태의 화학식 I의 화합물 및 임의의 비율의 이들의 혼합물, 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염.

화학식 I



위 화학식 I에서,

R1은 1) 수소 원자,

2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬,

3)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은

치환되지 않거나 할로겐에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),

4)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R15에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는

5)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이고 3 내지 15개의 고리 탄소 원자를 함유하며 하나 이상의 고리 탄소 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자에 의해 치환되고, 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,

E는 1) 공유 결합,

2)  $-NH-C(O)-$ , 또는

3)  $-O-C(O)-$ 이고,

R2는 1) 수소 원자, 또는

2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬이고,

R3은 1)  $-(C_1-C_8)$ -알킬,

2)  $-CF_3$ , 또는

3)  $-(C_1-C_8)$ -알킬렌- $C(O)-O-R16$ 이고,

R4는 1) 수소 원자,

2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬,

3)  $-(C_1-C_8)$ -알킬렌- $C(O)-O-R16$ ,

4)  $-(C_2-C_6)$ -알케닐렌- $C(O)-O-R16$ ,

5)  $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C(O)-O-R16$ , 또는

6) 할로젠이고,

A는 산소 원자 또는 N-OH로부터 선택되고,

B는 질소 원자 또는 CH로부터 선택되고,

- D는
- 1) 공유 결합,
  - 2) -C(O)-, 또는
  - 3) -CH<sub>2</sub>-이고,

R5, R6, R7, R8 및 R9는,

- 1) 수소 원자,
- 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로겐에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),

- 3) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-O-R16,
- 4) 할로겐,
- 5) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬렌-O-R16,
- 6) -NO<sub>2</sub>,
- 7) -CN,
- 8) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-N(R16)-R17,
- 9) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-R16,
- 10) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-O-R16,
- 11) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,
- 12) -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-O-R16,
- 13) -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,

14) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는

15) -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)로부터 서로 독립적으로 선택되거나,

R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께 5-, 6- 또는 7원의 탄소 고리(여기서, 상기 탄소 고리는 방향족, 부분 불포화 또는 포화 고리이거나, 5 내지 7개의 고리 탄소 원자 중 1, 2 또는 3개는 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 치환되고, 상기 탄소 고리는 치환되지 않거나 R15에 의해 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)를 형성하고,

R10, R11, R12 및 R13은,

- 1) 수소 원자,
- 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬,
- 3) =O, 또는
- 4) -OH로부터 서로 독립적으로 선택되고,

R14는 할로겐, -OH, =O, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, -CF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN 또는 -NH<sub>2</sub>이고,

R15는 할로젠, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, -CF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, -C(O)NH<sub>2</sub> 또는 -NH<sub>2</sub>이고,

R16은 수소 원자, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬 또는 -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬이고,

R17은 수소 원자 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬이거나,

R17과 R16이 이들이 결합된 질소 원자와 함께 5-, 6- 또는 7원의 탄소 고리(여기서, 상기 탄소 고리는 불포화 또는 포화 고리이거나, 5 내지 7개의 고리 탄소 원자 중 1, 2 또는 3개는 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 치환되고, 상기 탄소 고리는 치환되지 않거나 R15에 의해 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)를 형성한다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

R1은 1) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬,

2) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸로부터 선택되고, 치환되지 않거나 할로젠에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),

3) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-아릴(여기서, 아릴은 페닐, 나프틸, 비페닐릴, 인다닐, 안트릴 또는 플루오레닐로부터 선택되고, 치환되지 않거나 R15에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는

4) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 아크리디닐, 8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌(1H-피롤로피리디닐), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로신놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 3,3-디옥소[1,3,4]옥사티아지닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐(벤즈이미다졸릴), 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 옥소카닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에타닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에타닐, 티오모르폴리닐, 티오펜놀릴, 티오펜, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐로부터 선택되고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,

E는 1) 공유 결합,

2) -NH-C(O)-, 또는

3) -O-C(O)-이고,

R2는 1) 수소 원자, 또는

2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬이고,

R3은 1)  $-(C_1-C_8)$ -알킬, 또는

2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬렌-C(O)-O-R16이고,

R4는 1) 수소 원자,

2)  $-(C_2-C_6)$ -알케닐렌-C(O)-O-R16,

3)  $-(C_1-C_8)$ -알킬, 또는

4) 할로젠이고,

A는 산소 원자 또는 N-OH로부터 선택되고,

B는 질소 원자 또는 CH로부터 선택되고,

D는 1) 공유 결합,

2)  $-C(O)-$ , 또는

3)  $-CH_2-$ 이고,

R5, R6, R7, R8 및 R9는,

1) 수소 원자,

2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬,

3)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-O-R16,

4) 할로젠,

5)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-O- $-(C_1-C_8)$ -알킬렌-O-R16,

6)  $-NO_2$ ,

7)  $-CN$ ,

8)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-N(R16)-R17,

9)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-R16,

10)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R16,

11)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,

12)  $-O-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R16,

13)  $-O-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17

14)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $-(C_3-C_{15})$ -헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는

15)  $-O-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $-(C_3-C_{15})$ -헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)로부터 서로 독립적으로 선택되거나,

R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로펜타-1,3-디에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사-1,3-디에닐, 사이클로헥사-1,4-디에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타-1,3-디에닐, 사이클로헵타-1,4-디에닐, 사이클로헵타-1,3,5-트리에닐, 페닐, 1,4-디아제

판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디하이드로이미다졸론, 디옥사졸, 디옥사진, 1,4-디옥신, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이미다졸리디논, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸론, 옥사졸, [1,3,4]옥사티아지단, 3,3-디옥사이드, 옥사지리딘, 옥사졸리디논, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리디논, 피리미딘, 피리미딘-2,4-디온, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 티에탄, 티오모르폴린, 티오모르폴린 1,1-디옥사이드, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 선택되는 5-, 6- 또는 7원의 탄소 고리(여기서, 상기 탄소 고리는 치환되지 않거나 R15에 의해 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)를 형성하고,

R10, R11, R12 및 R13은,

- 1) 수소 원자,
- 2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬, 또는
- 3) -OH로부터 서로 독립적으로 선택되고,

R14는 할로젠, -OH, =O,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-O-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-CF_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-NO_2$ , -CN 또는  $-NH_2$ 이고,

R15는 할로젠, -OH,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-O-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-CF_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-NO_2$ , -CN 또는  $-NH_2$ 이고,

R16은 수소 원자 또는  $-(C_1-C_8)$ -알킬이고,

R17은 수소 원자 또는  $-(C_1-C_8)$ -알킬인 모든 입체이성질체 형태의 화학식 I의 화합물 및 임의의 비율의 이들의 혼합물, 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

- R1은
- 1)  $-(C_1-C_4)$ -알킬,
  - 2)  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로부터 선택된다),
  - 3)  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-페닐, 또는
  - 4)  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 푸라닐, 피리딜 또는 테트라하이드로피라닐로부터 선택된다)이고,

- E는
- 1) 공유 결합,
  - 2)  $-NH-C(O)-$ , 또는
  - 3)  $-O-C(O)-$ 이고,

R2는 수소 원자이고,

- R3은
- 1)  $-(C_1-C_4)$ -알킬, 또는
  - 2)  $-(C_1-C_4)$ -알킬렌- $C(O)-O-R16$ 이고,

- R4는
- 1) 수소 원자,
  - 2) -에틸렌- $C(O)-O-R16$ , 또는
  - 3)  $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,

A는 산소 원자 또는 N-OH로부터 선택되고,

B는 질소 원자 또는 CH로부터 선택되고,

- D는
- 1) 공유 결합,
  - 2) -C(O)-, 또는
  - 3) -CH<sub>2</sub>-이고,

R5, R6, R7, R8 및 R9는,

- 1) 수소 원자,
- 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬,
- 3) -O-R16,
- 4) 염소,
- 5) 불소,
- 6) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-O-R16,
- 7) -NO<sub>2</sub>,
- 8) -CN,
- 9) -NH<sub>2</sub>,
- 10) -C(O)-R16,
- 11) -C(O)-O-R16,
- 12) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,
- 13) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-O-R16,
- 14) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-N(R16)-R17, 또는
- 15) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-피페리디닐로부터 서로 독립적으로 선택되거나,

R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께 1,4-디옥신 또는 피롤로부터 선택되는 고리를 형성하고,

R10, R11, R12 및 R13은,

- 1) 수소 원자, 또는
- 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬로부터 서로 독립적으로 선택되고,

R16은 수소 원자 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬이고,

R17은 수소 원자 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬인 모든 입체이성질체 형태의 화학식 I의 화합물 및 임의의 비율의 이들의 혼합물, 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R1은 -페닐이고,

E는 공유 결합이고,

R2는 수소 원자이고,

- R3은 1)  $-(C_1-C_4)$ -알킬, 또는  
 2)  $-(C_1-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R16이고,

- R4는 1) 수소 원자,  
 2) -에테닐렌-C(O)-O-R16, 또는  
 3)  $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,

A는 산소 원자이고,

B는 질소 원자이고,

D는 공유 결합이고,

R5, R6, R7, R8 및 R9는,

- 1) 수소 원자,
- 2)  $-(C_1-C_4)$ -알킬,
- 3) -O-R16,
- 4) 염소,
- 5) 불소,
- 6) -O- $(C_1-C_4)$ -알킬렌-O-R16,
- 7)  $-NO_2$ ,
- 8) -CN,
- 9)  $-NH_2$ ,
- 10) -C(O)-R16,
- 11) -C(O)-O-R16,
- 12)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,
- 13) -O- $(C_1-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R16,
- 14) -O- $(C_1-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17, 또는
- 15) -O- $(C_1-C_4)$ -알킬렌-피페리디닐로부터 서로 독립적으로 선택되거나,

R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께 1,4-디옥신 또는 피롤로부터 선택되는 고리를 형성하고,

R10, R11, R12 및 R13은 각각 수소 원자이고,

R16은 수소 원자 또는  $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,

R17은 수소 원자 또는  $-(C_1-C_4)$ -알킬인 모든 입체이성질체 형태의 화학식 I의 화합물 및 임의의 비율의 이들의 혼합물, 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온,

1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-(4-페닐-피페라진-1-일)-에탄-1,2-디온,

1-[4-(3-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(4-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3-메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(4-아세틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3,4-디클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3,5-디클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3-하이드록시-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-(3-메틸-4-m-톨릴-피페라진-1-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(1H-인돌-4-일)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 4-{4-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-옥소-아세틸]-피페라진-1-일}-벤조니트릴,  
 1-[4-(3,5-디메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3-브로모-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3,4-디플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-(2,5-디메틸-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온,  
 1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온 1-옥심,  
 1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(4-니트로-3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 3-(3-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-5-페닐-1H-피롤-2-일)-프로피온산,  
 2-(3-{4-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-옥소-아세틸]-피페라진-1-일}-페녹시)-아세트아미드,  
 (3-{4-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-옥소-아세틸]-피페라진-1-일}-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르,  
 1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-{4-[3-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피페라진-1-일}-에탄-1,2-디온,  
 1-{4-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-피페라진-1-일}-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-4-일)-1H-피롤-3-일]-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온,  
 3-{4-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-옥소-아세틸]-피페라진-1-일}-벤조산 에틸 에스테르,  
 1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-(4-m-톨릴-피페리딘-1-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페리딘-1-일]-에탄-1,2-디온,  
 1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3-아미노-페닐)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,

- 3-{1-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)]-2-옥소-아세틸]-피페리딘-4-일}-벤조니트릴,  
 3-{1-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)]-2-옥소-아세틸]-피페리딘-4-일}-벤조산 메틸 에스테르,  
 1-[4-(3-브로모-페닐)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(4-플루오로-3-니트로-페닐)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 3-{1-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)]-2-옥소-아세틸]-피페리딘-4-일}-벤조산,  
 1-[4-(4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(4-플루오로-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(2,4-디클로로-벤질)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(4-클로로-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(4-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3-메틸-벤조일)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(4-트리플루오로메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(4-브로모-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-[4-(3-클로로-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온,  
 1-(2-메틸-5-피리딘-2-일-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온,  
 1-(2-메틸-5-피리딘-3-일-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온,  
 3,5-디메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르,  
 3,5-디메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-1H-피롤-2-카복실산,  
 [(3,5-디메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-1H-피롤-2-카보닐)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르,  
 4-{2-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸}-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 (푸란-2-일메틸)-아미드,  
 4-{2-[4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸}-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 (푸란-2-일메틸)-아미드,  
 4-{2-[4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸}-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드,  
 4-{2-[4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸}-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 프로필아미드,  
 4-{2-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸}-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드,  
 4-{2-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸}-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 사이클로프로필아미드,  
 4-{2-[4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸}-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 (피리딘-3-일메틸)-아미드,  
 3,5-디메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-1H-피롤-2-카복실산 프로필아미드,  
 3,5-디메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-1H-피롤-2-카복실산 (푸란-2-일

메틸)-아미드,

4-{2-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸}-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 (푸란-2-일메틸)-아미드,

4-{2-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸}-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드,

1-(4-브로모-2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온,

(E)-3-(5-메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-2-페닐-1H-피롤-3-일)-아크릴산 메틸 에스테르, 또는

(E)-3-(5-메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-2-페닐-1H-피롤-3-일)-아크릴산인 화학식 I의 화합물.

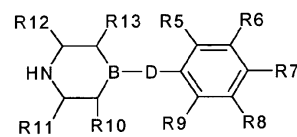
**청구항 6**

화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물을 반응시켜서 화학식 I의 화합물을 수득하거나, 화학식 IV의 화합물과 화학식 V의 화합물을 반응시켜서 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

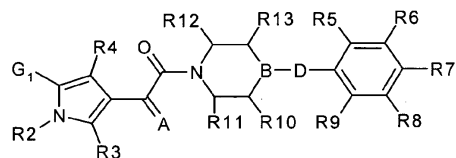
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



화학식 V

R1—G<sub>2</sub>

위 화학식 II, III, IV 및 V에서,

R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, A, B, D 및 E 잔기는 화학식 I에서 설명된 의미를 갖고,

G1은 카복실산 그룹이며,

G2는 아미노 또는 하이드록실 그룹이다.

**청구항 7**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 담체, 및

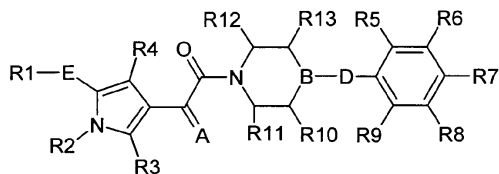
GP IIb/IIIa 단일클론 항체 압식시맵(ReoPro), 엠티피바티드(Integrelin), 티로피반(Aggrastat), 록시피반, 로트라피반, 오르보피반, 시브라피반 및 제밀로피반과 같은 피브리노겐-수용체 길항제,

지멜라가트란, 다비가트란 에텍실레이트와 같은 트롬빈 억제제,  
 오타믹사반, 리바록사반, 아픽사반, 이드라파리눅스 또는 폰다파리눅스와 같은 인자 Xa 억제제,  
 헤파린,  
 에녹사파린 또는 달테파린과 같은 저분자량 헤파린, 또는  
 아스피린으로 이루어지는 병용 제제.

**청구항 8**

비정상적 혈전 형성, 급성 심근 경색증, 불안정형 협심증, 혈전색전증, 혈전 용해 치료 또는 경피적 관상 동맥 성형술과 관련한 급성 혈관 폐색, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 간혈성 파행증 또는 관상 동맥 또는 말초 동맥의 우회로 이식, 혈관강내 협착, 관상 동맥 또는 정맥 혈관 성형술 후의 재협착증, 장기 혈액 투석 환자의 혈로 개방 유지, 복부, 무릎 또는 둔부 수술 후 하지 정맥에서 발생한 병리학적 혈전 형성, 폐 혈전색전증의 위험, 또는 폐혈성 쇼크, 특정 바이러스 감염 또는 암 중에 혈관계에서 발생한 파종성 전신 혈관내 응고증의 치료, 또는 관상 동맥 질환, 심근 경색증, 협심증, 혈관 재협착증, 혈관 성형술 후의 재협착증, 성인 호흡 부전 증후군, 다발성 장기 부전 및 파종성 혈관내 응고 장애의 치료 또는 예방, 또는 수술 후에 발생할 수 있는 심부 정맥 및 중심 정맥 혈전증의 치료 또는 예방을 위한 용도의 모든 입체이성질체 형태의 화학식 I의 화합물 및 임의의 비율의 이들의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염.

화학식 I



위 화학식 I에서,

- R1은 1) 수소 원자,  
 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬,  
 3) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은

치환되지 않거나 할로겐에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),

- 4) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R15에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는

- 5) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이고 3 내지 15개의 고리 탄소 원자를 함유하며 하나 이상의 고리 탄소 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자에 의해 치환되고, 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,

- E는 1) 공유 결합,  
 2) -NH-C(O)-, 또는  
 3) -O-C(O)-이고,

- R2는 1) 수소 원자, 또는  
 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬이고,

- R3은 1) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬,  
 2) -CF<sub>3</sub>, 또는

3)  $-(C_1-C_8)$ -알킬렌-C(O)-O-R16이고,

R4는 1) 수소 원자,

2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬,

3)  $-(C_1-C_8)$ -알킬렌-C(O)-O-R16,

4)  $-(C_2-C_6)$ -알케닐렌-C(O)-O-R16,

5)  $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬-C(O)-O-R16, 또는

6) 할로젠이고,

A는 산소 원자 또는 N-OH로부터 선택되고,

B는 질소 원자 또는 CH로부터 선택되고,

D는 1) 공유 결합,

2)  $-C(O)-$ , 또는

3)  $-CH_2-$ 이고,

R5, R6, R7, R8 및 R9는,

1) 수소 원자,

2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),

3)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-O-R16,

4) 할로젠,

5)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-O- $-(C_1-C_8)$ -알킬렌-O-R16,

6)  $-NO_2$ ,

7)  $-CN$ ,

8)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-N(R16)-R17,

9)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-R16,

10)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R16,

11)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,

12)  $-O-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R16,

13)  $-O-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,

14)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $-(C_3-C_{15})$ -헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는

15)  $-O-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $-(C_3-C_{15})$ -헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)로부터 서로 독립적으로 선택되거나,

R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께 5-, 6- 또는 7원의 탄소 고리(여기서, 상기 탄소 고리는 방향족, 부분 불포화 또는 포화 고리이거나, 5 내지 7개의 고리 탄소 원자 중 1, 2 또는 3개는 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 치환되고, 상기 탄소 고리는 치환되지 않거나 R15에 의해 일치환, 이치환, 삼치환

또는 사치환된다)를 형성하고,

R10, R11, R12 및 R13은,

- 1) 수소 원자,
- 2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬,
- 3) =O, 또는
- 4) -OH로부터 서로 독립적으로 선택되고,

R14는 할로젠, -OH, =O,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-O-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-CF_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-NO_2$ , -CN 또는  $-NH_2$ 이고,

R15는 할로젠, -OH,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-O-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-CF_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-NO_2$ , -CN,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-C(O)NH_2$  또는  $-NH_2$ 이고,

R16은 수소 원자,  $-(C_1-C_8)$ -알킬 또는  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬이고,

R17은 수소 원자 또는  $-(C_1-C_8)$ -알킬이거나,

R17과 R16이 이들이 결합된 질소 원자와 함께 5-, 6- 또는 7원의 탄소 고리(여기서, 상기 탄소 고리는 불포화 또는 포화 고리이거나, 5 내지 7개의 고리 탄소 원자 중 1, 2 또는 3개는 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 치환되고, 상기 탄소 고리는 치환되지 않거나 R15에 의해 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)를 형성한다.

### 청구항 9

제8항에 있어서,

R1은 1)  $-(C_1-C_8)$ -알킬,

2)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸로부터 선택되고, 치환되지 않거나 할로젠에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),

3)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 페닐, 나프틸, 비페닐릴, 인다닐, 안트릴 또는 플루오레닐로부터 선택되고, 치환되지 않거나 R15에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는

4)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 아크리디닐, 8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌(1H-피롤로피리디닐), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로신놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 3,3-디옥소[1,3,4]옥사티아지닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐(벤즈이미다졸릴), 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사티에파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 옥소카닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-

1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에타닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에타닐, 티오모르폴리닐, 티오페놀릴, 티오페닐, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐로부터 선택되고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,

E는 1) 공유 결합,

2) -NH-C(O)-, 또는

3) -O-C(O)-이고,

R2는 1) 수소 원자, 또는

2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬이고,

R3은 1) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, 또는

2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬렌-C(O)-O-R16이고,

R4는 1) 수소 원자,

2) -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-알케닐렌-C(O)-O-R16,

3) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, 또는

4) 할로젠이고,

A는 산소 원자 또는 N-OH로부터 선택되고,

B는 질소 원자 또는 CH로부터 선택되고,

D는 1) 공유 결합,

2) -C(O)-, 또는

3) -CH<sub>2</sub>-이고,

R5, R6, R7, R8 및 R9는,

1) 수소 원자,

2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬,

3) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-O-R16,

4) 할로젠,

5) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬렌-O-R16,

6) -NO<sub>2</sub>,

7) -CN,

8) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-N(R16)-R17,

9) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-R16,

10) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-O-R16,

11) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,

12) -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-O-R16,

13) -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-N(R16)-R17

14) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는

15) -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)로부터 서로 독립적으로 선택되거나, R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헵타-1,3-디에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사-1,3-디에닐, 사이클로헥사-1,4-디에닐, 사이클로헵타-1,3-디에닐, 사이클로헵타-1,4-디에닐, 사이클로헵타-1,3,5-트리에닐, 페닐, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디하이드로이미다졸론, 디옥사졸, 디옥사진, 1,4-디옥신, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이미다졸리디논, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸론, 옥사졸, [1,3,4]옥사티아지닌, 3,3-디옥사이드, 옥사지리딘, 옥사졸리디논, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리디논, 피리미딘, 피리미딘-2,4-디온, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 티에탄, 티오모르폴린, 티오모르폴린 1,1-디옥사이드, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 선택되는 5-, 6- 또는 7원의 탄소 고리(여기서, 상기 탄소 고리는 치환되지 않거나 R15에 의해 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)를 형성하고,

R10, R11, R12 및 R13은,

1) 수소 원자,

2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, 또는

3) -OH로부터 서로 독립적으로 선택되고,

R14는 할로젠, -OH, =O, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, -CF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN 또는 -NH<sub>2</sub>이고,

R15는 할로젠, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, -CF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN 또는 -NH<sub>2</sub>이고,

R16은 수소 원자 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬이고,

R17은 수소 원자 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬인 화학식 I의 화합물의 용도.

### 청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서,

R1은 1) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬,

2) -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로부터 선택된다),

3) -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-페닐, 또는

4) -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 푸라닐, 피리딜 또는 테트라하이드로피라닐로부터 선택된다)이고,

E는 1) 공유 결합,

2) -NH-C(O)-, 또는

3) -O-C(O)-이고,

R2는 수소 원자이고,

R3은 1) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, 또는

2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-O-R16이고,

R4는 1) 수소 원자,

2) -에틸렌-C(O)-O-R16, 또는

3) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬이고,

A는 산소 원자 또는 N-OH로부터 선택되고,

B는 질소 원자 또는 CH로부터 선택되고,

D는 1) 공유 결합,

2) -C(O)-, 또는

3) -CH<sub>2</sub>-이고,

R5, R6, R7, R8 및 R9는,

1) 수소 원자,

2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬,

3) -O-R16,

4) 염소,

5) 불소,

6) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-O-R16,

7) -NO<sub>2</sub>,

8) -CN,

9) -NH<sub>2</sub>,

10) -C(O)-R16,

11) -C(O)-O-R16,

12) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,

13) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-O-R16,

14) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-N(R16)-R17, 또는

15) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-피페리디닐로부터 서로 독립적으로 선택되거나,

R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께 1,4-디옥신 또는 피롤로부터 선택되는 고리를 형성하고,

R10, R11, R12 및 R13은,

1) 수소 원자, 또는

2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬로부터 서로 독립적으로 선택되고,

R16은 수소 원자 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬이고,

R17은 수소 원자 또는  $-(C_1-C_4)$ -알킬인 화학식 I의 화합물의 용도.

**청구항 11**

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R1은 -페닐이고,

E는 공유 결합이고,

R2는 수소 원자이고,

R3은 1)  $-(C_1-C_4)$ -알킬, 또는  
2)  $-(C_1-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R16이고,

R4는 1) 수소 원자,  
2) -에틸렌-C(O)-O-R16, 또는  
3)  $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,

A는 산소 원자이고,

B는 질소 원자이고,

D는 공유 결합이고,

R5, R6, R7, R8 및 R9는,

- 1) 수소 원자,
- 2)  $-(C_1-C_4)$ -알킬,
- 3) -O-R16,
- 4) 염소,
- 5) 불소,
- 6) -O- $(C_1-C_4)$ -알킬렌-O-R16,
- 7) -NO<sub>2</sub>,
- 8) -CN,
- 9) -NH<sub>2</sub>,
- 10) -C(O)-R16,
- 11) -C(O)-O-R16,
- 12)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,
- 13) -O- $(C_1-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R16,
- 14) -O- $(C_1-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17, 또는
- 15) -O- $(C_1-C_4)$ -알킬렌-피페리디닐로부터 서로 독립적으로 선택되거나,

R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께 1,4-디옥신 또는 피롤로부터 선택되는 고리를 형성하고,

R10, R11, R12 및 R13은 각각 수소 원자이고,

R16은 수소 원자 또는  $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,

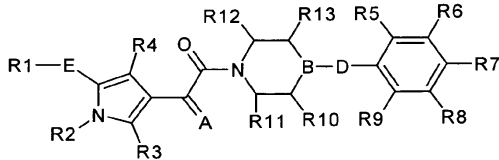
R17은 수소 원자 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬인 화학식 I의 화합물의 용도.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

**화학식 I**



[0002]

[0003] 위 화학식 I에서,

[0004] R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, A, B, D 및 E는 아래에 설명된 의미를 갖는다.

[0005] 화학식 I의 화합물은 매우 유익한 약리학적 활성 화합물이다. 이들은 혈소판의 강력한 항응집 효과를 나타냄으로써 항혈전 효과를 갖고, 예를 들면 혈전색전성 질환 또는 재협착증과 같은 심혈관 장애의 치료와 예방에 적합하다. 이들은 혈소판 ADP 수용체 P2Y<sub>12</sub>의 가역적 길항제로, 일반적으로는 혈소판 ADP 수용체 P2Y<sub>12</sub>의 원치 않는 활성화가 존재하는 상태에 적용하거나, 혈소판 ADP 수용체 P2Y<sub>12</sub>의 억제에 의도되는 질환의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조 방법, 이들의 용도, 특히 약제의 활성 성분으로서의 용도, 및 이들을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

**배경기술**

[0006] 산업 국가에서 사망의 주요 원인 중 하나는 혈전 합병증이다. 병리학적 혈전 형성과 관련된 상태의 예로는 심부 정맥 혈전증, 정맥 및 동맥 혈전색전증, 혈전정맥염, 관상 및 대뇌 동맥 혈전증, 대뇌 색전증, 신 색전증 및 폐 색전증, 파종성 혈관내 응고, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 급성 심근 경색증, 불안정형 협심증, 만성 안정형 협심증, 말초 혈관 질환, 자간전증/자간증, 및 혈전성 혈소판감소성 자반증이 포함된다. 혈관내 장치와 보형물의 삽입, 경동맥 내막 절제술, 혈관 성형술, CABG(관상 동맥 우회로 이식) 수술, 혈관 이식 수술, 및 스텐트 삽입을 포함하는 침습적 수술을 시행하는 동안 또는 시행한 후에도 혈전 및 재협착 합병증이 발생할 수 있다.

[0007] 혈소판의 접착과 응집은 이러한 혈관내 혈전 과정에서 중요한 역할을 한다. 혈소판은 혈관 내부의 손상된 내피 세포와 순환 세포로부터 방출되는 매개체에 의해, 또는 콜라겐과 같은 노출된 내피하 기질 분자에 의해, 또는 응집 연쇄 반응에서 형성되는 트롬빈에 의해 활성화될 수 있다. 또한, 혈소판은 질환이 있는 혈관 내의 고전단 혈류의 조건하에서도 활성화될 수 있다. 보통 혈관 내부를 자유롭게 순환하는 혈소판은 활성화 후 다른 세포들과 함께 혈관 손상 부위에 축적되어 혈전을 형성하고 발생하는 혈전에 더 많은 혈소판을 모집한다. 이 과정 동안, 혈전이 동맥 혈관을 부분적으로 또는 완전히 폐쇄시키기에 충분한 크기로 성장할 수 있다.

[0008] 정맥에서는 혈류 정지 또는 느린 혈류의 영역에서도 혈전이 형성될 수 있다. 이들 정맥 혈전은 그들 자신의 일부가 쉽게 떨어져 나오기 때문에 순환계를 통해 이동하는 색전을 형성할 수 있다. 이렇게 이동하는 색전은 폐 또는 관상 동맥과 같은 다른 혈관을 폐쇄시킬 수 있기 때문에 폐 또는 관상 색전증과 같은 앞서 언급한 병리학 적 결과를 유발할 수 있다.

[0009] 요약하면, 정맥 혈전에 대해서는 주로 혈관의 색전술 또는 원거리 폐쇄 후에 질병율과 사망율이 높아지는 반면, 동맥 혈전은 국소적 폐쇄에 의해 심각한 병리학 적 상태를 유발한다.

[0010] 다수의 연구에 의해서 ADP(아데노신 5'-디포스페이트)는 혈소판의 활성화와 응집의 중요한 매개체임이 밝혀졌다. 이것은 따라서 동맥 혈전 형성의 개시와 진행에서 중요한 역할을 한다[참조: Maffrand 외, Thromb. Haemostas. (1988); 59: 225-230; Herbert 외, Arterioscl. Thromb. (1993), 13: 1171-1179].

[0011] 콜라겐 및 트롬빈과 같은 다양한 성분에 의해 활성화될 때, 혈관 내의 혈소판 및 손상된 혈액 세포, 내피 세포 또는 조직으로부터 ADP가 방출된다. ADP가 사람 혈소판의 혈장막에서 방출되는 2개의 특이적 G 단백질-결합 수

용체인 P2Y<sub>1</sub> 및 P2Y<sub>12</sub>에 결합함으로써 ADP-유도성 혈소판 응집이 촉발된다. ADP와 이들 수용체와의 결합은 아데닐릴 사이클라제의 억제, 세포내 Ca<sup>2+</sup>의 유입 및 이동과 같은 세포내 신호 전달 경로의 조절, 포스포이노시타이드-3 키나제(PI3K)의 활성화, 형상 변화, 다른 매개체들의 분비, 및 혈소판 응집을 유도한다[참조: Dangelmaier 외, Thromb. Haemost. (2001), 85: 341-348]. ADP에 의한 활성화는 더 많은 혈소판의 모집과 기존 혈소판 응집물의 안정화를 가져온다. P2Y<sub>1</sub> 수용체의 활성화는 세포내 저장소로부터의 칼슘 이동, 혈소판 형상 변화 및 응집의 개시를 유도한다.

[0012] ADP에 의한 P2Y<sub>12</sub> 수용체(HORK3, P2RY12, SP1999, P2TAC, 또는 P2YAC라고도 불리운다)의 활성화는 아데닐릴 사이클라제의 억제와 PI3K의 활성화를 유도한다. P2Y<sub>12</sub>의 활성화는 혈소판 분비와 혈소판 응집물의 안정화를 위해 필요하다[참조: Gachet, Thromb. Haemost. (2001), 86, 222-232; Andre 외, J. Clin. Invest. (2003), 112, 398-406].

[0013] 항혈전 활성을 나타내는, 직접 또는 간접적으로 작용하는 ADP-의존성 혈소판 응집의 합성 억제제에 관한 몇 가지 보고가 있다.

[0014] 경구 활성의 티에노피리딘, 티클로피딘 및 클로피도그렐은 P2Y<sub>12</sub> 수용체와 공유적으로 반응하여 생체내에서 비가역적인 혈소판 억제를 일으킨다. 이들은 방사능 표지된 ADP 수용체 효능제 2-메틸티오아데노신 5'-디포스페이트의 혈소판에의 결합 및 기타의 ADP-의존성 사건들도 억제한다[참조: Savi 외, Thromb Haemost. (2000), 84: 891-896].

[0015] 국제 공개 WO 제2002/098856호 및 국제 공개 WO 제2004/052366호(Bryant 외)에는 혈소판 ADP 수용체의 억제를 통한 항혈전제로서 유용한 퀴놀린 유도체가 개시되어 있다. 국제 공개 WO 제2005/009971호(Watanuki 외) 및 국제 공개 WO 제2006/077851호(Koga 외)에는 P2Y<sub>12</sub> 억제제로서의 퀴놀론 유도체 및 4-퀴놀론-3-카복사미드 유도체가 개시되어 있다.

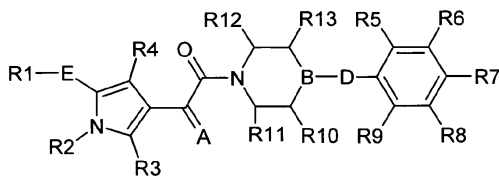
[0016] 그러나, 효과적인 P2Y<sub>12</sub> 길항제는 내생성 ADP가 이의 혈소판 ADP 수용체에 미치는 효과를 길항하는 특성 이외에도, 예를 들면 혈장과 간에서의 안정성, 및 효능 또는 길항을 의도하지 않는 다른 수용체에 대한 선택성과 같은 추가의 유리한 특성들을 갖는 것이 바람직하다. 상기의 이점들을 갖는 효과적인 저분자량 P2Y<sub>12</sub> 길항제가 계속해서 요구되고 있다.

[0017] 본 발명은 보다 우수한 P2Y<sub>12</sub> 길항 활성을 나타내고 높은 생체이용율을 갖는 유리한 성분인 화학식 I의 신규한 화합물을 제공함으로써 상기의 요구들을 만족시킨다.

**발명의 상세한 설명**

[0018] 따라서, 본 발명은 모든 입체이성질체 형태의 화학식 I의 화합물 및 임의의 비율의 이들의 혼합물, 및 생리학적 으로 허용되는 이들의 염에 관한 것이다.

[0019] 화학식 I



[0020] 위 화학식 I에서,  
 [0021] R1은

- [0022] 1) 수소 원자,
- [0023] 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬,
- [0024] 3) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은

[0025] 치환되지 않거나 할로젠에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),

- [0026] 4) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R15에 의해 서로 독립적으로 일치환,

이치환 또는 삼치환된다), 또는

- [0027] 5)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이고 3 내지 15개의 고리 탄소 원자를 함유하며 하나 이상의 고리 탄소 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자에 의해 치환되고, 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,
- [0028] E는 1) 공유 결합,
- [0029] 2)  $-NH-C(O)-$ , 또는
- [0030] 3)  $-O-C(O)-$ 이고,
- [0031] R2는 1) 수소 원자, 또는
- [0032] 2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬이고,
- [0033] R3은 1)  $-(C_1-C_8)$ -알킬,
- [0034] 2)  $-CF_3$ , 또는
- [0035] 3)  $-(C_1-C_8)$ -알킬렌- $C(O)-O-R16$ 이고,
- [0036] R4는 1) 수소 원자,
- [0037] 2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬,
- [0038] 3)  $-(C_1-C_8)$ -알킬렌- $C(O)-O-R16$ ,
- [0039] 4)  $-(C_2-C_6)$ -알케닐렌- $C(O)-O-R16$ ,
- [0040] 5)  $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C(O)-O-R16$ , 또는
- [0041] 6) 할로젠이고,
- [0042] A는 산소 원자 또는 N-OH로부터 선택되고,
- [0043] B는 질소 원자 또는 CH로부터 선택되고,
- [0044] D는 1) 공유 결합,
- [0045] 2)  $-C(O)-$ , 또는
- [0046] 3)  $-CH_2-$ 이고,
- [0047] R5, R6, R7, R8 및 R9는,
- [0048] 1) 수소 원자,
- [0049] 2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),
- [0050] 3)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $O-R16$ ,
- [0051] 4) 할로젠,
- [0052] 5)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $O-(C_1-C_8)$ -알킬렌- $O-R16$ ,
- [0053] 6)  $-NO_2$ ,
- [0054] 7)  $-CN$ ,
- [0055] 8)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $N(R16)-R17$ ,

- [0056] 9)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-R16,
- [0057] 10)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R16,
- [0058] 11)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,
- [0059] 12)  $-O-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R16,
- [0060] 13)  $-O-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,
- [0061] 14)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $(C_3-C_{15})$ -헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는
- [0062] 15)  $-O-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $(C_3-C_{15})$ -헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)로부터 서로 독립적으로 선택되거나,
- [0063] R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께 5-, 6- 또는 7원의 탄소 고리(여기서, 상기 탄소 고리는 방향족, 부분 불포화 또는 포화 고리이거나, 5 내지 7개의 고리 탄소 원자 중 1, 2 또는 3개는 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 치환되고, 상기 탄소 고리는 치환되지 않거나 R15에 의해 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)를 형성하고,
- [0064] R10, R11, R12 및 R13은,
- [0065] 1) 수소 원자,
- [0066] 2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬,
- [0067] 3) =O, 또는
- [0068] 4) -OH로부터 서로 독립적으로 선택되고,
- [0069] R14는 할로젠, -OH, =O,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-O-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-CF_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-NO_2$ , -CN 또는  $-NH_2$ 이고,
- [0070] R15는 할로젠, -OH,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-O-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-CF_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-NO_2$ , -CN,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-C(O)NH_2$  또는  $-NH_2$ 이고,
- [0071] R16은 수소 원자,  $-(C_1-C_8)$ -알킬 또는  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬이고,
- [0072] R17은 수소 원자 또는  $-(C_1-C_8)$ -알킬이거나,
- [0073] R17과 R16이 이들이 결합된 질소 원자와 함께 5-, 6- 또는 7원의 탄소 고리(여기서, 상기 탄소 고리는 불포화 또는 포화 고리이거나, 5 내지 7개의 고리 탄소 원자 중 1, 2 또는 3개는 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 치환되고, 상기 탄소 고리는 치환되지 않거나 R15에 의해 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)를 형성한다.
- [0074] 2) 본 발명은 또한,
- [0075] R1은 1)  $-(C_1-C_8)$ -알킬,
- [0076] 2)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸로부터 선택되고, 치환되지 않거나 할로젠에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),
- [0077] 3)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 페닐, 나프틸, 비페닐릴, 인다닐, 안트릴 또는 플루오레닐로부터 선택되고, 치환되지 않거나 R15에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는
- [0078] 4)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 아크리디닐, 8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌(1H-피롤로피리디닐), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜닐, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아

졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로신놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 3,3-디옥소[1,3,4]옥사티아지닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐(벤즈이미다졸릴), 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 옥소카닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에타닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에타닐, 티오모르폴리닐, 티오펜놀릴, 티오펜닐, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐로부터 선택되고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,

- [0079] E는 1) 공유 결합,
- [0080] 2) -NH-C(O)-, 또는
- [0081] 3) -O-C(O)-이고,
- [0082] R2는 1) 수소 원자, 또는
- [0083] 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬이고,
- [0084] R3은 1) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, 또는
- [0085] 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬렌-C(O)-O-R16이고,
- [0086] R4는 1) 수소 원자,
- [0087] 2) -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-알케닐렌-C(O)-O-R16,
- [0088] 3) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, 또는
- [0089] 4) 할로젠이고,
- [0090] A는 산소 원자 또는 N-OH로부터 선택되고,
- [0091] B는 질소 원자 또는 CH로부터 선택되고,
- [0092] D는 1) 공유 결합,
- [0093] 2) -C(O)-, 또는
- [0094] 3) -CH<sub>2</sub>-이고,
- [0095] R5, R6, R7, R8 및 R9는,
- [0096] 1) 수소 원자,
- [0097] 2) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬,

- [0098] 3)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-0-R16,
- [0099] 4) 할로젠,
- [0100] 5)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-0- $(C_1-C_8)$ -알킬렌-0-R16,
- [0101] 6)  $-NO_2$ ,
- [0102] 7)  $-CN$ ,
- [0103] 8)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-N(R16)-R17,
- [0104] 9)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-R16,
- [0105] 10)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-0-R16,
- [0106] 11)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,
- [0107] 12)  $-O-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-0-R16,
- [0108] 13)  $-O-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17
- [0109] 14)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $(C_3-C_{15})$ -헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는
- [0110] 15)  $-O-(C_0-C_4)$ -알킬렌- $(C_3-C_{15})$ -헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)로부터 서로 독립적으로 선택되거나,
- [0111] R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로펜타-1,3-디에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사-1,3-디에닐, 사이클로헥사-1,4-디에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타-1,3-디에닐, 사이클로헵타-1,4-디에닐, 사이클로헵타-1,3,5-트리에닐, 페닐, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디하이드로이미다졸론, 디옥사졸, 디옥사진, 1,4-디옥신, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이미다졸리디논, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸론, 옥사졸, [1,3,4]옥사티아지닌 3,3-디옥사이드, 옥사지리딘, 옥사졸리디논, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리디논, 피리미딘, 피리미딘-2,4-디온, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 티에탄, 티오모르폴린, 티오모르폴린 1,1-디옥사이드 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 선택되는 5-, 6- 또는 7원의 탄소 고리(여기서, 상기 탄소 고리는 치환되지 않거나 R15에 의해 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)를 형성하고,
- [0112] R10, R11, R12 및 R13은,
- [0113] 1) 수소 원자,
- [0114] 2)  $-(C_1-C_8)$ -알킬, 또는
- [0115] 3) -OH로부터 서로 독립적으로 선택되고,
- [0116] R14는 할로젠, -OH, =O,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-O-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-CF_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  또는  $-NH_2$ 이고,
- [0117] R15는 할로젠, -OH,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-O-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-CF_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  또는  $-NH_2$ 이고,
- [0118] R16은 수소 원자 또는  $-(C_1-C_8)$ -알킬이고,
- [0119] R17은 수소 원자 또는  $-(C_1-C_8)$ -알킬인 모든 입체이성질체 형태의 화학식 I의 화합물 및 임의의 비율의 이들의

혼합물, 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염에 관한 것이다.

- [0120] 3) 본 발명은 또한,
- [0121] R1은 1)  $-(C_1-C_4)$ -알킬,
- [0122] 2)  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로부터 선택된다),
- [0123] 3)  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-페닐, 또는
- [0124] 4)  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 푸라닐, 피리딜 또는 테트라하이드로피라닐로부터 선택된다)이고,
- [0125] E는 1) 공유 결합,
- [0126] 2)  $-NH-C(O)-$ , 또는
- [0127] 3)  $-O-C(O)-$ 이고,
- [0128] R2는 수소 원자이고,
- [0129] R3은 1)  $-(C_1-C_4)$ -알킬, 또는
- [0130] 2)  $-(C_1-C_4)$ -알킬렌- $C(O)-O-R16$ 이고,
- [0131] R4는 1) 수소 원자,
- [0132] 2) -에틸렌- $C(O)-O-R16$ , 또는
- [0133] 3)  $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,
- [0134] A는 산소 원자 또는 N-OH로부터 선택되고,
- [0135] B는 질소 원자 또는 CH로부터 선택되고,
- [0136] D는 1) 공유 결합,
- [0137] 2)  $-C(O)-$ , 또는
- [0138] 3)  $-CH_2-$ 이고,
- [0139] R5, R6, R7, R8 및 R9는,
- [0140] 1) 수소 원자,
- [0141] 2)  $-(C_1-C_4)$ -알킬,
- [0142] 3)  $-O-R16$ ,
- [0143] 4) 염소,
- [0144] 5) 불소,
- [0145] 6)  $-O-(C_1-C_4)$ -알킬렌- $-O-R16$ ,
- [0146] 7)  $-NO_2$ ,
- [0147] 8)  $-CN$ ,
- [0148] 9)  $-NH_2$ ,
- [0149] 10)  $-C(O)-R16$ ,
- [0150] 11)  $-C(O)-O-R16$ ,

- [0151] 12)  $-(C_0-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,
- [0152] 13)  $-O-(C_1-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R16,
- [0153] 14)  $-O-(C_1-C_4)$ -알킬렌-C(O)-N(R16)-R17, 또는
- [0154] 15)  $-O-(C_1-C_4)$ -알킬렌-피페리디닐로부터 서로 독립적으로 선택되거나,
- [0155] R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께 1,4-디옥신 또는 피롤로부터 선택되는 고리를 형성하고,
- [0156] R10, R11, R12 및 R13은,
- [0157] 1) 수소 원자, 또는
- [0158] 2)  $-(C_1-C_4)$ -알킬로부터 서로 독립적으로 선택되고,
- [0159] R16은 수소 원자 또는  $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,
- [0160] R17은 수소 원자 또는  $-(C_1-C_4)$ -알킬인 모든 입체이성질체 형태의 화학식 I의 화합물 및 임의의 비율의 이들의 혼합물, 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염에 관한 것이다.
- [0161] 4) 본 발명은 또한,
- [0162] R1은 -페닐이고,
- [0163] E는 공유 결합이고,
- [0164] R2는 수소 원자이고,
- [0165] R3은 1)  $-(C_1-C_4)$ -알킬, 또는
- [0166] 2)  $-(C_1-C_4)$ -알킬렌-C(O)-O-R16이고,
- [0167] R4는 1) 수소 원자,
- [0168] 2) -에틸렌-C(O)-O-R16, 또는
- [0169] 3)  $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,
- [0170] A는 산소 원자이고,
- [0171] B는 질소 원자이고,
- [0172] D는 공유 결합이고,
- [0173] R5, R6, R7, R8 및 R9는,
- [0174] 1) 수소 원자,
- [0175] 2)  $-(C_1-C_4)$ -알킬,
- [0176] 3) -O-R16,
- [0177] 4) 염소,
- [0178] 5) 불소,
- [0179] 6)  $-O-(C_1-C_4)$ -알킬렌-O-R16,
- [0180] 7)  $-NO_2$ ,
- [0181] 8) -CN,
- [0182] 9)  $-NH_2$ ,

- [0183] 10) -C(O)-R16,
- [0184] 11) -C(O)-O-R16,
- [0185] 12) -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-N(R16)-R17,
- [0186] 13) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-O-R16,
- [0187] 14) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-C(O)-N(R16)-R17, 또는
- [0188] 15) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-피페리디닐로부터 서로 독립적으로 선택되거나,
- [0189] R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께 1,4-디옥신 또는 피롤로부터 선택되는 고리를 형성하고,
- [0190] R10, R11, R12 및 R13은 각각 수소 원자이고,
- [0191] R16은 수소 원자 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬이고,
- [0192] R17은 수소 원자 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬인 모든 입체이성질체 형태의 화학식 I의 화합물 및 임의의 비율의 이들의 혼합물, 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염에 관한 것이다.
- [0193] 본 명세서에서 사용되는 알킬의 용어는 선형(예: 직쇄) 또는 분지형일 수 있는 탄화수소 잔기를 의미한다. "-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬" 또는 "-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬렌"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 잔기이며, 이의 예로는 메틸, 메틸렌, 에틸, 에틸렌, 프로필, 프로필렌, 부틸, 부틸렌, 펜틸, 펜틸렌, 헥실, 헥실렌, 헵틸 또는 옥틸, 모든 이들 잔기의 n-이성질체, 이소프로필, 이소부틸, 1-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 2,2-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 이소헥실, 2급-부틸, 3급-부틸 또는 3급-펜틸이 있다. "-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬" 또는 "-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬렌"의 용어는 각각 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 잔기를 의미한다. "-C<sub>0</sub>-알킬" 또는 "-C<sub>0</sub>-알킬렌"의 용어는 각각 공유 결합을 의미하는 것으로 이해한다.
- [0194] "-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-알케닐렌"의 용어는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자와 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 알킬 잔기를 의미하고, 그 예로는 비닐렌(에테닐렌, -CH=CH-), 1-프로페닐렌, 2-프로페닐렌(=알릴), 2-부테닐렌, 3-부테닐렌, 2-메틸-2-부테닐렌, 3-메틸-2-부테닐렌, 5-헥세닐렌 또는 1,3-펜타디에닐렌이 있다.
- [0195] "-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬"의 용어는 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 고리 탄소 원자를 함유하는 사이클로알킬 잔기를 의미하고, 그 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸이 있다.
- [0196] "6 내지 14원의 아릴" 또는 "-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-아릴"의 용어는 고리 내에 6 내지 14개의 탄소 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 탄화수소 잔기를 의미한다. 그 예로는 페닐, 나프틸(예: 1-나프틸 및 2-나프틸), 비페닐(예: 2-비페닐, 3-비페닐 및 4-비페닐), 인다닐, 안트릴 또는 플루오레닐이 있다. 바람직한 아릴 라디칼은 비페닐 라디칼, 나프틸 라디칼, 및 특히 페닐 라디칼이다.
- [0197] "3 내지 15원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릭" 또는 "-(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)-헤테로사이클릭"의 용어는 3 내지 15개의 고리 탄소 원자 중 하나 이상이 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 치환된 헤테로사이클을 의미하고, 그 예로는 아크리디닐, 8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일, 아자인돌(1H-피롤로피리디닐), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜닐, 벤조사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로신놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 3,3-디옥소[1,3,4]옥사티아지닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐(벤즈이미다졸릴), 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사

제파닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 옥소카닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에타닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에타닐, 티오모르폴리닐, 티오펜놀릴, 티오펜닐, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐이 있다.

[0198] "=0"의 용어는 카보닐(-C(O)-) 또는 니트로소(-N=O)와 같은 잔기를 의미한다.

[0199] 할로젠은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬, 특히 바람직하게는 염소 또는 브롬을 의미한다.

[0200] "R5와 R6 또는 R6과 R7이 이들이 결합된 원자와 함께 5-, 6- 또는 7원의 탄소 고리(여기서, 상기 탄소 고리는 방향족, 부분 불포화 또는 포화 고리이거나, 5 내지 7개의 고리 탄소 원자 중 1, 2 또는 3개는 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 치환된다)를 형성한다"의 용어는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로헵텐닐, 사이클로헵타-1,3-디에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사-1,3-디에닐, 사이클로헥사-1,4-디에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타-1,3-디에닐, 사이클로헵타-1,4-디에닐, 사이클로헵타-1,3,5-트리에닐, 페닐, 1,4-디아제핀, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디하이드로이미다졸론, 디옥사졸, 디옥사진, 1,4-디옥신, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이미다졸리디논, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 모르폴린, 1,2-옥사티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸론, 옥사졸, [1,3,4]옥사티아지닌 3,3-디옥사이드, 옥사지리딘, 옥사졸리디논, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리디논, 피리미딘, 피리미딘-2,4-디온, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 티에탄, 티오모르폴린, 티오모르폴린 1,1-디옥사이드 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸과 같은 잔기를 의미한다.

[0201] 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염은 생리학적으로 허용되는 비독성 염, 특히 약제학적으로 이용가능한 염이다. 산성 그룹, 예를 들면 카복실 그룹 COOH를 함유하는 이러한 화학식 I의 화합물의 염은 예를 들면 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 예를 들면 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염 및 칼슘염, 및 테트라메틸암모늄 또는 테트라에틸암모늄과 같은 생리학적으로 허용되는 4급 암모늄 이온과의 염, 및 암모니아 및 생리학적으로 허용되는 유기 아민, 예를 들면 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민과의 산 부가염이다. 화학식 I의 화합물에 함유된 염기성 그룹, 예를 들면 아미노 그룹 또는 아미디노 그룹은 예컨대 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산 또는 인산과 같은 무기산, 또는 포름산, 아세트산, 옥살산, 시트르산, 락트산, 말산, 석신산, 말론산, 벤조산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 메탄설폰산 또는 p-톨루엔설폰산과 같은 유기 카복실산 및 설폰산과의 산 부가염을 형성한다. 본 발명은 예컨대 2개의 염기성 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물의 1 또는 2개의 산 등가물과의 산 부가염도 포함한다.

[0202] 화학식 I의 화합물의 염은 당업자들에게 알려진 통상의 방법, 예를 들면 화학식 I의 화합물을 용매 또는 희석제 중에서 무기 또는 유기 산 또는 염기와 배합하거나, 다른 염으로부터 양이온 교환 또는 음이온 교환에 의해 얻는 방법으로 취득할 수 있다. 본 발명은 생리학적 허용가능성이 낮아서 직접 약제로 사용하기에는 적합치 않으나 예를 들어 화학식 I의 화합물의 추가의 화학적 변형을 수행하기 위한 중간체로서 또는 생리학적으로 허용되는 염의 제조를 위한 출발 재료로서는 적합한 화학식 I의 화합물의 모든 염도 포함한다.

[0203] 화학식 I의 화합물의 산 부가염 내에 존재할 수 있는 상기 언급된 산의 음이온은, 이들이 R<sup>3</sup>으로 표시되는 양으로 하전된 질소 원자를 통해 결합된 트리알킬암모니오-치환체, 즉 화학식 (알킬)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>의 그룹과 같은 양으로 하전

된 그룹, 또는 헤테로사이클릭 그룹 내의 4급화 고리 질소 원자를 하나 이상 함유하는 경우, 화학식 I의 화합물 내에 존재할 수 있는 음이온의 예이기도 하다.

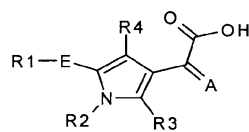
[0204] 화학식 I의 화합물 내에 존재하는 광학 활성의 탄소 원자는 서로 독립적으로 R 배위 또는 S 배위를 가질 수 있다. 화학식 I의 화합물은 순수한 에난티오머 또는 순수한 디아스테레오머의 형태 또는 에난티오머 및/또는 디아스테레오머의 혼합물의 형태, 예를 들면 라세미체의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수한 에난티오머 및 에난티오머의 혼합물과 순수한 디아스테레오머 및 디아스테레오머의 혼합물에 관한 것이다. 본 발명은 화학식 I의 둘 이상의 입체이성질체의 혼합물을 포함하며 모든 비율의 입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 화학식 I의 화합물이 E 이성질체 또는 Z 이성질체 (또는 시스 이성질체 또는 트랜스 이성질체)로 존재할 수 있는 경우, 본 발명은 순수한 E 이성질체와 순수한 Z 이성질체 및 모든 비율의 E/Z 혼합물을 둘 다 포함한다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 토오토머 형태도 포함한다.

[0205] E/Z 이성질체를 포함하는 디아스테레오머는 예를 들면 크로마토그래피에 의해서 개별 이성질체로 분리될 수 있다. 라세미체는 통상의 방법, 예를 들면 키랄상 크로마토그래피, 또는 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 얻은 디아스테레오머염의 결정화와 같은 분해법에 의해서 2개의 에난티오머로 분리될 수 있다. 입체화학적으로 균일한 출발 재료를 사용하거나 입체선택적 반응을 사용함으로써 입체화학적으로 균일한 화학식 I의 화합물을 수득할 수도 있다.

[0206] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물이 수득될 수 있는 제조 방법에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물은 일반적으로 화학식 I의 화합물로부터 역합성 방식으로 유도될 수 있는 2개 이상의 단편(또는 빌딩 블록)들을 결합시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 제조에서는 일반적으로 합성 단계에서 원치 않는 반응 또는 부반응을 일으킬 수 있는 관능성 그룹들은 전구체의 형태로 도입하고 이것을 후에 목적하는 관능성 그룹으로 전환시키는 것이 유리하거나 필요할 수 있다. 전구체 그룹의 예로는 니트로 그룹을 들 수 있으며 이것은 후에 아미노 그룹으로 전환될 수 있다. 관능성 그룹 위에 존재할 수 있는 보호 그룹(또는 차단 그룹)으로는 하이드록시, 카복실산 및 아미노를 위한 보호 그룹으로서 알릴, 3급-부틸, 벤질, 알릴옥시카보닐(Alloc), 3급-부톡시카보닐(Boc), 벤질옥시카보닐(Z) 및 9-플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc)이 포함된다.

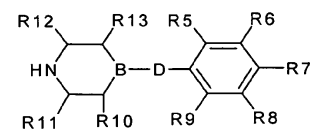
[0207] 특히, 화학식 I의 화합물의 제조에서는 빌딩 블록들을 하나 이상의 축합 반응 및/또는 치환 반응, 예를 들면, 아미드 커플링(예: 하나의 빌딩 블록의 카복실산 그룹과 다른 빌딩 블록의 아미노 그룹 사이에 아미드 결합을 형성)을 수행함으로써 결합시킬 수 있거나, 하나의 빌딩 블록의 이탈 그룹을 다른 빌딩 블록의 친핵성 그룹으로 친핵성 치환(예: 하나의 빌딩 블록의 할로젠을 다른 빌딩 블록의 아미노 그룹으로 치환)하여 결합시킨다. 예컨대, 화학식 I의 화합물은 화학식 II와 III의 빌딩 블록을 결합시키거나, 자체 공지된 방식으로 화학식 IV 내의 카복실산 그룹 G1과 화학식 V 내의 아미노 그룹 G2 사이 또는 화학식 IV 내의 카복실산 그룹 G1과 화학식 V 내의 하이드록시 그룹 G2 사이에 아미드 결합 또는 에스테르 결합을 형성하여 화학식 IV와 V의 빌딩 블록을 결합시킴으로써 제조할 수 있다.

**화학식 II**



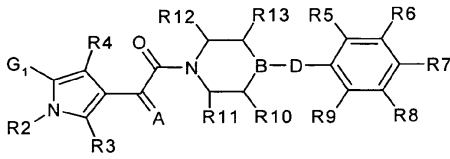
[0208]

**화학식 III**



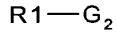
[0209]

화학식 IV



[0210]

화학식 V



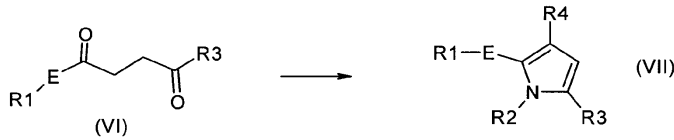
[0211]

[0212]

화학식 II, III, IV 및 V의 출발 화합물과, 화학식 I의 화합물의 합성에서 특정 구조 단위의 도입을 위해 사용되는 다른 화합물들은 시판 중이거나, 당업자들에게 잘 알려진 문헌 또는 아래에 설명된 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 시판 화합물로부터 용이하게 제조될 수 있다. 예컨대, 화학식 II의 빌딩 블록은 하기 참조 문헌에 설명된 방법에 의해 제조될 수 있다[참조: I.K. Khanna 외, J. Med. Chem. 1997, 40, 1619-1633].

[0213]

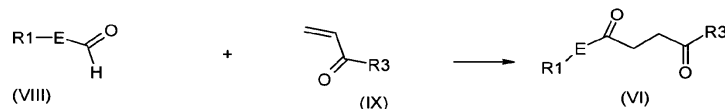
치환 패턴에 따라서, 화학식 VI의 적합한 1,4-디케톤으로부터 화학식 VII의 피롤을 합성할 수 있다.



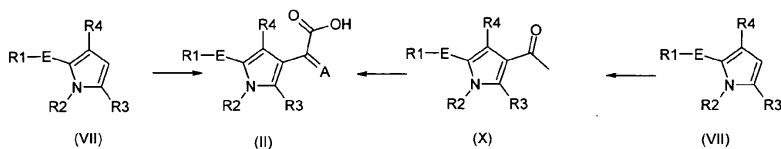
[0214]

[0215]

화학식 VI의 1,4-디케톤 빌딩 블록을 화학식 VII의 피롤로 전환하는 것은 표준 파알-크노르(Paal-Knorr) 방법으로 달성할 수 있다. 예컨대, 화학식 VI의 1,4-디케톤을 알코올 중에서 적합한 아미노 빌딩 블록 R<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>(예: (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬-NH<sub>2</sub>)와 함께 가열하거나 화학식 VI의 빌딩 블록을 예컨대 암모늄 염 형태의 암모니아와 함께 가열함으로써 화학식 VII의 피롤로 고리화할 수 있다. 이 반응은 아세트산 중에서 암모늄 아세테이트를 사용하거나 용매 없이 암모늄 카보네이트를 사용하여 수행할 수 있다. 1,4-디케톤은 화학식 VIII 및 IX의 적합한 빌딩 블록으로부터 출발하여 스테터(Stetter) 반응 조건[참조: H. Stetter, Angew. Chem. 88 (1976) 695]을 사용함으로써 합성할 수 있다.



[0216]



[0217]

[0218]

화학식 II의 빌딩 블록은 화학식 VII의 빌딩 블록을 THF 중에서 옥살릴 클로라이드와 반응시키거나, 화학식 VII의 빌딩 블록을 아세틸 클로라이드와 함께 프리델-크래프츠(Friedel-Crafts) 아실화한 후 화학식 X의 빌딩 블록을 산화시킴으로써 합성할 수 있다. 예컨대 상기 산화는 피리딘 중에서 SeO<sub>2</sub>를 사용하거나 물 중에서 KMnO<sub>4</sub>/KOH를 사용하거나 에틸 아세테이트/물 중에서 퍼아세트산과 RuCl<sub>3</sub>를 사용하여 달성할 수 있다.

[0219]

본 발명의 화합물은 혈소판 ADP P2Y<sub>12</sub> 수용체의 활성화의 혈소판 응집 효과를 길항하는 혈소판 ADP P2Y<sub>12</sub> 수용체 길항제이다. 특히, 이들은 P2Y<sub>12</sub> 수용체의 고활성 길항제이다. 이들은 활성 또는 억제력을 원치 않는 다른 수용체의 활성은 실질적으로 억제하거나 촉진하지 않기 때문에 특이적인 혈소판 ADP 수용체 길항제이다. 화학식 I의 화합물의 활성은 예를 들면 아래에 설명된 분석법, 또는 당업자들에게 공지된 다른 시험관내, 생체외 또는 생체내 분석법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들면, P2Y<sub>12</sub> 수용체에 결합하는 화합물의 능력을 종래 기술에 설명된 것과 유사한 방법 및 후술되는 분석법에 의해 측정할 수 있다. P2Y<sub>12</sub> 결합 친화성에 관하여, 본 발명의 바람직한 양태는 설명된 분석법으로 측정된 P2Y<sub>12</sub> 결합 친화성에 대해 1mM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖고 (동일 농도의 길항제 사용시) 바람직하게는 억제 또는 활성화를 원치 않는 혈소판 응집 및 섬유소 분해에 관련한 다른 수용체의

활성은 실질적으로 변화시키지 않는 화합물을 포함한다. 화합물이 혈소판의 ADP-유도성 응집을 억제하는 능력은 종래 기술에 설명된 것과 유사한 방법 및 후술되는 분석법에 의해 측정할 수 있다. 화합물이 생체내 또는 생체의 혈전 형성을 억제하는 능력은 종래 기술에 설명된 것과 유사한 방법으로 측정할 수 있다. 이들 분석 결과는 본 발명의 화합물이 혈소판 아데노신 디포스페이트 수용체의 관능성 길항제이며 따라서 혈소판 응집 및 혈전 형성을 억제하는 데 유용하다는 사실을 명백하게 입증한다.

[0220] 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭은 혈소판 ADP P2Y12 수용체 길항제로서 일반적으로 혈소판 ADP P2Y12 수용체의 활성이 관여하거나 원치 않는 정도를 갖는 상태, 또는 P2Y12 수용체의 억제 또는 그 활성의 감소가 유리하게 작용할 수 있는 질환의 치료 또는 예방, 또는 담당의에 의해 혈소판 ADP P2Y12 수용체의 억제 또는 그 활성의 감소를 요하는 질환의 예방, 완화 또는 치료에 적합하다. 혈소판 ADP P2Y12 수용체의 억제는 혈소판 활성화, 혈소판 응집 및 혈소판 탈과립화에 영향을 미치고 혈소판 분해를 촉진하므로, 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭은 일반적으로 혈전 형성의 감소, 또는 혈소판 응집의 활성화와 혈액 응고 체계가 관여하거나 원치 않는 정도를 갖는 상태, 또는 혈전 형성의 감소가 유리하게 작용할 수 있는 상태의 치료 및 예방, 또는 담당의에 의해 혈소판 응집 체계의 감소된 활성이 요구되는 상태의 예방, 완화 또는 치료에 적합하다. 따라서, 본 발명의 특정 주제는 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭 및 이들의 약제학적 제제 유효량을 투여함으로써 특히 개인의 원치 않는 혈전 형성을 감소 또는 억제하는 방법이다.

[0221] 본 발명은 또한 약제(또는 의약품)로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭, 및 P2Y12 수용체의 억제 또는 혈소판 활성화, 혈소판 응집 및 혈소판 탈과립화의 조절 및 혈소판 분해의 촉진을 위한 약제, 염증 반응 또는 상술 또는 후술되는 질환, 예를 들면 심혈관 질환, 혈전색전증 또는 재협착증의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 P2Y12 수용체의 억제 또는 혈소판 활성화, 혈소판 응집 및 혈소판 탈과립화의 조절 및 혈소판 분해의 촉진, 또는 상술 또는 후술되는 질환, 예를 들면 심혈관 질환, 혈전색전증 또는 재협착증의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭의 용도, 및 이러한 목적을 갖는 상기 치료 및 예방 방법을 포함한 처치 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 1종 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭 유효량과, 약제학적으로 허용되는 통상의 담체, 즉 약제학적으로 허용되는 1종 이상의 담체 물질 또는 부형제 및/또는 보조 물질 또는 첨가제를 함유하는 약제학적 제제(또는 약제학적 조성물)에 관한 것이다.

[0222] 본 발명은 또한 비정상적 혈전 형성, 급성 심근 경색증, 불안정형 협심증, 혈전색전증, 혈전 용해 치료 또는 경피적 관상 동맥 성형술(PTCA)과 관련한 급성 혈관 폐색, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 간헐성 파행증 또는 관상 동맥 또는 말초 동맥의 우회로 이식, 혈관강내 협착, 관상 동맥 또는 정맥 혈관 성형술 후의 재협착증, 장기 혈액 투석 환자의 혈로 개방 유지, 복부, 무릎 또는 둔부 수술 후 하지 정맥에서 발생한 병리학적 혈전 형성, 폐혈전색전증의 위험, 또는 패혈성 쇼크, 특정 바이러스 감염 또는 암 중에 혈관계에서 발생한 과증성 전신 혈관내 응고증과 같은 질환 상태의 치료 방법에 관한 것이다.

[0223] 본 발명의 화합물은 또한 염증 반응을 감소시키는 데에도 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물을 치료 또는 예방에 사용할 수 있는 특정 장애의 예로는 관상 동맥 질환, 심근 경색증, 협심증, 혈관 재협착증, 예를 들면 PTCA와 같은 혈관 성형술 후의 재협착증, 성인 호흡 부전 증후군, 다발성 장기 부전 및 과증성 혈관내 응고 장애가 있다. 수술과 관련한 합병증의 예로는 수술 후에 발생할 수 있는 심부 정맥 및 중심 정맥 혈전증과 같은 혈전증이 있다.

[0224] 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및 이들의 프로드럭은 치료 또는 예방용 약제로서 동물, 바람직하게는 포유 동물, 특히 사람에게 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 또는 다른 성분들과의 혼합물 형태 또는 약제학적 제제 형태로 장내 또는 비경구 투여될 수 있다.

[0225] 약제는 예를 들면 환제, 정제, 래커 정제, 피복 정제, 과립, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 시럽, 유화액, 현탁액 또는 에어로졸 혼합물 형태로 경구 투여될 수 있다. 또한, 약제는 예컨대 좌약 형태로 직장 투여되거나, 주사 용액 또는 주입 용액, 미세캡슐, 이식물 또는 봉 형태로 정맥내, 근육내 또는 피하 투여되거나, 연고, 용액 또는 팅크제 형태로 경피 또는 국소 투여되거나, 에어로졸 또는 코 스프레이 형태로 투여되는 바와 같이 다른 경로로 투여될 수도 있다.

[0226] 본 발명에 따른 약제학적 제제는 화학식 I의 화합물(들) 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의(이들의) 염 및/또

는 이의(이들의) 프로드럭과 함께 약제학적으로 허용되는 불활성 무기 및/또는 유기 담체를 사용하여 당업자가 숙지하고 있는 자체 공지된 방법에 따라 제조된다. 환제, 정제, 피복 정제 및 경질 젤라틴 캡슐의 제조를 위해서는 예를 들면 락토오스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염 등을 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐 및 좌약을 위한 담체는 예를 들면 지방, 왁스, 반고상 및 액상 폴리올, 천연 또는 경화 오일 등이다. 용액, 예를 들면 주사 용액 또는 유화액 또는 시럽의 제조에 적합한 담체는 예를 들면 물, 염수, 알코올, 글리세롤, 폴리올, 수크로오스, 전화당, 글루코오스, 식물성유 등이다. 미세캡슐, 이식물 또는 봉에 적합한 담체는 예를 들면 글리콜산과 락트산의 공중합체이다. 약제학적 제제는 일반적으로 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭을 약 0.5중량% 내지 90중량%로 함유한다. 약제학적 제제 중의 화학식 I의 활성 성분 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭의 양은 일반적으로 약 0.5mg 내지 약 1,000mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 약 500mg이다.

[0227] 화학식 I의 활성 성분 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭 및 담체 물질 이외에, 약제학적 제제는 예를 들면 충전제, 붕해제, 결합제, 운환제, 습윤제, 안정화제, 유화제, 방부제, 감미제, 착색제, 풍미제, 향료, 증점제, 희석제, 완충 물질, 용매, 용해제, 데포(depot) 효과를 달성하기 위한 성분, 삼투압 변화를 위한 염, 피복제 또는 산화 방지제와 같은 첨가제들을 함유할 수 있다. 이들은 2종 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭을 함유할 수도 있다. 약제학적 제제가 2종 이상의 화학식 I의 화합물을 함유하는 경우에는 약제학적 제제의 특정한 전체적 약리 프로파일을 고려하여 개별 화합물들을 선택할 수 있다. 예를 들면, 작용 기간이 짧은 고효능 화합물은 작용 기간이 긴 저효능 화합물과 배합될 수 있다. 화학식 I의 화합물 내의 치환체를 유동적으로 선택함으로써 화합물의 생물학적 및 물리화학적 특성을 광범위하게 조절할 수 있어 이러한 바람직한 화합물의 선택이 가능해진다. 추가로, 1종 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭 이외에, 약물학적 제제는 1종 이상의 다른 치료적 또는 예방적 활성 성분을 함유할 수도 있다.

[0228] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 피브리노겐-수용체 길항제, 트롬빈 억제제, 인자 Xa 억제제, 헤파린, 저분자량 헤파린 또는 아스피린과 함께 병용 투여된다. 예컨대, 피브리노겐-수용체 길항제로는 임상 승인된 GP IIb/IIIa 단일클론 항체 압시시맙(ReoPro) 또는 앵티피타티드(Integrelin) 또는 티로피반(Agrastat)을 사용할 수 있다. 피브리노겐-수용체 길항제의 추가의 예로는 록시피반, 로트라피반, 오르보피반, 시브라피반 및 제밀로피반이 있다. 트롬빈 억제제의 예로는 지멜라가트란, 다비가트란 에텍실레이트가 있다. 적합한 인자 Xa 억제제로는 예컨대 오타믹사반, 리바룩사반 또는 아픽사반을 사용할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 이드라파리누스 또는 폰다파리누스와 같은 간접적 인자 Xa 억제제와 병용 투여될 수도 있다. 저분자량 헤파린으로는 예컨대 에녹사파린을 사용할 수 있다.

[0229] 화학식 I의 화합물을 사용하는 경우 이의 용량은 광범위한 범위 내에서 달라질 수 있으며 통상적으로 담당의가 알고 있듯이 각각의 개별 사례의 개별적 조건에 적합해야 한다. 예를 들면, 화합물의 용량은 사용되는 특정 화합물, 치료하고자 하는 질환의 성질과 심각도, 투여 형태와 계획, 또는 치료하고자 하는 질환이 급성인지 만성인지의 여부, 또는 예방의 수행 여부에 따라서 달라진다. 적합한 용량은 의료 기술에 잘 알려진 임상적 접근을 통해 결정할 수 있다. 일반적으로, 체중이 약 75kg인 성인에서 목적하는 결과를 달성하기 위한 1일 용량은 0.01mg/kg 내지 100mg/kg, 바람직하게는 0.1mg/kg 내지 50mg/kg, 특히 0.1mg/kg 내지 10mg/kg(각각의 경우 체중 1kg당 mg)이다. 특히 상대적으로 다량을 투여하는 경우에는 1일 용량을 수회, 예를 들면 2, 3 또는 4회로 나누어 투여할 수 있다. 일반적으로 개별적 거동에 따라서는 기재된 1일 용량보다 더 많거나 더 적은 용량이 필요할 수도 있다.

[0230] 화학식 I의 화합물은 유리하게는 개체 외부에서의 항응고제로서도 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물 유효량을 새로 채취된 혈액 시료와 접촉시켜서 혈액 시료의 응집을 막을 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 염은 진단(예: 시험관내 진단) 목적 및 생화학적 연구의 보조제로서도 사용될 수 있다. 예컨대, 화학식 I의 화합물은 P2Y12 수용체의 존재를 식별하거나 P2Y12 수용체 함유 조직을 실질적으로 정제된 형태로 단리하기 위한 분석에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 예를 들면 방사성 동위원소로 표지한 후, P2Y12 수용체에 결합된 표지 화합물을 특정 표지 검출에 유용한 통상의 방법을 사용하여 검출한다. 따라서, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 염은 생체내, 시험관내 또는 생체의 P2Y12 수용체 활성의 위치 또는 양을 검출하기 위한 프로브로서 사용될 수 있다.

[0231] 추가로, 화학식 I의 화합물은 화학식 I의 화합물로부터 예를 들면 치환체의 도입 또는 관능성 그룹의 개질에 의해 얻을 수 있는 다른 화합물, 특히 다른 약제학적 활성 성분의 제조를 위한 합성 중간체로서 사용될 수 있다.

[0232] 본 발명에 유용한 화합물의 제조를 위한 일반적 합성 순서를 하기 실시예에 기술한다. 적합한 경우 본 발명의 다양한 측면의 설명과 실제적 방법을 둘 다 기술한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위함일 뿐 그의 정신 또는 범위를 제한하지 않는다. 당업자들은 실시예에 설명된 조건 및 방법의 공지된 변형을 사용하여 본 발명의 화합물을 합성할 수 있음을 쉽게 이해할 것이다.

[0233] 본 발명의 각종 양태의 활성화 실질적으로 영향을 미치지 않는 변화는 본 명세서에 기재된 본 발명에 속하는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위함일 뿐 그를 제한하지 않는다.

**실시예**

[0234] 화합물의 최종 합성 단계에서 트리플루오로아세트산 또는 아세트산과 같은 산을 사용한 경우, 예컨대 산 분해성 보호 그룹(예: tBu 그룹)에 트리플루오로아세트산을 사용하였거나 이러한 산을 함유한 용리액을 사용하여 크로마토그래피로 화합물을 정제한 경우에는, 후처리 공정(예: 동결 건조 공정의 세목)에 따라서 일부의 경우 화합물은 부분적으로 또는 완전히, 사용된 산의 염 형태(예: 아세트산염, 포름산염 또는 트리플루오로아세트산염 또는 염화수소산염 형태)로 얻어진다. 마찬가지로, 염기성 질소와 같은 염기성 중심을 함유한 출발 재료 또는 중간체는 유리 염기로서 또는 염 형태(예: 트리플루오로아세트산염, 브롬화수소산염, 황산염 또는 염화수소산염 형태)로서 수득되고 사용된다.

[0235] 사용된 약어:

[0236] 3급-부틸 tBu

[0237] 2,2'-비스(디페닐포스피노-1,1'-비나프틸 Binap

[0238] 비스-(옥소-3-옥사졸리디닐)-포스포릴 클로라이드 BOP-Cl

[0239] 디벤질리덴아세톤 dba

[0240] 디클로로메탄 DCM

[0241] 디사이클로헥실-카보디이미드 DCC

[0242] 디에틸포스포릴 시아나이드 DEPC

[0243] 디이소프로필에틸 아민 DIPEA

[0244] 4-디메틸아미노피리딘 DMAP

[0245] N,N-디메틸포름아미드 DMF

[0246] 디메틸설폭사이드 DMSO

[0247] 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 DPPF

[0248] O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-

[0249] 테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트 HATU

[0250] 고성능 액체 크로마토그래피 HPLC

[0251] N-브로모석신이미드 NBS

[0252] N-클로로석신이미드 NCS

[0253] N-요오도석신이미드 NIS

[0254] N-에틸모르폴린 NEM

[0255] 메탄올 MeOH

[0256] 20°C 내지 25°C의 실온 RT

[0257] 포화 sat.

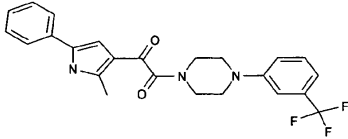
[0258] 테트라하이드로푸란 THF

[0259] 트리플루오로아세트산 TFA

[0260] 0-((에톡시카보닐)시아노메틸렌아미노)-N,N,N',N'-

[0261] 테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 TOTU

[0262] 실시예 1: 1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온



[0263]

[0264] a) 2-메틸-5-페닐-1H-피롤:

[0265] 1-페닐-1,4-펜탄디온 5.00g(28.37mmol)에 암모늄 카보네이트 6.815g(71mmol)을 첨가한다. 혼합물을 4일간 100℃로 가열한다. 이 시간 동안 암모늄 카보네이트 6.815g을 1g씩 분할 첨가한다. 반응 혼합물을 물로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 분리된 유기층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 증발시켜서 2-메틸-5-페닐-1H-피롤 4.13g(93%)을 수득한다.

[0266] b) (2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-옥소-아세트산:

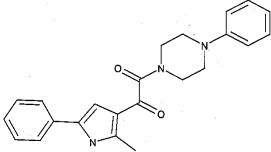
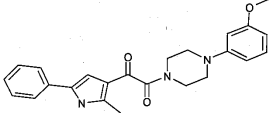
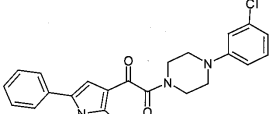
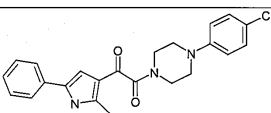
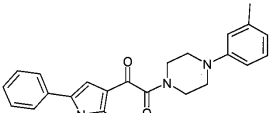
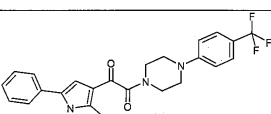
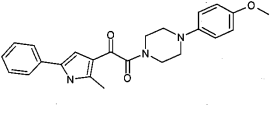
[0267] 2-메틸-5-페닐-1H-피롤 14.32g(91mmol)의 THF 50ml 중의 교반 용액에 0℃에서 옥살릴 클로라이드 11.56g(91mmol)의 THF 10ml 중의 용액을 서서히 첨가한다. 용액을 실온으로 승온시키고 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물에 붓고 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>으로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 분리된 유기층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 증발시켜서 (2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-옥소-아세트산 10.5g(50%)을 수득한다.

[0268] c) 1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온:

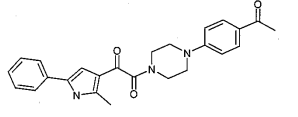
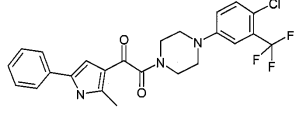
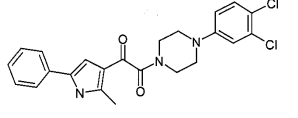
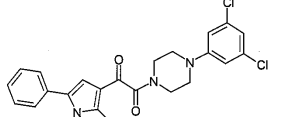
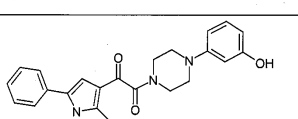
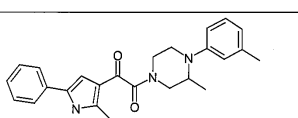
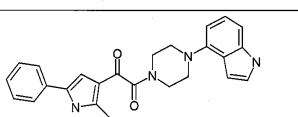
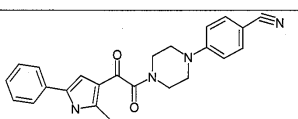
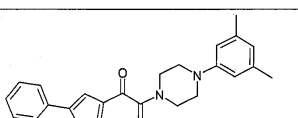
[0269] (2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-옥소-아세트산 1.00g(4.362mmol)의 DMF 30ml 중의 용액에 TOTU 1.431g(4.362mmol)을 첨가한다. 실온에서 30분 후 1-(3-트리플루오로메틸페닐)피페라진 1.004g(4.362mmol)과 N-에틸모르폴린 3.014g(26.17mmol)을 첨가한다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후 용액을 증발시키고 잔류물을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액으로 처리한다. 수용액을 에틸 아세테이트로 추출한다. 분리된 유기층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 증발시킨다. 잔류물을 HPLC로 정제하고 동결 건조시켜서 표제 화합물 890mg(37%)을 수득한다. MS 442.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0270] 상술된 방법을 사용하여 하기 표 1의 화합물들을 합성한다.

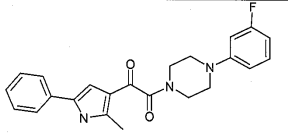
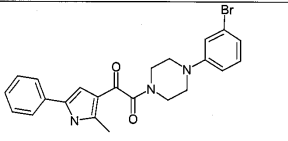
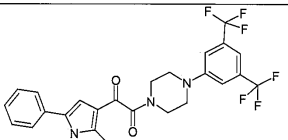
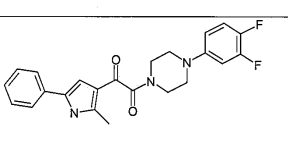
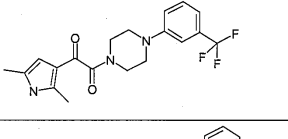
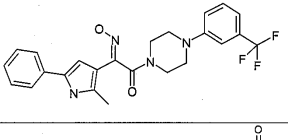
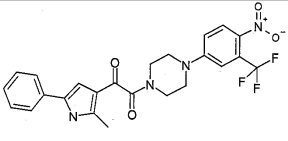
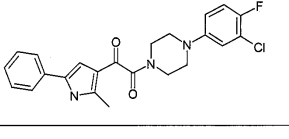
표 1

실시예	구조	명칭	MS (ESI+)
2		1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-(4-페닐-피페라진-1-일)-에탄-1,2-디온	374.24
3		1-[4-(3-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	404.24
4		1-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	408.19
5		1-[4-(4-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	408.19
6		1-[4-(3-메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	388.22
7		1-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	442.26
8		1-[4-(4-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	388.22

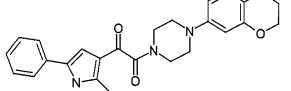
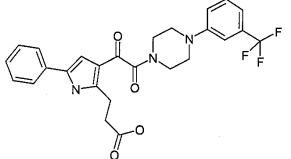
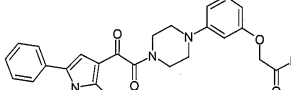
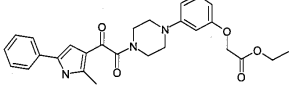
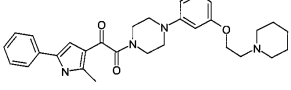
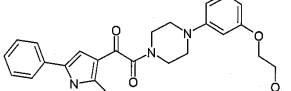
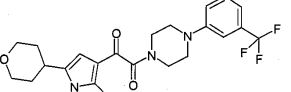
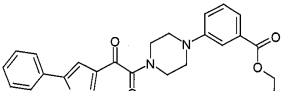
[0271]

9		1-[4-(4-아세틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	408.19
10		1-[4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	476.26
11		1-[4-(3,4-디클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	442.19
12		1-[4-(3,5-디클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	442.19
13		1-[4-(3-하이드록시-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	390.16
14		1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-(3-메틸-4-m-톨릴-피페라진-1-일)-에탄-1,2-디온	402.19
15		1-[4-(1H-인돌-4-일)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	413.19
16		4-[4-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-옥소-아세틸]-피페라진-1-일]-벤조니트릴	399.18
17		1-[4-(3,5-디메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	402.18

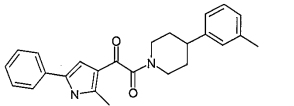
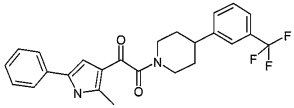
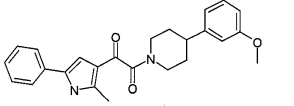
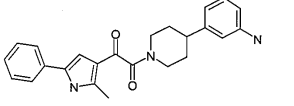
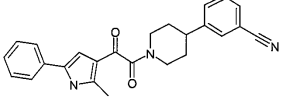
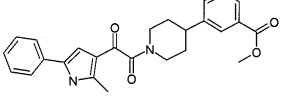
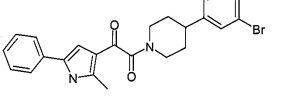
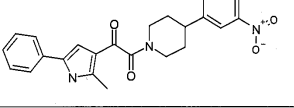
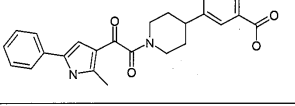
[0272]

18		1-[4-(3-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	392.16
19		1-[4-(3-브로모-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	454.08
20		1-[4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	510.15
21		1-[4-(3,4-디플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	410.15
22		1-(2,5-디메틸-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온	380.18
23		1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온 1-옥시	457.19
24		1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(4-니트로-3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온	487.34
25		1-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	426.29

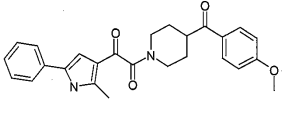
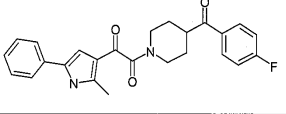
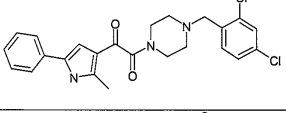
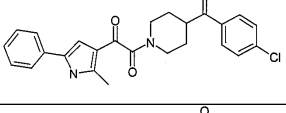
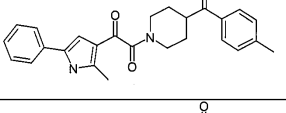
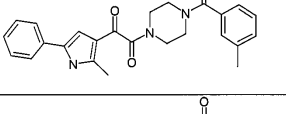
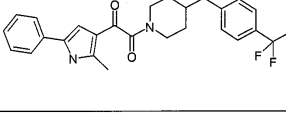
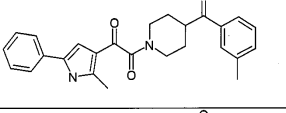
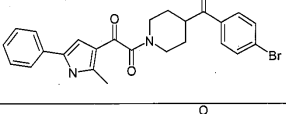
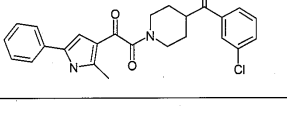
[0273]

26		1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	432.35
27		3-(3-(2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일)-프로피온산	500.47
28		2-(3-(4-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-옥소-아세틸]-피페라진-1-일)-페녹시)-아세트아미드	447.50
29		(3-(4-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-옥소-아세틸]-피페라진-1-일)-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르	476.52
30		1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-(4-[3-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피페라진-1-일)-에탄-1,2-디온	501.32
31		1-(4-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-피페라진-1-일)-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	448.23
32		1-(2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-4-일)-1H-피롤-3-일)-2-(4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일)-에탄-1,2-디온	450.33
33		3-(4-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-옥소-아세틸]-피페라진-1-일)-벤조산 에틸 에스테르	446.25

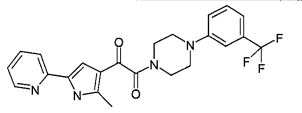
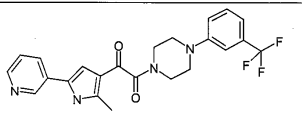
[0274]

34		1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-(4-m-톨릴-피페리딘-1-일)-에탄-1,2-디온	387.20
35		1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페리딘-1-일]-에탄-1,2-디온	441.17
36		1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-에탄-1,2-디온	403.20
37		1-[4-(3-아미노-페닐)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	388.19
38		3-{1-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-옥소-아세틸]-피페리딘-4-일}-벤조니트릴	398.18
39		3-{1-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-옥소-아세틸]-피페리딘-4-일}-벤조산 메틸 에스테르	431.18
40		1-[4-(3-브로모-페닐)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	451.14
41		1-[4-(4-플루오로-3-니트로-페닐)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	436.33
42		3-{1-[2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-옥소-아세틸]-피페리딘-4-일}-벤조산	417.29

[0275]

43		1-[4-(4-메톡시-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	431.26
44		1-[4-(4-플루오로-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	419.24
45		1-[4-(2,4-디클로로-벤질)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	456.20
46		1-[4-(4-클로로-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	435.23
47		1-[4-(4-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	415.34
48		1-[4-(3-메틸-벤조일)-피페라진-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	416.34
49		1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(4-트리플루오로메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-에탄-1,2-디온	469.22
50		1-[4-(3-메틸-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	415.23
51		1-[4-(4-브로모-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	481.16
52		1-[4-(3-클로로-벤조일)-피페리딘-1-일]-2-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-에탄-1,2-디온	435.21

[0276]

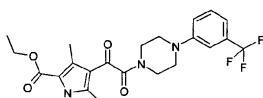
53		1-(2-메틸-5-피리딘-2-일-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온	443.17
54		1-(2-메틸-5-피리딘-3-일-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온	443.17

[0277]

[0278]

실시예 55: 3,5-디메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르

[0279]



[0280]

a) 3,5-디메틸-4-옥살릴-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르:

[0281]

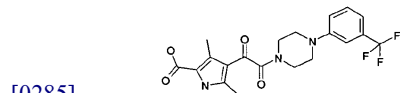
4-아세틸-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 0.2g(0.956mmol)의 피리딘 3ml 중의 용액에 아르곤하에

SeO<sub>2</sub> 0.318g(2.868mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고 NaOH(5%) 20ml를 용액에 첨가한다. 수성상을 디에틸 에테르로 추출한 후 수성상을 1N HCl로 산성화한다. 수용액을 에틸 아세테이트로 추출한다. 이어서, 유기상을 염수로 세척하고 무수 마그네슘 설페이트로 건조시킨다. 용매를 증발시켜서 표제 화합물 180mg(79%)을 수득한다.

[0282] b) 3,5-디메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르:

[0283] 3,5-디메틸-4-옥살릴-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 0.15g(0.627mmol)의 DMF 3ml 중의 용액에 TOTU 0.205g(0.627mmol)을 첨가한다. 실온에서 30분 후 1-(3-트리플루오로메틸페닐)피페라진 0.144g(0.627mmol)과 N-에틸모르폴린 0.216g(1.881mmol)을 첨가한다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후 용액을 증발시키고 잔류물을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액으로 처리한다. 수용액을 에틸 아세테이트로 추출한다. 분리된 유기층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 증발시킨다. 잔류물을 HPLC로 정제하고 동결 건조시켜서 표제 화합물 120mg(28%)을 수득한다. MS 452.17 (M+H)<sup>+</sup>.

[0284] 실시예 56: 3,5-디메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-1H-피롤-2-카복실산



[0286] 3,5-디메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 0.100g(0.221mmol)의 에탄올 2ml 및 물 1ml 중의 용액에 NaOH 0.018g(0.443mmol)을 첨가한다. 용액을 80℃에서 5시간 동안 교반한다. 용매를 증발시키고 잔류물에 1N HCl을 첨가한다. 침전물을 여과하고 건조시켜서 표제 화합물 80mg(85%)을 수득한다. MS 424.15 (M+H)<sup>+</sup>.

[0287] 실시예 56으로부터 출발하여 상술된 TOTU 방법을 사용하여 하기 표 2의 화합물들을 합성한다.

표 2

실시예	구조	명칭	MS (ESI+)
57		[(3,5-디메틸-4-(2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸)-1H-피롤-2-카보닐)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르	509.32
58		4-(2-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 (푸란-2-일메틸)-아미드	487.22
59		4-(2-[4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 (푸란-2-일메틸)-아미드	537.21
60		4-(2-[4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드	511.23
61		4-(2-[4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 프로필아미드	499.22
62		4-(2-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드	461.20

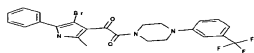
[0288]

63		4-(2-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 사이클로프로필아미드	429.23
64		4-(2-[4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 (피리딘-3-일메틸)-아미드	548.22
65		3,5-디메틸-4-[2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 프로필아미드	465.27
66		3,5-디메틸-4-[2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 (푸란-2-일메틸)-아미드	503.26
67		4-(2-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 (푸란-2-일메틸)-아미드	469.24
68		4-(2-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-아세틸)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드	443.25

[0289]

[0290] 실시예 69: 1-(4-브로모-2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온

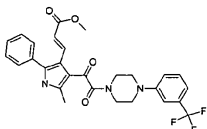
[0291]



[0292] 1-(2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온 970mg (2.197mmol)의 아세트니트릴 10ml 중의 용액에 Cu(II)Br<sub>2</sub> 981mg(4.394mmol)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후 용매를 제거하고 잔류물을 0℃에서 에틸 아세테이트와 NH<sub>3</sub> 수용액으로 처리한다. 분리된 유기층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 증발시켜서 표제 화합물 840mg(73%)을 수득한다. MS 519.08 (M+H)<sup>+</sup>.

[0293] 실시예 70: (E)-3-(5-메틸-4-(2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸)-2-페닐-1H-피롤-3-일)-아크릴산 메틸 에스테르

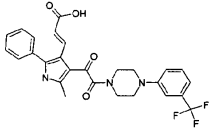
[0294]



[0295] 1-(4-브로모-2-메틸-5-페닐-1H-피롤-3-일)-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-에탄-1,2-디온 200mg(0.384mmol)의 DMF 4ml 중의 용액에 메틸 아크릴레이트 453mg(5.266mmol)과 트리에틸아민 1.5ml를 첨가한다. 용액을 탈기시키고 다시 아르곤으로 충전시킨 후 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)-클로라이드 38mg(0.053mmol)을 첨가한다. 혼합물을 4시간 동안 110℃로 가열한다. 용매를 증발시키고 잔류물을 물로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 증발시킨다. 잔류물을 HPLC로 정제하고 동결 건조시켜서 표

제 화합물 88mg(44%)을 수득한다. MS 526.20 (M+H)<sup>+</sup>.

[0296] 실시예 71: (E)-3-(5-메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-2-페닐-1H-피롤-3-일)-아크릴산



[0297]

[0298] (E)-3-(5-메틸-4-{2-옥소-2-[4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-2-페닐-1H-피롤-3-일)-아크릴산 메틸 에스테르 155mg(0.295mmol)의 에탄올 2ml 중의 용액에 나트륨 하이드록사이드 12mg(0.295mmol)과 물 0.5ml를 첨가한다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한다. 용매를 증발시키고 잔류물을 1N HCl로 처리한다. 침전물을 여과하고 건조시켜서 표제 화합물 120mg(80%)을 수득한다. MS 512.17 (M+H)<sup>+</sup>.

[0299] 약리 시험

[0300] 사람 P2Y12 재조합 세포막 결합 분석

[0301] P2Y12 수용체에 결합하는 시험 화합물의 능력을 재조합 세포막 결합 분석으로 평가한다. 이 경쟁 결합 분석에서 시험 화합물은 세포막에서 발현된 P2Y12 수용체에 결합하기 위하여 방사능 표지된 효능제에 대항하여 경쟁한다. 표지된 재료의 결합의 억제를 측정하고 시험 화합물의 양과 효능에 연관시킨다. 이 결합 분석은 하기 참조 문헌에 설명된 방법의 변형이다[참조: Takasaki, J. 외, Mol. Pharmacol., 2001, Vol. 60, pg. 432]. P2Y12의 공급원으로서, 사람 P2Y12 수용체의 재조합 발현을 갖는 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포로부터 표준 방법에 따라서 막 제조물을 제조한다.

[0302] 96-웰 마이크로티터플레이트에 a) 분석 완충액(10mM HEPES, 138mM NaCl, 2.9mM KCl, 12mM NaHCO<sub>3</sub>, 1mM EDTA-Na, 0.1% BSA, pH 7.4) 24μl, b) DMSO 중의 화합물 1μl, c) P2Y12 CHO 막(20μg/ml) 50μl를 첨가하고, 실온에서 15분 후, d) 분석 완충액 중에 제조된 1.61nM 33P 2MeS-ADP(Perkin Elmer NEN custom synthesis, 특이적 활성 약 2100Ci/mmol) 25μl를 첨가한다.

[0303] 실온에서 20분간 배양한 후, 정지 완충액(10mM HEPES, 138mM NaCl pH 7.4) 300μl로 20분간 미리 습윤시킨 96-웰 마이크로티터 필터플레이트(Millipore HTS GF/B)로 시료를 옮긴 후 밀리포어(Millipore) 플레이트 진공 장치로 완전히 여과한다. 이어서, 웰을 플레이트 진공 장치 상에서 정지 완충액 400μl/웰로 4회 세척한다. 플레이트를 분해하고 필터 측면을 위로 향하게 하여 밤새 공기 건조시킨다. 필터 플레이트를 어댑터 플레이트 내에 끼우고 각각의 웰에 마이크로싯 20 싯틸레이션 플루이드(Microscint 20 Scintillation Fluid, Perkin Elmer # 6013621) 0.1ml를 첨가한다. 필터플레이트의 상부를 플라스틱 플레이트 커버로 밀봉한다. 밀봉된 필터플레이트를 실온에서 2시간 동안 배양한다. 마이크로베타(Microbeta) 싯틸레이션 계수기를 사용하여 계수한다. 화합물의 결합을 1mM ADP를 사용한 바탕의 공제로 정의된 특이적 결합의 억제율(%)로서 표시한다. 화합물은 10mM DMSO 저장액으로서 희석하고, 최종 농도 10 μM에서 시작하여 4-시점, 5-배 희석 연속 수행으로 3회씩 시험한다. 데이터는 각각의 플레이트에서 평균 양성 및 음성 대조로서 실험적으로 정의된 고정 최소값 및 최대값을 갖는 4-매개변수 곡선 맞춤을 사용하여 분석한다.

[0304] 결과(P2Y12에 결합하는 MeSADP의 억제, IC50, 단위: μM)를 표 3에 기재한다.

**표 3**

실시예	IC50 [ μM]	실시예	IC50 [ μM]
1	0.5	51	0.71
10	0.7	52	0.52
33	0.17	71	0.03

[0306] 사람 혈소판 응집의 억제

[0307] P2Y12 수용체에 결합하는 화합물의 능력을 측정하는 결합 분석 이외에, 세포 기능에 미치는 영향도 측정할 수 있다. 시험 화합물의 이 효능은 96-웰 플레이트 분석법 및 단일 큐벳을 사용한 "본(Born)" 방법의 두 가지 혈

소관 응집 분석으로 평가한다.

- [0308] 96-웰 분석:
- [0309] ACD-A(Aqua-Citrat-Dextrose-A, Fresenius) 2ml를 함유한 20ml 주사기를 사용하여 건강한 지원자로부터 전혈을 수집한다. 항응고된 전혈을 15ml 폴리프로필렌 원심관에 옮긴다(관 1개당 10ml). 관을 원심 제동을 사용하지 않고서 실온에서 150xg로 15분간 원심분리한다. 이 과정으로 세포 성분들의 펠릿 및 혈소판 풍부 혈장(PRP)의 상등액이 얻어진다. PRP층을 각각의 관으로부터 모으고 각각의 공여자에 대해 풀링(pool)한다. 원심분리 후 세포 성분들의 이행(carry over)을 막기 위하여 대략 5ml의 PRP를 관에 남겨둔다. 쿨터 계수기를 사용하여 혈소판 농도를 측정한다.
- [0310] 세포 성분들의 펠릿을 함유한 15ml 관을 다시 1940xg으로 10분간 원심분리한다. 이것은 남아있는 대부분의 미립자 혈액 성분들을 펠릿화하고 혈소판 결핍 혈장(PPP)의 층을 남긴다. 각각의 공여자에 대해 PPP를 수집한다. 앞서 남겨 둔 PRP층을 PPP를 사용하여 대략 3x10<sup>8</sup> 플레이트/ml의 최종 농도로 희석한다(PPP를 사용함).
- [0311] 마이크로리더 플레이트 판독기(SpectraMax Plus 384, SoftMax Pro 소프트웨어, 제조원: Molecular Devices)를 사용하여 96-웰 플레이트에서 사람 혈소판 응집 분석을 수행한다. 플레이트에서 NaCl 중의 10x 최종 농도의 시험 화합물 15 $\mu$ l를 새로운 PRP 120 $\mu$ l와 혼합하고 5분간 배양한다. 배양 기간 후 40  $\mu$ M ADP 15 $\mu$ l를 반응 혼합물에 첨가한다. 이 ADP 첨가는 억제제의 부재하에 응집을 유도하기에 충분하다. 이어서 플레이트를 마이크로플레이트 판독기로 옮기고 20분에 걸쳐 응집을 측정한다. 장치 설정은 다음과 같다: 650nm에서의 흡광도, 1분 간격으로 판독하면서 20분간 수행, 판독 사이에 50초간 진탕, 모두 37 $^{\circ}$ C에서 수행. 분석 결과는 억제율(%)로 표시되며, 20분에 걸쳐 흡광도의 곡선하 면적(AUC)을 사용하여 산출한다.
- [0312] "본"-방법:
- [0313] 완충된 시트레이트 2ml를 함유한 20ml 주사기를 사용하여 건강한 지원자로부터 전혈을 수집한다. 항응고된 전혈을 15ml 폴리프로필렌 원심관에 옮긴다(관 1개당 10ml). 관을 원심 제동을 사용하지 않고서 실온에서 340xg로 15분간 원심분리한다. 이 과정으로 세포 성분들의 펠릿 및 혈소판 풍부 혈장(PRP)의 상등액이 얻어진다. PRP층을 각각의 관으로부터 모으고 각각의 공여자에 대해 풀링한다. 원심분리 후 세포 성분들의 이행을 막기 위하여 대략 5ml의 PRP를 관에 남겨둔다. 쿨터 계수기를 사용하여 혈소판 농도를 측정한다.
- [0314] 세포 성분들의 펠릿을 함유한 15ml 관을 다시 1940xg으로 10분간 원심분리한다. 이것은 남아있는 대부분의 미립자 혈액 성분들을 펠릿화하고 혈소판 결핍 혈장(PPP)의 층을 남긴다. 각각의 공여자에 대해 PPP를 수집한다. 앞서 남겨 둔 PRP층을 PPP를 사용하여 대략 3x10<sup>8</sup> 플레이트/ml의 최종 농도로 희석한다(PPP를 사용함).
- [0315] 혈소판 응집 프로파일러(PAP-4 또는 -8, Bio/Data corporation)를 사용하여 일회용 큐벳에서 사람 혈소판 응집 분석을 수행한다.
- [0316] 분석 큐벳에서 DMSO 중의 100x 최종 농도의 시험 화합물 4 $\mu$ l를 새로운 PRP 392 $\mu$ l와 혼합하고 37 $^{\circ}$ C에서 2분간 1,200rpm으로 교반하면서 배양한다. 배양 기간 후 250  $\mu$ M ADP 4 $\mu$ l를 반응 혼합물에 첨가한다. 이 ADP 첨가는 억제제의 부재하에 응집을 유도하기에 충분하다. 이 후 37 $^{\circ}$ C에서 1,200rpm으로 교반하면서 6분에 걸쳐 응집을 측정한다. 분석 결과는 억제율(%)로 표시되며, 6분에 걸쳐 최대 응집(Tmax) 또는 흡광도의 곡선하 면적(AUC)을 사용하여 산출한다.