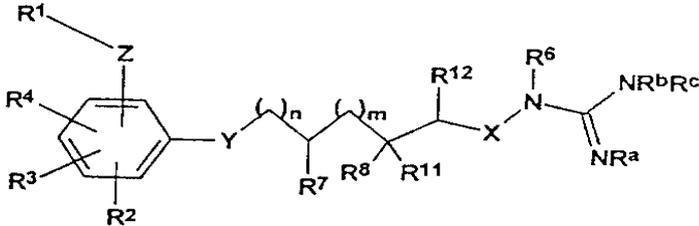


요약

본 발명은, 트롬빈과 같은 단백 분해 효소를 억제하는 하기 화학식 I로 표시되는 화합물 및 이것의 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 아미노구아니딘 화합물 및 알콕시구아니딘 화합물에 관한 것이다.

화학식 I



(식 중에서, X는 O 또는 NR⁹이고, R¹ 내지 R⁴, R⁶ 내지 R⁹, R¹¹, R¹², R^a, R^b, R^c, Y, Z, n 및 m은 본 명세서내에 설명되어 있음)

또한, 본 발명은 화학식 I로 표시되는 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 신규한 화합물은 프로테아제, 특히 트립신 유형의 세린 프로테아제, 예를 들면 키모트립신, 트립신, 트롬빈, 플라스민 및 인자 Xa의 유효한 억제제이다. 특정의 화합물은 트롬빈의 직접적이고 선택적인 억제에 의해 항혈전성 활성을 나타내거나, 항혈전성 활성을 갖는 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체이다. 본 발명은 본 발명의 화합물과 약학적으로 허용 가능한 담체로 이루어지는, 포유류에서 혈소판 손실을 억제하고, 혈소판 응집물의 형성을 억제하며, 피브린의 형성을 억제하고, 혈전 형성을 억제하며, 색전 형성을 억제하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 다른 용도는 혈액 수집, 혈액 순환 및 혈액 보관에 사용되는 장치, 예를 들면 카테터, 혈액 투석기, 혈액 수집 주사기, 혈액 수집 튜브, 혈액 라인 및 스텐트를 제조하는데 사용된 재료내에 매립되어 있거나 그 재료에 결합되어 있는 항응고제로서 사용하는 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 효소 억제제로서 작용하는 신규한 화합물, 구체적으로 단백 분해 효소의 비펩티드성 억제제의 신규한 부류에 관한 것이다.

배경기술

프로테아제는 단일의 특이적 펩티드 결합 위치에서 단백질을 분해하는 효소이다. 프로테아제는 4가지 일반적 부류, 즉 세린 프로테아제, 티올 또는 시스테인 프로테아제, 산 또는 아스파르틸 프로테아제 및 금속 프로테아제로 분류할 수 있다 (Cuypers 등, *J. Biol. Chem.* 257:7086(1982)). 프로테아제는 다양한 생물학적 활성, 예를 들면 소화, 혈병의 생성과 용해, 생식, 그리고 이종 세포 및 유기체에 대한 면역 반응에 필수적이다. 변형(이상) 단백 분해는 사람 및 기타 포유 동물에서 다수의 질환 상태와 관련되어 있다. 사람의 호중구 프로테아제, 엘라스타제 및 카텡신 G는 조직 파괴에 의해 특정적으로 나타나는 질환 상태에 기여하는 것과 관련되어 있다. 이러한 질환 상태로는 기증, 류마티스양 관절염, 각막 궤양 및 사구체 신염을 들 수 있다. (Barret, in *Enzyme Inhibitors as Drugs*, Sandler, ed., University Park Press, Baltimore, (1980)). 또 다른 프로테아제, 예를 들면 플라스민, C-1 에스테라제, C-3 콘베르타제(전환 효소), 우로키나제, 플라스미노오겐 활성화 인자, 애크로신(acrosin) 및 칼리크레인은 포유 동물의 정상적인 생리학적 작용에 중요한 역할을 한다. 수많은 실험에서는, 치료할 목적으로 포유 동물을 요법 치료하는 과정에서 1종 이상의 단백 분해 효소의 작용을 봉쇄시키는 것이 유리하다.

세린 프로테아제는 엘라스타제(사람 백혈구), 카텡신 G, 플라스민, C-1 에스테라제, C-3 콘베르타제, 우로키나제, 플라스미노오겐 활성화 인자, 애크로신, 키모트립신, 트립신, 트롬빈, 인자 Xa 및 칼리크레인과 같은 효소를 포함한다.

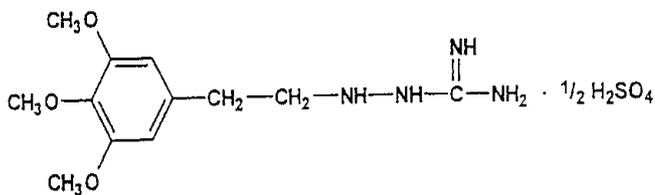
사람 백혈구 엘라스타제는 염증 부위에서 다형핵 백혈구에 의해 방출되어 다수의 질환 상태를 일으키는 원인이다. 카텝신 G는 또 다른 사람의 호중구 세린 프로테아제이다. 이들 효소의 활성을 억제하는 성능을 지닌 화합물은 통풍, 류마티스양 관절염 및 기타 염증성 질환을 치료하는 데, 그리고 기증을 치료하는 데 유용한 항염증성 효과를 가질 것으로 기대된다. 키모트립신과 트립신은 소화 효소이다. 이들 효소의 억제제는 췌장염을 치료하는 데 유용하다. 우로키나제 및 플라스미노오겐 활성화 인자의 억제제는 과도한 세포 성장 질환 상태, 예를 들면 양성 전립선 비대증, 전립선 암종 및 건선을 치료하는 데 유용하다.

세린 프로테아제 트롬빈은 지혈 및 혈전증에 중심적 역할을 하며, 다인성 단백질로서 혈소판, 내피 세포, 평활근 세포, 백혈구, 심장 및 뉴런 상에 다수의 효과를 유도한다[Tapparelli 등, *Trends in Pharmacological Sciences* 14: 366-376 (1993); Leflovits and Topol, *Circulation* 90(3):1522-1536(1994); Harker, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5 (Supp 1): S47-S58 (1994)]. 내인성 경로(접촉 활성화) 또는 외인성 경로(비내피 표면에 대한 혈장의 노출, 혈관 벽 손상 또는 조직 인자 방출에 의한 활성화)를 통한 응고 다단계의 활성화는 트롬빈에 집중되는 일련의 생화학적 반응을 유도한다. 트롬빈은 최종적으로 지혈성 플러그(응괴 형성)를 유도하는 피브리노오겐을 분해하고, 세포 표면 트롬빈 수용체의 독특한 단백 분해를 통해 혈소판을 강력하게 활성화시키고(Coughlin, *Seminars in Hematology* 31(4):270-277(1994)), 피이드 백 메카니즘을 통해 자체 생산을 자가 증폭한다. 따라서, 트롬빈 작용의 억제제는 심근 경색, 불안정한 안지나(unstable angina), 발작, 재발 협착증, 심정맥 혈전증, 외상, 폐혈증 또는 중앙 전이에 의해 발생하는 산재성 혈관내 응고, 혈액 투석, 심폐 바이패스 외과 수술, 성인 호흡 곤란 증후군, 내독소 쇼크, 류마티스양 관절염, 궤양성 대장염, 경화, 전이, 화학 요법 중의 응고성 항진, 알츠하이머 질환, 다운 증후군, 안(eye)내의 피브린 형성, 및 상처 치유를 포함한 심장 혈관 질환 및 비심장 혈관 질환의 숙주에서 치료적 효능을 가지고 있다. 기타 용도로는 혈액 수집, 혈액 순환 및 혈액 보관에 사용되는 장치, 예를 들면 카테터, 혈액 투석기, 혈액 수집 주사기, 혈액 수집 튜브, 혈액 라인(blood line) 및 스텐트(stent)의 제조에 사용된 재료내에 매립되어 있거나 그 재료에 물리적으로 결합되어 있는 항응고제로서 상기 트롬빈 억제제의 용도를 들 수 있다.

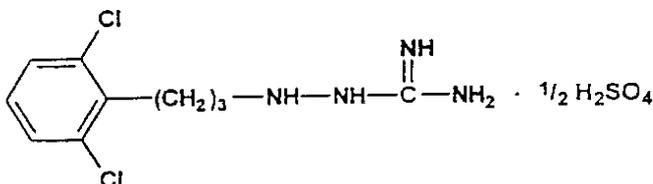
인자 Xa는 응고 경로에 존재하는 또 다른 세린 프로테아제이다. 인자 Xa는 인지질막 상의 인자 Va 및 칼슘과 결합하여 프로트롬비나제 복합체를 형성한다. 이어서, 상기 프로트롬비나제 복합체는 프로트롬빈을 트롬빈으로 전환시킨다(Claeson, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5:411-436(1994); Harker, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5(Suppl 1):S47-S58(1994)). 인자 Xa의 억제제는 트롬빈을 직접적으로 억제하는 약물 이상의 이점을 제공하는데, 그 이유는 직접적인 트롬빈 억제제가 상당할 정도로 새로운 트롬빈을 계속 생성할 수 있기 때문이다(Leklovits 및 Topol, *Circulation* 90(3): 1522-1536(1994); Harker, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5(Suppl 1): S47-S58(1994)).

현재 이용 가능한 프로테아제 억제제보다 더 큰 생체 이용율과 더 작은 부작용을 지닌 것으로서, 강력하고 선택적인 프로테아제 억제제인 비펩티드성 화합물에 대한 요구가 지속되고 있다. 따라서, 강력한 억제 성능 및 낮은 포유류 독성을 지닌 것이 특징인, 강력한 프로테아제 억제제의 신규한 부류는 다수의 포유류 단백 분해 질환 상태의 치료를 비롯한 다양한 질병에 대하여 효능상 유효한 치료제이다.

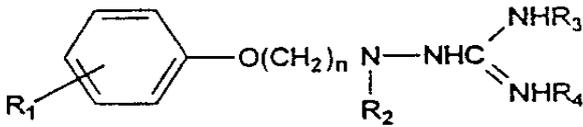
문헌[Ozawa. H. 등, *Yakugaku Zasshi*, 95(8): 966-74(1975)]에서는 다수의 벤질 및 벤질리딘 아미노구아니딘 화합물과 벤질 및 벤질리딘 아미노히드라존 화합물을 개시하고 있다. 예를 들면, 다음과 같은 염을 기재하고 있다. 이 화합물은 래트에 있어서 혈압에 미치는 효과에 대하여 시험하였다.



및



문헌[Augstein, J. 등, *J. Med. Chem.*, 10(3): 391-400(1967)]에서는 하기 화학식으로 표시되는 일련의 아릴옥시알킬아미노-구아니딘을 개시하고 있다.



일부 화합물에 있어서, 상기 식 중 R₁은 메톡시이고, 한편 R₂는 수소이며, R₃과 R₄는 수소 또는 메틸이다. 방향족 고리내에 클로로 및 메틸 치환체를 함유하는 다수의 그러한 아미노구아니딘은 아드레날린성 뉴런 보호 특성을 지니며, 시험관내 도파민 β-산화 효소를 억제하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 방향족 고리내에 1개 이상의 메톡시 치환체를 함유하는 아미노구아니딘의 합성 및 시험도 개시하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 후술하는 화학식 I로 표시되는 신규한 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 I로 표시되는 화합물의 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 신규한 화합물은 프로테아제, 특히 트립신 유형의 세린 프로테아제, 예를 들면 키모트립신, 트립신, 트롬빈, 플라스민 및 인자 Xa에 대한 강력한 억제제이다. 화합물 중 특정한 것은 트롬빈의 직접적이고 선택적인 억제에 의한 항혈전성 활성을 나타내고, 또한 항혈전성 활성을 갖는 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체이다.

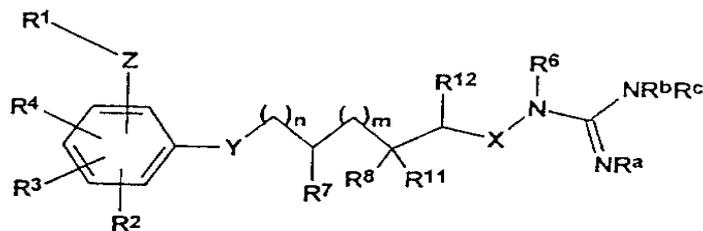
본 발명은 본 발명의 화합물과 약학적으로 허용 가능한 담체로 이루어지는, 포유 동물에서 혈소판의 손실을 억제하고, 혈소판 응집의 형성을 억제하며, 피브린의 형성을 억제하고, 혈전 형성을 억제하며, 색전 형성을 억제하는 조성물을 포함한다. 이 조성물은 항응고제, 항혈소판제 및 혈전 용해제를 임의로 포함할 수 있다. 조성물은 소정의 억제를 수행하기 위하여 혈액, 혈액 생성물 또는 포유류 기관에 첨가할 수 있다.

또한, 본 발명은 포유류에 있어서 변형 단백질 분해를 억제하거나 치료하는 방법과, 심근 경색, 불안정한 안지나, 발작, 재발협착증, 심정맥 혈전증, 외상, 패혈증 또는 중양 전이에 의한 발생하는 산재성 혈관내 응고, 혈액 투석, 심폐 바이패스 외과 수술, 성인 호흡 곤란 증후군, 내독소 쇼크, 류마티스양 관절염, 궤양성 대장염, 경화, 전이, 화학 요법 중의 응고성 항진, 알츠하이머 질환, 다운 증후군, 안(eye)내의 피브린 형성, 및 상처 치유를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명 화합물의 기타 용도로는 혈액 수집, 혈액 순환, 및 혈액 보관에 사용되는 장치, 예를 들면 카테터, 혈액 투석기, 혈액 수집 주사기, 혈액 수집 튜브, 혈액 라인 및 스텐트의 제조에 사용된 재료내에 매립되어 있거나 그 재료에 물리적으로 결합되어 있는 항응고제로서의 용도가 있다.

또한, 본 발명은 포유 동물에 있어서 표면에 공유 결합 또는 비공유 결합으로 본 발명의 화합물을 결합시킴으로써, 표면의 응고 형성(thrombogenicity)을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이것의 용매화물, 수화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

화학식 I



상기 식 중에서,

R¹은 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 중의 하나이고, 이들은 임의로 치환될 수 있으며,

Z는 -NR¹⁰SO₂-, -SO₂NR¹⁰-, -NR¹⁰C(R^yR^z)-, -C(R^yR^z)NR¹⁰-, -OSO₂-, -SO₂O-, -OC(R^yR^z)-, -C(R^yR^z)O-, -NR¹⁰CO- 또는 -CONR¹⁰- 중의 하나이고,

R^y와 R^z는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, 아미노알킬, 모노알킬 아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 카르복시 중의 하나이며,

R², R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 트리플루오로메틸, 할로젠, 히드록시알킬, 시아노, 니트로, 카르복사미도, -CO₂R^x, -CH₂OR^x 또는 -OR^x 중의 하나이거나, 또는 인접한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, R²와 R³은 함께 -CH=CH-CH=CH- 또는 -(CH₂)_q-(여기서, q는 2 내지 6임) 중의 하나를 형성할 수도 있고, R⁴는 상기 정의한 바와 같으며,

R^x는, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬 중의 하나이고, 상기 알킬기 또는 시클로알킬기는 임의로 1개 이상의 불포화를 가질 수 있으며,

Y는 -O-, -NR¹⁰-, -S-, -CHR¹⁰- 또는 공유 결합 중의 하나이고,

X는 산소 또는 NR⁹이며,

R⁹는 수소, 알킬, 시클로알킬 또는 아릴 중의 하나이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬 또는 아릴은 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 히드록시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아르알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 아실아미노, 시아노 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의로 치환될 수 있으며,

R⁶은 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노(C₂₋₁₀)알킬, 디알킬아미노(C₂₋₁₀)알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는 대안으로 R⁶과 R¹²는 함께 -(CH₂)_w-(여기서, w는 1 내지 5임)를 형성하고,

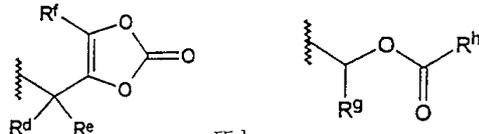
R⁷은 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 카르복시알킬, 히드록시, 알콕시, 아르알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노 중의 하나인데, 단 R⁷이 히드록시, 알콕시, 아르알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노 중의 하나일 때, n은 0이 아니어야 하며,

R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는

R⁷과 R⁸은 함께 -(CH₂)_y-(여기서, y는 0(결합), 1 또는 2임)를 형성하고, 한편 R¹¹과 R¹²는 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁷과 R¹²는 함께 -(CH₂)_q-(여기서, q는 0(결합) 또는 1 내지 8임)를 형성하고, 한편 R⁸과 R¹¹은 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁸과 R¹¹은 함께 -(CH₂)_r-(여기서, r은 2 내지 8임)를 형성하고, 한편 R⁷과 R¹²는 상기 정의한 바와 같으며,

R¹⁰은, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시(C₂₋₁₀)알킬, 아미노(C₂₋₁₀)알킬, 모노알킬아미노(C₂₋₁₀)알킬, 디알킬아미노(C₂₋₁₀)알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이고,

R^a , R^b 및 R^c 는 독립적으로 수소, 알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 시아노 또는 $-CO_2R^w$ 중의 하나이며,



R^w 는 알킬, 시클로알킬, 페닐, 벤질, 또는 이고, 여기서 R^d 와 R^e 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 페닐이며, R^f 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 페닐이고, R^g 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 페닐이며, R^h 는 아르알킬 또는 C_{1-6} 알킬이고,

n 은 0 내지 8이며, m 은 0 내지 4이다.

본 발명의 영역내에 속하는 화합물의 바람직한 부류에는 다음과 같은 화학식 I로 표시되는 화합물이 포함된다.

상기 화학식 I에서, R^1 은 C_{6-10} 아릴, 피리디닐, 티오펜(즉, 티오펜), 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐 또는 테트라히드로퀴놀리닐 중의 하나이고, 이들은 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아르(C_{1-6})알콕시, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 아미노알콕시, 아미노, 모노(C_{1-4})알킬아미노, 디(C_{1-4})알킬아미노, C_{2-6} 알콕시카르보닐아미노, C_{2-6} 알콕시카르보닐, 카르복시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{2-6} 히드록시알콕시, (C_{1-6})알콕시(C_{2-6})알콕시, 모노(C_{1-4})알킬아미노(C_{2-6})알콕시, 디(C_{1-4})알킬아미노(C_{2-6})알콕시, C_{2-10} 모노(카르복시알킬)아미노, 디(C_{2-10} 카르복시알킬)아미노, C_{6-14} 아르(C_{1-6})알콕시카르보닐, C_{2-6} 알킬닐카르보닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{2-6} 알케닐설포닐, C_{2-6} 알킬닐설포닐, C_{6-10} 아릴설포닐, C_{6-10} 아르(C_{1-6})알킬설포닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬설포나미도, C_{6-10} 아릴설포나미도, C_{6-10} 아르(C_{1-6})알킬설포나미도, 아미디노, 구아니디노, C_{1-6} 알킬이미노아미노, 포르밀이미노아미노, C_{2-6} 카르복시알콕시, C_{2-6} 카르복시알킬, 카르복시알킬아미노, 시아노, 트리플루오로메톡시, 퍼플루오로에톡시 및 $R^{13}R^{14}NSO_2^-$ 중의 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환되며,

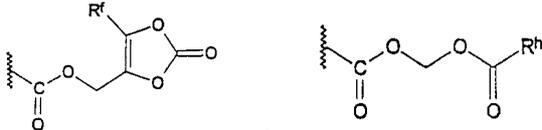
여기서 R^{13} 과 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 시아노(C_{2-10})알킬, 히드록시(C_{2-10})알킬, 알콕시(C_{2-10})알킬, 모노알킬아미노(C_{2-10})알킬 및 디알킬아미노(C_{2-10})알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{13} 과 R^{14} 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 상기 질소 이외에도 산소, 황 또는 질소(NR^{15})와 같은 1개 이상의 헤테로 원자를 임의로 함유하는 3원 내지 7원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 포화되는 것이 바람직하며, 상기 고리는 히드록시, 아실옥시, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 시아노(C_{2-10})알킬, 히드록시(C_{2-10})알킬, 알콕시(C_{2-10})알킬, 모노알킬아미노(C_{2-10})알킬, 디알킬아미노(C_{2-10})알킬, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르복시아미도, 포르밀, 알카노일, 아로일, 아르알카노일, 설포닐, 알킬설포닐, 알콕시설포닐, 설포나미도, 포스포닐, 포스포르아미도 및 포스피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 임의의 치환체를 가지며, 상기 R^{15} 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 시아노(C_{2-10})알킬, 히드록시(C_{2-10})알킬, 알콕시(C_{2-10})알킬, 모노알킬아미노(C_{2-10})알킬, 디알킬아미노(C_{2-10})알킬, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르복시아미도, 포르밀, 알카노일, 아로일, 아르알카노일, 설포닐, 알킬설포닐, 알콕시설포닐, 설포나미도, 포스포닐, 포스포르아미도 및 포스피닐로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Z 는 $-SO_2O^-$, $-SO_2NR^{10}$, $-C(R^yR^z)O^-$ 또는 $-OC(R^yR^z)-$ 중의 하나이며, 여기서 R^y 와 R^z 는 각각 수소이고,

R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₈시클로알킬, 페닐, 벤질, 트리플루오로메틸, 할로젠, 히드록시(C₁₋₄)알킬, 시아노, 니트로, 카르복사미도, 카르복시, C₁₋₄알콕시카르보닐, C₁₋₄알콕시메틸 또는 C₁₋₄알콕시 중의 하나이거나, 또는 대안으로 인접한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, R²와 R³은 함께 -CH=CH-CH=CH- 또는 -(CH₂)_q- (여기서, q는 2 내지 6임) 중의 하나를 형성할 수도 있고, R⁴는 상기 정의한 바와 같으며,

Y는 -O-, -S-, -NR¹⁰- 또는 공유 결합 중의 하나이고,

R^a, R^b 및 R^c는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, 히드록시, C₁₋₄알콕시, 페녹시, C₁₋₄알킬옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 시



아노, 또는 중의 하나이며, 여기서 R^h는 벤질, 메틸, 에틸, 이소프로필, sec-부틸 또는 t-부틸이고, R^f는 수소 또는 C₁₋₆알킬이며,

R⁶은 수소, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬, C₆₋₁₀아릴, C₂₋₁₀히드록시알킬, C₂₋₁₀아미노알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₈)알킬, 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₈)알킬 또는 C₂₋₁₀카르복시알킬 중의 하나이고,

R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₁₀카르복시알킬 또는 C₂₋₁₀히드록시알킬 중의 하나이거나, 또는 R⁷과 R⁸은 함께 -(CH₂)_y- (여기서, y는 0, 1 또는 2임)를 형성하고, 한편 R¹¹과 R¹²는 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁷과 R¹²는 함께 -(CH₂)_q- (여기서, q는 0(결합), 1, 2 또는 3임)를 형성하고, 한편 R⁸과 R¹¹은 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁸과 R¹¹은 함께 -(CH₂)_r- (여기서, r은 2, 3 또는 4임)를 형성하고, 한편 R⁷과 R¹²는 상기 정의한 바와 같으며,

R⁹는 수소 또는 C₁₋₁₀알킬이고, 아미노, 모노(C₁₋₄)알킬아미노, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 카르복시, 페닐, C₁₋₄알킬옥시카르보닐, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알콕시카르보닐, C₁₋₆아실아미노, 시아노 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의로 치환되며,

R¹⁰은, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 벤질, 페닐, C₂₋₁₀히드록시알킬, C₂₋₁₀아미노알킬, C₁₋₄모노알킬아미노(C₂₋₈)알킬, C₁₋₄디알킬아미노(C₂₋₈)알킬 또는 C₂₋₁₀카르복시알킬이고,

n은 0 내지 8이며, m은 0 내지 4이다.

이러한 바람직한 실시양태에 있어서, R¹은 C₆₋₁₀아릴, 피리디닐, 티오펜닐(즉, 티오펜), 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐 또는 테트라히드로퀴놀리닐 중의 하나일 수 있고, 이들은 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆아미노알킬, C₁₋₆아미노알콕시, 아미노, 모노(C₁₋₄)알킬아미노, 디(C₁₋₄)알킬아미노, C₂₋₆알콕시카르보닐아미노, C₂₋₆알콕시카르보닐, 카르복시, C₁₋₆히드록시알킬, C₂₋₆히드록시알콕시, C₂₋₁₀모노(카르복시알킬)아미노, 비스(C₂₋₁₀카르복시알킬)아미노, C₆₋₁₄아르(C₁₋₆)알콕시카르보닐, C₂₋₆알킬닐카르보닐, C₁₋₆알킬설포닐, C₂₋₆알케닐설포닐, C₂₋₆알킬닐설포닐, C₁₋₆알킬설포닐, C₁₋₆알킬설포아미도, 아미디노, 구아니디노, C₁₋₆알킬이미노아미노, 포르밀이미노아미노, C₂₋₆카르복시알콕시, C₂₋₆카르복시알킬, 카르복시알킬아미노, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 퍼플루오로에톡시 중의 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환된다.

본 발명 화합물의 특히 바람직한 부류에는 다음과 같은 화학식 I로 표시되는 화합물이 포함된다.

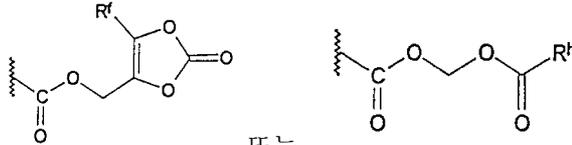
상기 화학식 I에서, R¹은 페닐, 나프틸, 피리딜, 티오펜일, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐 중의 하나이고, 클로로, 메톡시, 메틸, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 아미노 또는 디메틸아미노 중의 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환되며,

Z는 -SO₂O-, -SO₂NR¹⁰-, -CH₂O- 또는 -OCH₂- 중의 하나이고,

R²와 R³은 수소 또는 C₁₋₄알킬이거나, 또는 R²와 R³은 함께 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수도 있고,

R⁴는 수소, 메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메틸 중의 하나이며,

Y는 O, NR¹⁰ 또는 공유 결합 중의 하나이고,



R^a, R^b 및 R^c는 수소, 히드록시, 이고, R^f는 수소 또는 메틸이며, 또는 이며, 여기서 R^h는 벤질 또는 t-부틸

R⁶은 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄히드록시알킬, C₂₋₄카르복시알킬, C₂₋₄아미노알킬, 디메틸아미노(C₂₋₈)알킬 또는 메틸아미노(C₂₋₈)알킬이고,

R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₁₀히드록시알킬 또는 C₂₋₁₀카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는 R⁷과 R⁸은 함께 -(CH₂)_y- (여기서, y는 0, 1 또는 2임)를 형성하고, 한편 R¹¹과 R¹²는 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁷과 R¹²는 함께 -(CH₂)_q- (여기서, q는 0(결합), 1, 2 또는 3임)를 형성하고, 한편 R⁸과 R¹¹은 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁸과 R¹¹은 함께 -(CH₂)_r- (여기서, r은 2, 3 또는 4임)를 형성하고, 한편 R⁷과 R¹²는 상기 정의한 바와 같으며,

R⁹는 수소 또는 C₁₋₄알킬이고,

R¹⁰은, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄히드록시알킬, C₂₋₄카르복시알킬, C₂₋₄아미노알킬, 디메틸아미노(C₂₋₈)알킬 또는 메틸아미노(C₂₋₈)알킬이며,

n은 0 내지 4이고, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

본 발명 화합물의 또 다른 특히 바람직한 부류에는 다음과 같은 화학식 I로 표시되는 화합물이 포함된다.

상기 화학식 I에서, R¹은 알킬설포닐, 아릴설포닐 및 R¹³R¹⁴NSO₂- 중의 하나에 의해 치환된 페닐이고, 여기서 R¹³과 R¹⁴는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 피리딜, 피리딜(C₁₋₄)알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬 및 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹³과 R¹⁴는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성할 수도 있고, 이 헤테로시클릭 고리는 N-모르폴리노설포닐, N-피페라지닐설포닐(C₁₋₆알킬, C₁₋₆히드록시알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴(C₁₋₆)알킬, C₁₋₆알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포닐, C₁₋₆알킬카르보닐, 모르폴리노 또는 C₆₋₁₀아릴카르보닐에 의해 임의로 N' 치환됨), N-피롤릴설포닐, N-피페리디닐설포닐, N-피롤리디닐설포닐, N-디히드로피리딜설포닐, N-인돌릴설포닐로 이루어진 군으로부터 선택

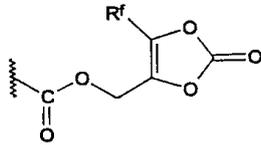
되며, 상기 헤테로시클릭 고리는 히드록시, C₁₋₈알카노일옥시, C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴옥시, 아미노, 모노C₁₋₆알킬아미노, 디C₁₋₆알킬아미노, C₁₋₈알카노일아미노, C₁₋₄알킬, C₃₋₇시클로알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬, 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬, 카르복시, C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르복사미도, 포르밀, C₁₋₆알카노일, C₆₋₁₀아로일, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알카노일, 설푸닐, C₁₋₆알킬설푸닐, C₁₋₆알콕시설푸닐, 설푸나미도, 포스포닐, 포스포르아미도 또는 포스포닐 중의 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있고,

Z는 -SO₂O-, -SO₂NR¹⁰-, -CH₂O- 또는 -OCH₂- 중의 하나이며,

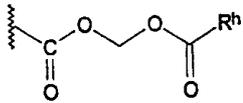
R²와 R³은 수소 또는 C₁₋₄알킬이거나, 또는 R²와 R³은 함께 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수도 있고,

R⁴는 수소, 메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메틸 중의 하나이며,

Y는 O, NR¹⁰ 또는 공유 결합 중의 하나이고,



R^a, R^b 및 R^c는 수소, 히드록시, 또는



이며, 여기서 R^h는 벤질 또는 t-부틸이고, R^f는 수소 또는 메틸이며,

R⁶은 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄히드록시알킬, C₂₋₄카르복시알킬, C₂₋₄아미노알킬, 디메틸아미노(C₂₋₈)알킬 또는 메틸아미노(C₂₋₈)알킬이고,

R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₁₀히드록시알킬 또는 C₂₋₁₀카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는 R⁷과 R⁸은 함께 -(CH₂)_y- (여기서, y는 0, 1 또는 2임)를 형성하고, 한편 R¹¹과 R¹²는 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁷과 R¹²가 함께 -(CH₂)_q- (여기서, q는 0(결합), 1, 2 또는 3임)를 형성하고, 한편 R⁸과 R¹¹은 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁸과 R¹¹은 함께 -(CH₂)_r- (여기서, r은 2, 3 또는 4임)를 형성하고, 한편 R⁷과 R¹²는 상기 정의한 바와 같으며,

R⁹는 수소 또는 C₁₋₄알킬이고,

R¹⁰은, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄히드록시알킬, C₂₋₄카르복시알킬, C₂₋₄아미노알킬, 디메틸아미노(C₂₋₈)알킬 또는 메틸아미노(C₂₋₈)알킬이며,

n은 0 내지 4이고, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

화학식 I의 -Z-R¹ 부위는 Y에 대하여 오르토, 메타 또는 파라 위치로, 바람직하게는 메타 위치로 벤젠 고리에 결합된다.

본 발명의 바람직한 화합물은, Y가 2가 산소(-O-), -NR¹⁰- 또는 공유 결합 중의 하나이고, 가장 바람직하게는 -O-이며, Z가 -SO₂NR¹⁰-, -SO₂O- 또는 -CH₂O- 중의 하나이고, 가장 바람직하게는 -SO₂O-인 화학식 I로 표시되는 화합물이다.

본 발명의 바람직한 화합물은, R¹이 C₁₋₁₂알킬, 특히 C₃₋₈알킬, C₄₋₇시클로알킬, C₂₋₈알케닐, C₂₋₈알키닐 또는 C₆₋₁₄아릴, 특히 C₆₋₁₀아릴 중의 하나이고, 이들은 임의로 치환되는 것인 화학식 I로 표시되는 화합물이다. R¹ 부위 상에 임의로 존재할 수 있는 치환체로는 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 할로젠, 알콕시, 아르알콕시, 아미노알콕시, 아미노알킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알콕시, 모노알킬아미노알콕시, 디알킬아미노알콕시, 시아노, 아릴, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복시, 카르복시알킬, 카르복시알콕시, 모노(히드록시알킬)아미노, 비스(히드록시알킬)아미노, 모노(카르복시알킬)아미노, 비스(카르복시알킬)아미노, 알콕시카르보닐아미노, 알콕시카르보닐, 아르알콕시카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설포닐, 알케닐설포닐, 알키닐설포닐, 아릴설포닐, 아르알킬설포닐, 알킬설포닐, 알킬설포나미도, 아릴설포나미도, 아르알킬설포나미도, 아미디노, 구아니디노, 알킬이미노아미노, 포르밀이미노아미노, 트리플루오로메톡시, 퍼플루오로에톡시 또는 아미노설포닐기 R¹³R¹⁴NSO₂- 중의 1개 이상, 바람직하게는 1개 또는 2개를 들 수 있고, 여기서 R¹³과 R¹⁴는 상기 정의한 바와 같다. R¹의 아릴, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 및 아르알킬 부위 상에 존재하는 또 다른 치환체로는 1개 이상, 바람직하게는 1개 또는 2개의 알킬 부위를 들 수 있다.

R¹ 상에 존재하는 임의의 치환체의 바람직한 예로는 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆아미노알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알콕시, 비페닐(C₁₋₆)알콕시C₁₋₆아미노알콕시, 아미노, 모노(C₁₋₄)알킬아미노, 디(C₁₋₄)알킬아미노, C₂₋₆알콕시카르보닐아미노, C₂₋₆알콕시카르보닐, 카르복시, C₁₋₆히드록시알킬, C₂₋₁₀모노(카르복시알킬)아미노, 비스(C₂₋₁₀카르복시알킬)아미노, C₆₋₁₄아르(C₁₋₆)알콕시카르보닐, C₂₋₆알키닐카르보닐, C₁₋₆알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포닐, C₂₋₆알케닐설포닐, C₂₋₆알키닐설포닐, C₁₋₆알킬설포닐, C₁₋₆알킬설포나미도, 아미디노, 구아니디노, C₁₋₆알킬이미노아미노, 포르밀이미노아미노, C₂₋₆카르복시알콕시, 카르복시알킬아미노, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 퍼플루오로에톡시를 들 수 있다.

R¹ 상에 존재하는 임의의 치환체의 또 다른 바람직한 예로는 C₁₋₆알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포닐, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포나미도, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬설포나미도, N-모르폴리노설포닐 및 R¹³R¹⁴NSO₂-를 들 수 있으며, 여기서 R¹³과 R¹⁴는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 피리딜, 피리딜(C₁₋₄)알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬 및 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹³과 R¹⁴는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이 헤테로시클릭 고리는 N-모르폴리노설포닐, N-피페라지닐설포닐(C₁₋₆알킬, C₁₋₆히드록시알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴(C₁₋₆)알킬, C₁₋₆알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포닐, C₁₋₆알킬카르보닐, 모르폴리노 또는 C₆₋₁₀아릴카르보닐에 의해 임의로 N' 치환됨), N-피롤릴설포닐, N-피페리디닐설포닐, N-피롤리디닐설포닐, N-디히드로피리딜설포닐, N-인돌릴설포닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 헤테로시클릭 고리는 히드록시, C₁₋₈알카노일옥시, C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴옥시, 아미노, 모노 C₁₋₆알킬아미노, 디C₁₋₆알킬아미노, C₁₋₈알카노일아미노, C₁₋₄알킬, C₃₋₇시클로알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬, 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬, 카르복시, C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르복사미도, 포르밀, C₁₋₆알카노일, C₆₋₁₀아로일, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알카노일, 설포닐, C₁₋₆알킬설포닐, C₁₋₆알콕시설포닐, 설포나미도, 포스포닐, 포스포르아미도 또는 포스포닐 중의 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있다.

본 발명 화합물의 또 다른 바람직한 부류는 R¹이 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴인 화학식 I로 표시되는 화합물이다. 바람직한 R¹ 헤테로아릴기로는 피리딜, 피라졸릴, 티오펜, 크로메닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 테트라히드로퀴놀리닐, 보다 바람직하게는 티오펜, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐 및 테트라히드로퀴놀리닐, 특히 바람직하게는 티오펜, 이소퀴놀리닐 및 퀴놀리닐을 들 수 있다. R¹이 치환된 헤테로아릴인 경우의 바람직

한 화합물로는 전단락에 열거되어 있는 치환체 1개 이상, 바람직하게는 1개 또는 2개를 갖는 것이 바람직한 것으로 언급된 헤테로아릴기 1개를 함유하는 화합물을 들 수 있다. R¹이 치환된 헤테로아릴인 경우의 바람직한 치환체로는 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 아미디노, 구아니디노, 카르복시알콕시, 카르복시알킬아미노, 아미노, 모노(C₁₋₆)알킬아미노 및/또는 디(C₁₋₆)알킬아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환체, 바람직하게는 1개 내지 3개의 치환체를 들 수 있다.

R¹의 유용한 예로는 페닐, 클로로페닐, 요오도페닐, 디클로로페닐, 브로모페닐, 트리플루오로메틸페닐, 메틸설포닐페닐, 디(트리플루오로메틸)페닐, 메틸페닐, t-부틸페닐, 메톡시페닐, 디메톡시페닐, 히드록시페닐, 카르복시페닐, 아미노페닐, 메틸아미노페닐, n-부틸아미노페닐, 아미디노페닐, 구아니디노페닐, 포르밀이미노아미노페닐, 아세트이미도일아미노페닐, 메톡시카르보닐페닐, 에톡시카르보닐페닐, 카르복시메톡시페닐, 나프틸, 히드록시나프틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 2-프로필부틸, 5-클로로-2-메톡시페닐, 2-시아노페닐, 2-(N-히드록시)아미노페닐, 2-(4-비페닐메톡시)페닐, 2-(3-비페닐메톡시)페닐, 벤질, 3-(6-(2,3-디히드로-1,1-디옥소벤조[b]티오펜)페닐, 2-(페닐설포닐)페닐, 2,4-비스(메틸설포닐)페닐 및 2-클로로-4-메틸설포닐페닐을 들 수 있다. 또 다른 유용한 예로는 8-퀴놀리닐, 5-메틸-8-퀴놀리닐, 4-벤조-2,1,3-티아디아졸릴, 5-클로로-2-티오펜, 5-클로로-1,3-디메틸-4-피라졸릴, 피리딜, 이소퀴놀리닐 및 테트라히드로퀴놀리닐을 들 수 있다.

R¹이 R¹³R¹⁴NSO₂-에 의해 치환된 페닐인 경우, R¹의 유용한 예로는 2-(N-메틸펜에틸아미노설포닐)페닐, 비스(2-메톡시에틸)아미노설포닐페닐, 2-(N-메틸-(3,4-디메톡시페닐)에틸아미노설포닐)페닐, N-메틸-N-에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐페닐, 2-(N-메틸-N-(2-(2-피리딜)에틸)-아미노설포닐)페닐, 2-(N-프로필-N-(2-(2-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐, 2-(N-에틸-N-(4-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐, 2-(N-메틸-N-(4-메톡시페닐)-아미노설포닐)페닐, 2-(N-메틸-N-(4-메톡시카르보닐페닐)아미노설포닐)페닐, 2-(N-(2-시아노에틸)-N-(3-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐, 2-(N,N-비스-(2-시아노에틸)아미노설포닐)페닐, 2-(N-(2-에톡시카르보닐에틸)-N-벤질-아미노설포닐)페닐, 2-(N-메틸-N-(2-(4-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐, 2-(N-(에톡시카르보닐메틸)-N-(2-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐, 2-(N,N-비스-(에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐)페닐, 2-(N,N-비스-(카르복시메틸)아미노설포닐)페닐, 2-(N-메틸-N-(4-카르복시페닐)아미노설포닐)페닐, 2-(N-(2-카르복시에틸)-N-벤질아미노설포닐)페닐, 2-(N-(2-시아노에틸)-N-(2-푸라닐메틸)아미노설포닐)페닐, 2-(N-에틸-N-(1-벤질-3-피롤리디닐)아미노설포닐)페닐, 2-(N-벤질-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐, 2-(N-메틸-N-(1-메틸-4-피페리디닐)아미노설포닐)페닐, 2-(N-메틸-N-(3-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐, 2-(N-에틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐, 2-(2-(4-모르폴리닐)에틸아미노설포닐)페닐, 2-(N-메틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐, N-에틸-3,4-(메틸렌디옥시)아닐리노설포닐페닐, 2-(N-메틸-N-(3-(N,N-디메틸아미노)프로필)아미노설포닐)페닐 및 2-(4-피리딜메틸-아미노설포닐)페닐을 들 수 있다.

R¹이 R¹³R¹⁴NSO₂-에 의해 치환된 페닐인 경우, R¹의 또 다른 유용한 예로는 2-모르폴리닐설포닐페닐, 2-(아세틸피페라지닐설포닐)페닐, 2-(4-(에틸옥시카르보닐)피페리디닐설포닐, 2-(4-카르복실)피페리디닐설포닐페닐, 3-(에톡시카르보닐-1-피페리디노설포닐)페닐, 3-카르복시피페리디노설포닐)페닐, 2-메톡시카르보닐-1-피롤리디노설포닐)페닐, 2-카르복시-1-피롤리디노설포닐)페닐, 2-(4-메틸설포닐피페라진-1-일설포닐)페닐, 2-(4-(2-피리미디닐)피페라진-1-일설포닐)페닐, 2-(4-에틸피페라진-1-일설포닐)페닐, 2-(4-피페리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐, 2-(4-에톡시카르보닐메틸)피페라진-1-일설포닐)페닐, 2-(4-(카르복시메틸)피페라진-1-일설포닐)페닐, 2-(4-(2-피리딜)피페라지닐-설포닐)페닐, 2-(4-페닐피페라지닐설포닐)페닐, 2-(4-벤질피페라지닐설포닐)페닐, 2-(4-(2-메톡시페닐)피페라지닐설포닐)페닐, 2-(4-메틸피페라지닐설포닐)페닐, 2-(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐 및 2-(4-에톡시카르보닐-1-피페라지닐설포닐)페닐을 들 수 있다.

화학식 I에서 R², R³ 및 R⁴ 기는 -Z-R¹ 부위를 결합시킨 후 벤젠 고리 상에 잔존하는 임의의 수소와 치환된다. 바람직한 화합물은 R², R³ 및 R⁴가 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₄₋₇시클로알킬, C₆₋₁₄아릴, 특히 C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 트리플루오로메틸, 할로젠, 히드록시알킬, 시아노, 니트로, 카르복사미드, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르복시메틸, 알콕시카르보닐메틸 또는 시클로알킬옥시카르보닐인 화학식 I로 표시되는 화합물이다.

대안으로, 벤젠 고리 상에서 인접한 탄소 원자에 결합되는 경우, R²와 R³은 -CH=CH-CH=CH- 또는 -(CH₂)_q- (여기서, q는 2 내지 6임) 중의 하나로서 융합된 고리를 형성한다. R²와 R³이 함께 형성하는 바람직한 기의 예로는 -CH=CH-CH=CH-, -CH₂-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-를 들 수 있다. R²와 R³이 함께 융합된 고리를 형성하는 경우, R⁴는 수소인 것이 바람직하다.

R², R³ 및 R⁴의 유용한 예로는 수소, 메틸, 에틸, 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 메톡시, 에톡시, 카르복사미드, 니트로, 페닐, 시클로프로필, 히드록시, 이소프로필, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 벤질을 들 수 있다. 또한, R², R³ 및 R⁴의 유용한 예로는 R²와 R³이 함께 -CH=CH-CH=CH- 또는 -CH₂-CH₂-CH₂-를 형성하고, R⁴가 수소인 것을 들 수 있다.

바람직한 화합물은 R⁶이 수소 또는 C₁₋₆알킬인 화학식 I로 표시되는 화합물이다.

바람직한 화합물은 R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²가 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬, C₆₋₁₀아릴, C₂₋₁₀히드록시알킬 또는 C₂₋₇카르복시알킬 중의 하나인 화학식 I로 표시되는 화합물이다. R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²의 유용한 예로는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, 벤질, 페닐에틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 4-히드록시부틸, 2-카르복시메틸, 3-카르복시에틸 및 4-카르복시프로필을 들 수 있다. 또 다른 바람직한 화합물은 R⁷과 R⁸이 함께 -(CH)_y- (여기서, y는 2인 것이 가장 바람직함)를 형성하는 것인 화학식 I로 표시되는 화합물이다. 바람직한 화합물의 또 다른 부류로는 R⁸과 R¹¹이 함께 -(CH₂)_r- (여기서, r는 2인 것이 가장 바람직함)를 형성하는 것인 화학식 I로 표시되는 화합물이 있다.

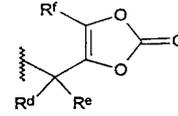
바람직한 화합물은 R⁹가 수소이거나, 또는 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 히드록시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아르알콕시카르보닐, 카르보알콕시, 페닐, 시아노, 트리플루오로메틸, 아세틸아미노, 피리딜, 티오펜일, 푸릴, 피롤릴 또는 이미다졸릴 중 1개, 2개 또는 3개, 바람직하게는 1개에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆알킬인 화학식 I로 표시되는 화합물이다.

R⁹의 적합한 예로는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, 벤질, 펜에틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 4-히드록시부틸, 카르복시메틸 및 카르복시에틸을 들 수 있다.

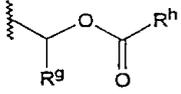
화학식 I에서 R¹⁰의 바람직한 예로는 수소, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬, C₆₋₁₀아릴, C₂₋₁₀히드록시알킬, C₂₋₁₀아미노알킬, C₂₋₇카르복시알킬, 모노(C₁₋₄알킬)아미노(C₁₋₈)알킬 및 디(C₁₋₄알킬)아미노(C₁₋₈)알킬을 들 수 있다. R¹⁰의 적합한 예로는 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, 벤질, 페닐에틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 4-히드록시부틸, 2-아미노에틸, 2-카르복시메틸, 3-카르복시에틸, 4-카르복시프로필 및 2-(디메틸아미노)에틸을 들 수 있다.

화학식 I에서 R^a, R^b 및 R^c의 바람직한 예로는 수소, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 시아노 또는 -CO₂R^w가 있으며, 여기서 R^w는, 각 경우에 있어서, C₁₋₄알킬, C₄₋₇시클로알킬 또는 벤질옥시카르보닐 중의 하나인 것이 바람직하다. R^a, R^b 및 R^c의 적합한 예로는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 시아노, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃ 및 -CO₂CH₂CH₂CH₃를 들 수 있다. 가장 바람직한 실시양태에 있어서, R^a, R^b 및 R^c는 각각 수소이다.

또한, R^a, R^b 및 R^c에서는 -CO₂R^w로 표시되는 기가 바람직하고, 여기서 R^w는



또는



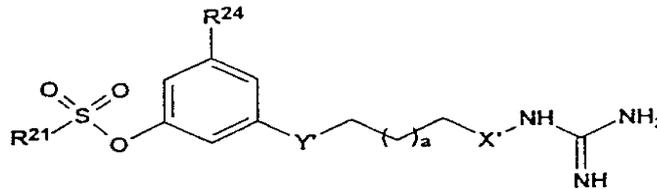
중의 하나이며, R^d 내지 R^h는 상기 정의한 바와 같다. R^a, R^b 및 R^c가 -CO₂R^w(여기서, R^w가 상기 부

위들 중의 하나임)인 경우, 형성된 화합물은 소정의 제제 및 생체내 효율 특성을 지닌 프로드러그(prodrug)이다. R^d, R^e 및 R^f의 예는 각각 수소인 것이 바람직하고, R^f의 예로는 메틸이 있으며, R^h의 바람직한 예로는 벤질 및 tert-부틸을 들 수 있다.

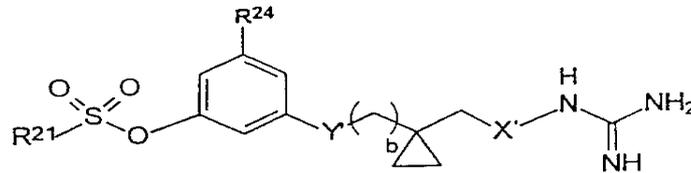
화학식 I에서 n의 바람직한 예로는 0 내지 6, 보다 바람직하게는 0 내지 4, 가장 바람직하게는 0, 1 또는 2를 들 수 있다. m의 바람직한 예로는 0 내지 4, 보다 바람직하게는 0, 1, 2 또는 3을 들 수 있다.

하기 화학식 IIA와 화학식 IIB로 표시되는 화합물 또는 이것의 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그는 세린 프로테아제의 억제제로서 특별한 효능을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다.

화학식 IIA



화학식 IIB



상기 식 중에서, R²¹은 페닐, 나프틸, 티오펜, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐 중의 하나이고, 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 아미노 또는 디메틸아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환되며, R²¹이 페닐인 경우, 상기 페닐은 C₁₋₆알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포닐, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포나미도, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬설포나미도, N-모르폴리노설포닐 또는 R²²R²³NSO₂-에 의해 임의로 오르토 치환될 수 있고, 여기서 R²²와 R²³은 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 피리딜, 피리딜(C₁₋₄)알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬 및 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R²²와 R²³은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이 헤테로시클릭 고리는 N-모르폴리노설포닐, N-피페라지닐설포닐(C₁₋₆알킬, C₁₋₆히드록시알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴(C₁₋₆)알킬, C₁₋₆알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포닐, C₁₋₆알킬카르보닐, 모르폴리노 또는 C₆₋₁₀아릴카르보닐에 의해 임의로 N' 치환됨), N-피롤리딘설포닐, N-피페리딘설포닐, N-피롤리딘설포닐, N-디히드로피리딘설포닐, N-인돌릴설포닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 헤테로시클릭 고리는 히드록시, C₁₋₈알카노일옥시, C₁₋₅알콕시, C₆₋₁₀아릴옥시, 아미노, 모노C₁₋₆알킬아미노, 디C₁₋₆알킬아미노, C₁₋₈알카노일아미노, C₁₋₄알킬, C₃₋₇시클

로알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬, 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬, 카르복시, C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르복사미도, 포르밀, C₁₋₆알카노일, C₆₋₁₀아로일, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알카노일, 설풀, C₁₋₆알킬설풀, C₁₋₆알콕시설풀, 설풀아미도, 포스포닐, 포스포르아미도 또는 포스포닐 중의 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있고,

R²⁴는 수소 또는 C₁₋₄알킬이며,

Y'는 O, NR¹⁰(여기서, R¹⁰은 상기 정의한 바와 같음) 또는 공유 결합 중의 하나이고,

a 및 b는 0, 1 또는 2, 바람직하게는 1이며,

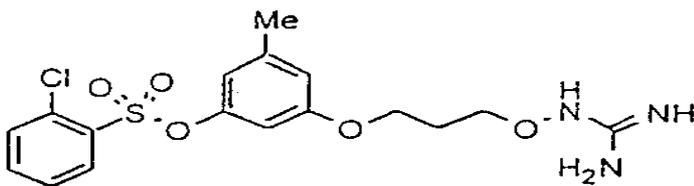
X'는 O 또는 NR²⁹(여기서, R²⁹는 수소 또는 C₁₋₄알킬임)이다.

R²¹의 적합한 예는 상기 R¹에 대하여 설명한 것과 동일한 것이 바람직하고, Y'는 O인 것이 바람직하며, a는 1인 것이 바람직하고, X'는 O 또는 NH인 것이 바람직하다.

본 발명의 영역내에 속하는 특정한 화합물로는, 3-[3-(2-클로로페닐설풀옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[3-(2-메톡시페닐설풀옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[3-(5-클로로-2-메톡시페닐설풀옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[3-(5-클로로티오펜-2-설풀옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[3-(2-시아노페닐설풀옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[3-(5-이소퀴놀리닐설풀옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-[2-(메틸설풀)페닐설풀옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐-8-설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 아세트산염, 3-[5-히드록시메틸-3-(퀴놀리닐-8-설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 아세트산염, 1-[5-메틸-3-(2-메틸설풀페닐설풀옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시구아니딘 염산염, 1-[5-메틸-3-(2-시아노페닐설풀옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시구아니딘 아세트산염, 1-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설풀옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시구아니딘 아세트산염, 3-[5-메틸-3-(2-(4-모르폴리닐설풀)페닐설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-2-(2-(4-아세틸피페라진-1-일설풀)페닐설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸헴에틸아미노설풀)페닐설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메톡시-3-(2-메틸설풀페닐설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(페닐설풀)페닐설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸옥시카르보닐)피페리딘-1-일설풀)페닐설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 2-[5-메틸-3-(2-(메틸설풀)페닐설풀옥시)페녹시]에톡시시구아니딘, 2-히드록시-3-[5-메틸-3-(2-메틸설풀)페닐설풀옥시]페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[3-(2,4-비스(메틸설풀)페닐설풀옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(3-메틸설풀)페닐설풀옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[3-((2-클로로-4-메틸설풀)페닐설풀옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-(6-(2,3-디히드로-1,1-디옥소벤조[b]티오펜)페닐설풀옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]구아니딘 트리플루오로아세트산염, 3-[5-메틸-3-(2-(4-카르복실피페리딘-1-일설풀)페닐설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(3-메틸퀴놀리닐-8-설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2아세트산염, 3-[5-메틸-3-[2-(N-히드록시)아미노페닐설풀옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-[2-아미노페닐설풀옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[3-(2-(4-비페닐메톡시)페닐설풀옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[3-2-(3-비페닐메톡시)페닐설풀옥시)-5-메톡시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 1-[(3-벤질옥시-5-메틸페녹시)메틸]-1,1-시클로프로필에톡시구아니딘, 3-[5-메틸-3-비스(2-메톡시에틸아미노설풀)페닐설풀옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(N-에틸-3,4-(메틸렌디옥시)아닐리노설풀)페닐설풀옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-(3,4-디메톡시페닐)에틸아미노설풀)페닐설풀옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-((3-에톡시카르보닐-1-피페리지노설풀)페닐설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-((3-카르복시피페리디노설풀)페닐설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-((2-메톡시카르보닐-1-피롤리디노설풀)페닐설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-((2-카르복시-1-일-피롤리디노설풀)페닐설풀옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(N-메틸-에톡시카르보닐메틸)아미노설풀)페닐설풀옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸설풀)피페라진-1-일설풀)페닐설풀옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-

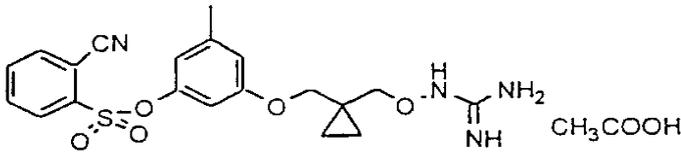
(2-(4-(2-피리미디닐)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(2-피리디)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-프로필-N-(2-(2-피리디)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(4-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시카르보닐페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(3-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스-(2-시아노에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-에톡시카르보닐에틸)-N-벤질아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(4-피페리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(4-피리디)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-(에톡시카르보닐메틸)-N-(2-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스(에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(4-에톡시카르보닐메틸)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스(카르복시메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-카르복시페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-카르복시에틸)-N-벤질아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-카르복시메틸)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리디)피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(4-벤질피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(2-푸라닐메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(1-벤질-3-피롤리디닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-벤질-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(1-메틸-4-피페리디닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(3-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(2-(4-모르폴리닐)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-에톡시카르보닐-1-피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(3-(N,N-디메틸아미노)프로필)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, N-메틸-N-(3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시)구아니딘 염산염, 3-[3-메틸-5-(N-메틸-2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염, 3-[3-(2-클로로페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]-프로필아미노구아니딘 2아세트산염, [3-[5-메틸-3-(2-트리플루오로메틸페닐설포닐옥시)페녹시]-프로필아미노]구아니딘 염산염, [3-[3-(5-클로로티오펜-2-설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로필아미노]구아니딘 아세트산염, [3-[3-(2-메톡시페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]-프로필아미노]구아니딘 2아세트산염, [3-[3-(2-시아노페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로필아미노]구아니딘 아세트산염 뿐만 아니라 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들면 이들의 염산염 및 아세트산염을 들 수 있다. 이들 화합물의 구조식을 열거하면 다음과 같다.

3-[3-(2-클로로페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘

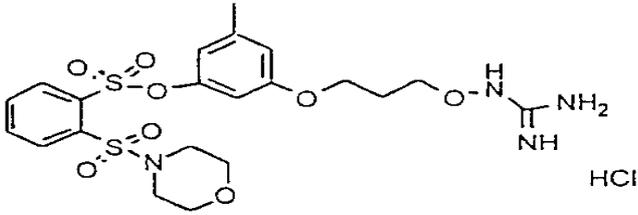


3-[3-(2-메톡시페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘

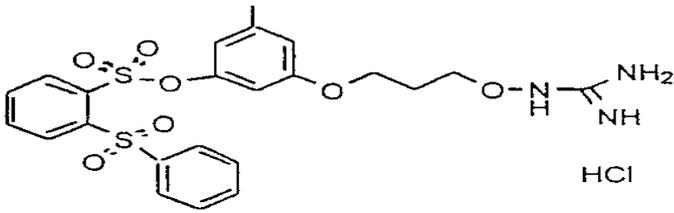
{1-[[5-메틸-3-(2-시아노페닐설포닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}구아니딘 아세트산염



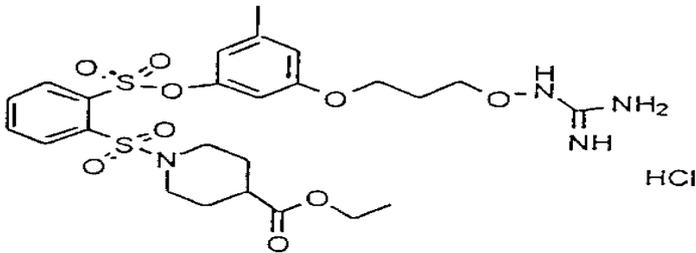
{3-[5-메틸-3-(2-(4-모르폴리닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염



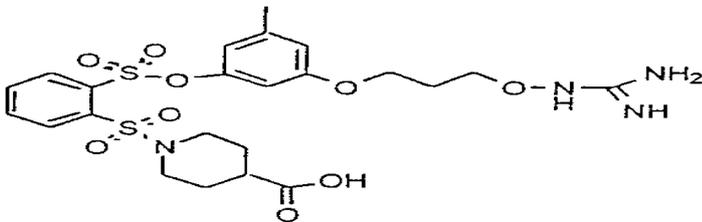
{3-[5-메틸-3-(2-(페닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염



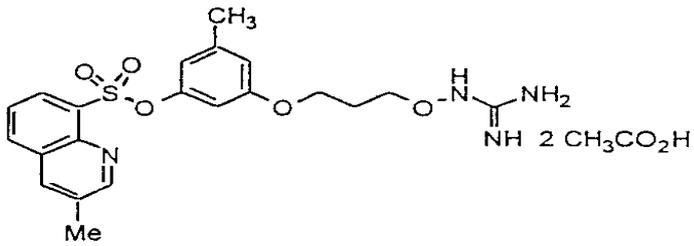
{3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸옥시카르보닐)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염



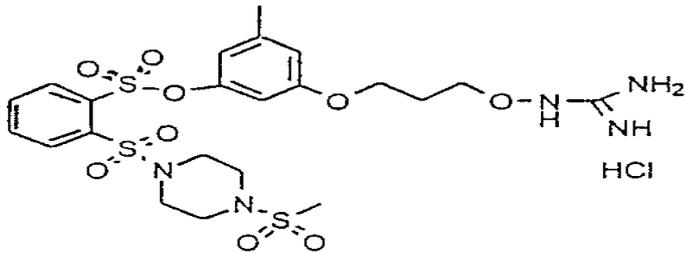
{3-[5-메틸-3-(2-(4-카복실피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘



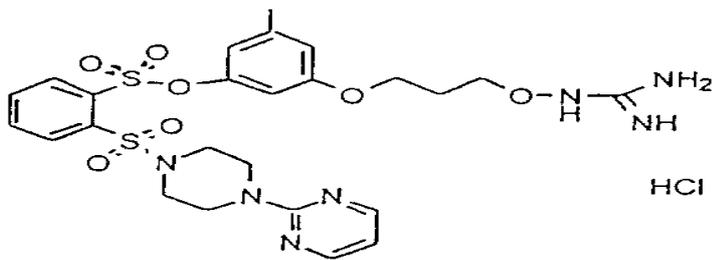
3-[5-메틸-3-(3-메틸퀴놀리닐-8-설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2아세트산염



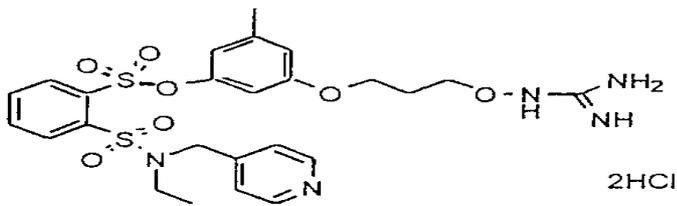
{3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸설포닐피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염



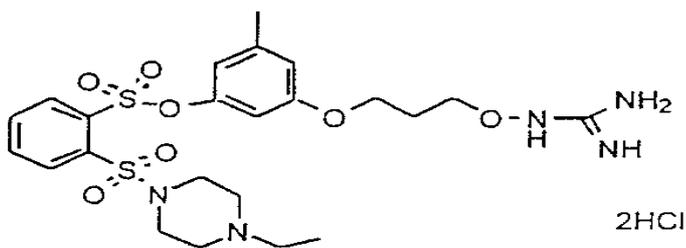
{3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리미디닐)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염



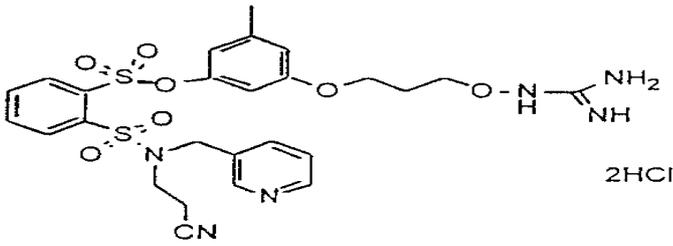
3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(4-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염



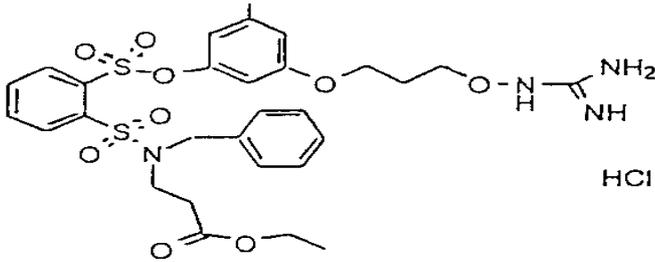
3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염



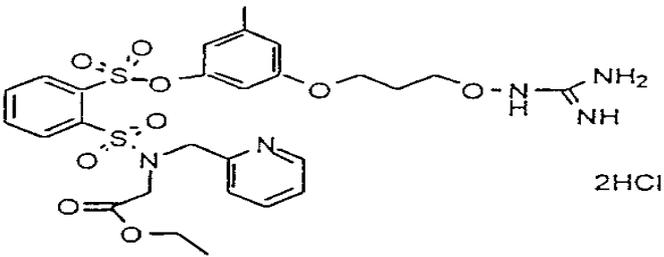
3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(3-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염



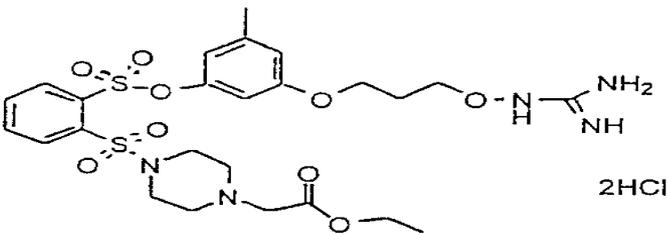
3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-에톡시카르보닐에틸)-N-벤질아미노)에틸)페닐설포닐옥시]프로판시구아니딘 염산염



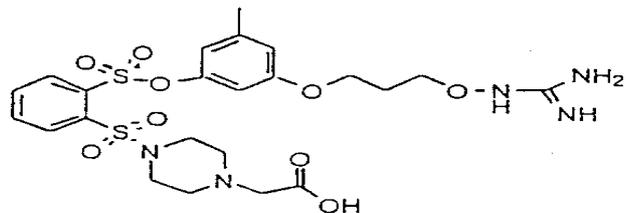
3-[5-메틸-3-(2-(N-(에톡시카르보닐)에틸)-N-(2-피리딜)에틸)아미노)에틸)페닐설포닐옥시]프로판시구아니딘 2염산염



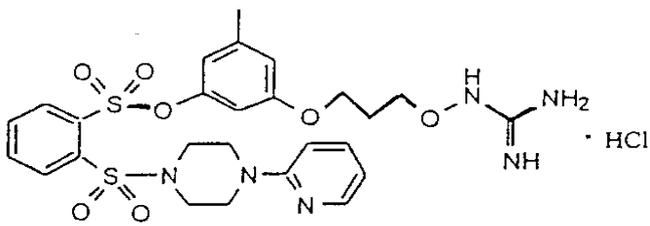
3-[5-메틸-3-(2-(4-(에톡시카르보닐)에틸)피페라진-1-일)에틸)페닐설포닐옥시]프로판시구아니딘 2염산염



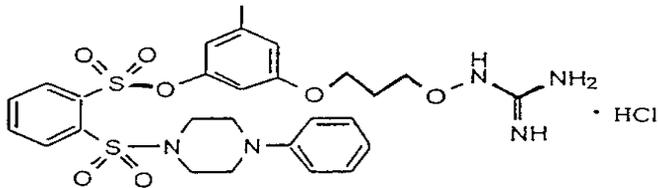
{3-[5-메틸-3-(2-(4-(카르복시)에틸)피페라진-1-일)에틸)페닐설포닐옥시]프로판시구아니딘



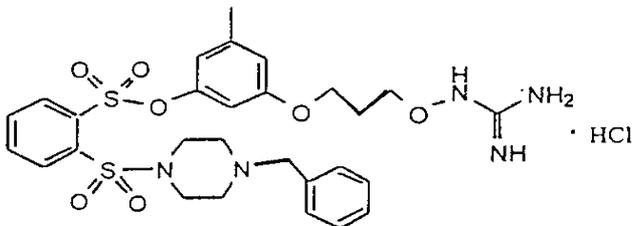
3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리딜)에틸)피페라진)에틸)페닐설포닐옥시]프로판시구아니딘 염산염



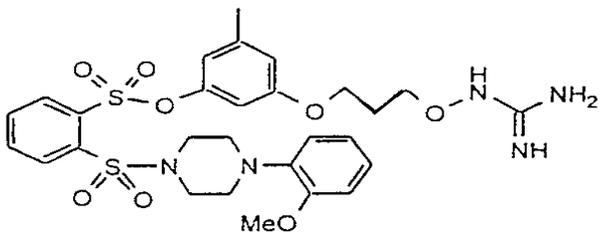
3-[5-메틸-3-(2-(4-페닐피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)프로폭시구아니딘 염산염



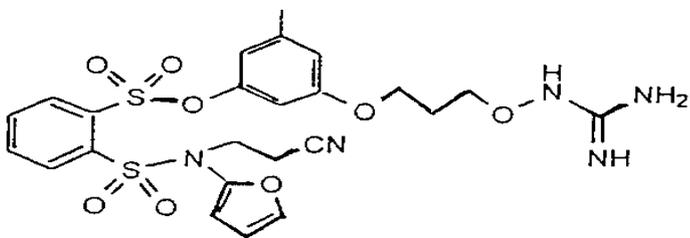
3-[5-메틸-3-(2-(4-벤질피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)프로폭시구아니딘 염산염



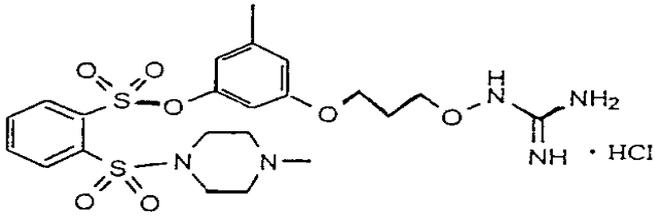
3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)프로폭시구아니딘 염산염



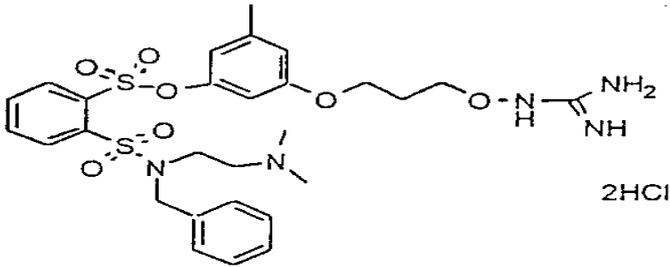
3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(2-푸라닐메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)프로폭시구아니딘



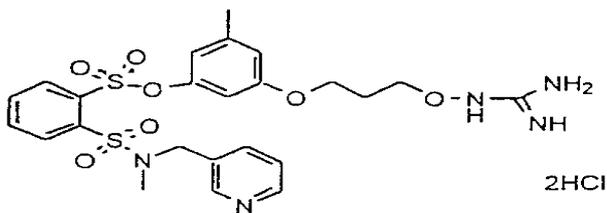
3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)프로폭시구아니딘 염산염



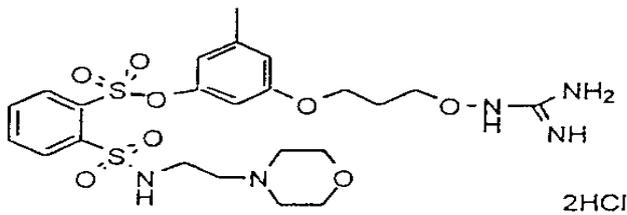
3-[5-메틸-3-(2-(N-벤질-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노에틸)페닐설폰일옥시)프로폭시구아니딘 2염산염



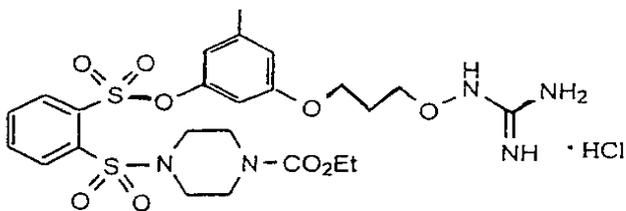
3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(3-피리딜메틸)아미노에틸)페닐설폰일옥시)프로폭시구아니딘 2염산염



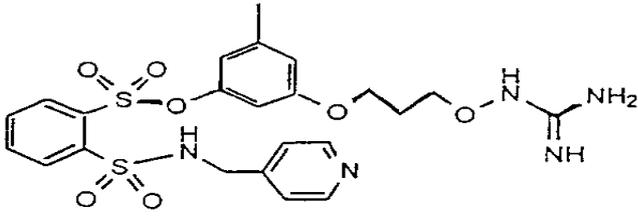
3-[5-메틸-3-(2-(2-(4-모르폴리닐)에틸)아미노에틸)페닐설폰일옥시)프로폭시구아니딘 2염산염



3-[5-메틸-3-(2-(4-에톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐설폰일옥시)프로폭시구아니딘 2염산염



3-[5-메틸-3-(2-(4-피리딜메틸)아미노에틸)페닐설폰일옥시)프로폭시구아니딘



본 발명의 다른 실시양태는 2개의 "R" 기가 함께 포화 또는 불포화 탄화수소 가교를 형성하여 최종 형성된 화합물내에 추가의 시클릭 부위를 더 형성시킨 것인 화학식 I로 표시되는 화합물을 포함한다. 다른 실시양태는 Z, R¹ 내지 R⁴, Y, m 및 n 이 전술한 바와 같고, 하기 A, B, C 또는 D와 같이 정의되는 것인 화학식 I로 표시되는 화합물을 포함한다.

A. R⁷과 R¹²는 함께 -(CH₂)_o- (여기서, o는 1, 2 또는 3임)를 형성하고, R¹¹은 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬 또는 카르복시알킬이며, R⁸은 수소이고, R⁶, R^a, R^b 및 R^c는 전술한 바와 같거나, 또는

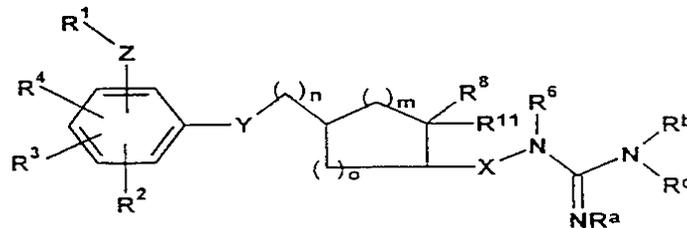
B. R¹¹은 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬 또는 카르복시알킬이고, R⁷은 수소이며, R⁸과 R¹²는 함께 -(CH₂)-(CH₂)_p- (여기서, p는 1, 2 또는 3임)를 형성하고, R⁶, R^a, R^b 및 R^c는 전술한 바와 같거나, 또는

C. R⁶과 R^b은 함께 -(CH₂)-(CH₂)_r- 또는 =CH-N=CH-NH- (여기서, r은 1, 2 또는 3임)를 형성하고, R^a는 수소 또는 히드록시이며, R^c는 수소, 알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 알콕시카르바모일옥시, 시아노 또는 -COR^w- (여기서, R^w는 전술한 바와 같음)이고, R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는 R⁷과 R⁸이 함께 -(CH₂)_y- (여기서, y는 0, 1 또는 2임)를 형성하거나, 또는

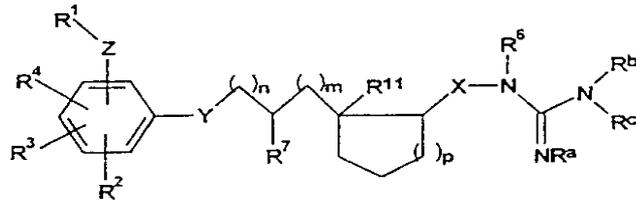
D. R^a와 R^c는 함께 -CH-(CH₂)_s- (여기서, s는 1 또는 2임)를 형성하고, R⁶은 수소, 알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 시아노 또는 -CO₂R^w- (여기서, R^w는 전술한 바와 같음)이며, R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는 R⁷과 R⁸은 함께 -(CH₂)_y- (여기서, y는 0, 1 또는 2임)를 형성한다.

따라서, 하기 화학식 III, IV, V 및 VI로 표시되는 화합물이 예상되는데, 여기서 R¹ 내지 R⁴, Z, Y, R⁶ 내지 R¹², R^a 내지 R^c, n, m, o, p, r 및 s는 상기 정의한 바와 같다.

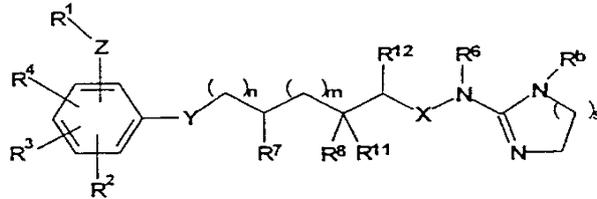
화학식 III



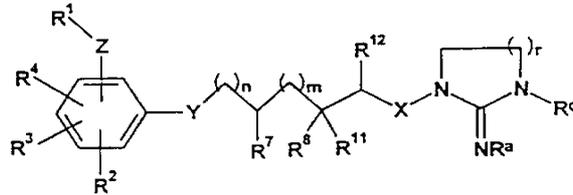
화학식 IV



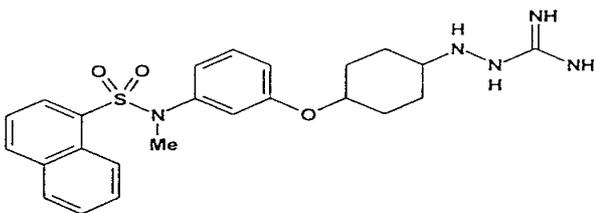
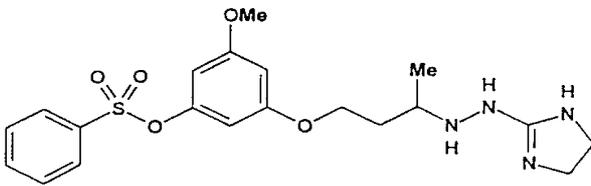
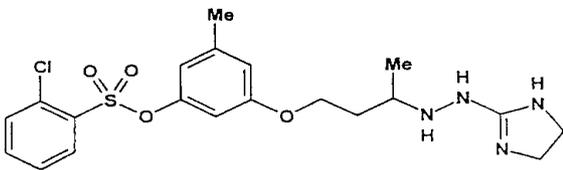
화학식 V



화학식 VI



상기 일군의 화학식 영역내에 존재하는 구체적인 화합물로는 하기 화학식을 들 수 있다.



또한, 본 발명은 본 발명에 속하는 선택된 일련의 화합물에서 구조적 비대칭성의 결과로서 발생하는 것인, 광학 이성질체 뿐만 아니라 입체 이성질체, 예를 들면 개별 거울상 이성질체 및 부분 입체 이성질체 뿐만 아니라 거울상 이성질체의 혼합물을 포함하는 것으로 이해해야 한다.

또한, 화학식 I로 표시되는 화합물은 용매화, 특히 수화될 수 있다. 수화는 화합물 또는 이 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 동안 발생할 수 있거나, 또는 수화는 화합물의 흡습 성질에 기인하여 시간이 경과함에 따라 발생할 수 있다.

화학식 I로 표시되는 화합물의 영역 내에 속하는 특정 화합물로는 프로드러그로서 언급되는 유도체가 있다. "프로드러그 (prodrug)"라는 표현은 공지된 직접 활성 약물의 유도체를 표시한 것으로, 상기 유도체는 약물과 비교하여 강화된 전달 특성 및 치료적 유효성을 가지며, 효소 또는 화학 과정에 의해 활성 약물로 변형된다[참고 문헌: Notari, R.E., "Theory and Practice of Prodrug Kinetics", *Methods in Enzymology*, 112:309-323(1985); Bodor, N., "Novel Approaches in Prodrug Design", *Drugs of the Future*, 6(3): 165-182(1981); 및 Bundgaard, H., "Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities", in *Design of Prodrugs*(H. Bundgaard, ed.), Elsevier, New York(1985)]. 유용한 프로드러그는 화학식 I에서 R^a, R^b 및/또는 R^c가 -CO₂R^w(여기서, R^w는 상기 정의한 바와 같음)인 화합물이다. 참고 문헌[미국 특허 제5,466,811호와 Saulnier 등, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4:1985-1990(1994)].

본 명세서에서 그 자체로서 또는 다른 기의 일부로서 사용된 바와 같은 "알킬"이란 용어는 탄소 원자 수가 최대 12인 직쇄형 및 분지쇄형 라디칼을 의미하는 것으로, 그 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실을 언급할 수 있다.

본 명세서에 사용된 "알케닐"이라는 용어는 사슬 길이가 제한되어 있지 않지만, 탄소 원자 수가 2 내지 20인 직쇄형 또는 분지쇄형 라디칼을 의미한 것으로, 그 예로는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 들 수 있지만, 이에 국한되는 것이 아니다. 알케닐 사슬은 길이상 탄소 원자 수가 2 내지 10인 것이 바람직하고, 길이상 탄소 원자 수가 2 내지 8인 것이 더욱 바람직하며, 길이상 탄소 원자 수가 4인 것이 가장 바람직하다.

본 명세서에 사용된 "알키닐"이라는 용어는 사슬 길이가 제한되어 있지 않지만, 탄소 원자 수가 2 내지 20이고, 사슬내 2개의 탄소 원자 사이에 1개 이상의 삼중 결합이 존재하는 것인 직쇄형 또는 분지쇄형 라디칼을 의미한 것으로, 그 예로는 아세틸렌, 1-프로필렌, 2-프로필렌 등을 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 알키닐 사슬은 길이상 탄소 원자 수가 2 내지 10인 것이 바람직하고, 길이상 탄소 원자 수가 2 내지 8인 것이 보다 바람직하며, 길이상 탄소 원자 수가 2 내지 4인 것이 가장 바람직하다.

본 명세서내 모든 실예에 있어서, 알케닐 또는 알키닐 부위는 치환기, 불포화 연결기, 즉 비닐렌 또는 아세틸렌 연결기로서 질소, 산소 또는 황 부위에 직접 결합하지 않은 것이 바람직하다.

본 명세서에 사용된 "알콕시"라는 용어는 사슬 길이가 제한되어 있지 않지만, 탄소 원자 수가 1 내지 20이고, 산소 원자가 결합되어 있는 것인 직쇄형 또는 분지쇄형 라디칼을 의미한 것으로, 그 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시 등을 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 알콕시 사슬은 길이상 탄소 원자 수가 1 내지 10인 것이 바람직하고, 길이상 탄소 원자 수가 1 내지 8인 것이 더욱 바람직하다.

본 명세서에서 그 자체로서 또는 다른 기의 일부로 사용된 "아릴"이라는 용어는 고리 부분에 탄소 원자 6개 내지 12개, 바람직하게는 고리 부분에 탄소 원자 6개 내지 10개를 함유하는 모노시클릭 또는 비시클릭(bicyclic) 방향족 기를 의미한 것으로, 그 예로는 페닐, 나프틸 또는 테트라히드로나프틸을 들 수 있다.

본 명세서에서 사용된 "헤테로아릴"이라는 용어는 5개 내지 14개의 고리상 원자를 가지며, 시클릭 배열내에 6개, 10개, 14개의 π 전자를 공유하고, 탄소 원자와 1개, 2개 또는 3개의 산소, 질소 또는 황 헤테로 원자를 함유하는 기를 의미한 것으로, 이러한 헤테로아릴의 예로는 티에닐, 벤조[b]티에닐, 나프토[2,3-b]티에닐, 티안트레닐, 푸릴, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 크로메닐, 크산테닐, 페녹사티에닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈아지닐, 나프티리디닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 펜안트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 이소티아졸릴, 페노티아지닐, 이소옥사졸릴, 푸라자닐 및 페녹사지닐이 있다

본 명세서에서 자체로서 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"이라는 용어는 아릴 치환체를 가지고 있는 상기 논의한 바와 같은 C₁₋₆알킬기를 의미한 것으로, 그 예로는 벤질, 페닐에틸 또는 2-나프틸메틸 등을 들 수 있다.

본 명세서에서 자체로서 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 "시클로알킬"이라는 용어는 탄소 원자 3개 내지 9개를 함유하는 시클로알킬기를 의미한 것이다. 전형적인 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 및 시클로노닐이 있다.

"알콕시"라는 용어는 산소 원자가 결합되어 있는 상기 알킬기 중 어느 하나를 의미한 것이다.

본 명세서에서 그 자체로서 또는 다른 기의 일부로서 사용된 "할로젠" 또는 "할로"라는 용어는 염소, 브롬, 플루오르, 또는 요오드, 바람직하게는 염소를 의미한 것이다.

본 명세서에서 자체로서 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 "모노알킬아민"이라는 용어는 탄소 원자 수가 1 내지 6인 1개의 알킬기에 의해 치환된 아미노기를 의미한 것이다.

본 명세서에서 자체로서 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 "디알킬아민"이라는 용어는 탄소 원자 수가 1 내지 6인 2개의 알킬기에 의해 치환된 아미노기를 의미한 것이다.

본 명세서에서 사용된 "히드록시알킬"이라는 용어는 1개 이상의 히드록시 부위에 의해 치환된 상기 알킬기 중 어느 하나를 의미한 것이다.

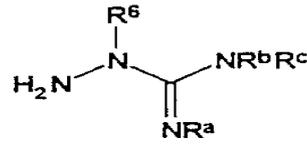
본 명세서에서 자체로서 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 "카르복시알킬"이라는 용어는 1개 이상의 카르복실산 부위에 의해 치환된 상기 알킬기 중 어느 하나를 의미한 것이다.

본 명세서에서 사용된 "헤테로시클릭"이라는 용어는 포화되거나 또는 전부 또는 일부 불포화된 3원 내지 7원 모노시클릭 고리 계, 또는 포화되거나 전부 또는 일부 불포화된 7원 내지 10원 비시클릭 고리 계를 의미한 것으로, 상기 고리 계는 탄소 원자와, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로 원자로 구성되며, 여기서 질소 및 황 헤테로 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로 원자는 임의로 4급화될 수 있으며, 상기 고리 계는 상기 정의된 헤테로시클릭 고리 중의 하나가 벤젠 고리에 융합된 것인 비시클릭기를 포함하고, 상기 헤테로시클릭 고리는 최종 형성된 화합물이 안정하다는 조건 하에 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 1개의 산소 또는 황 원자, 1개 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 고리, 또는 1개 또는 2개의 질소 원자와 결합된 1개의 산소 또는 황을 함유하는 고리가 특히 유용하다. 그러한 헤테로시클릭 고리의 예로는 피페리딘, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이소옥사졸릴, 이소옥사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 퀴놀리디닐, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설폭사이드, 티아모르폴리닐 설폰 및 옥사디아졸릴을 들 수 있다. 모르폴리노는 모르폴리닐과 동일한 의미이다.

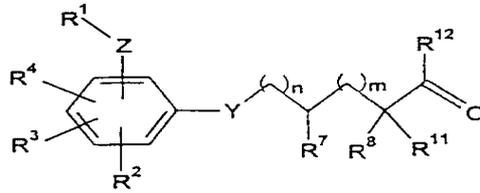
본 명세서에서 사용된 "헤테로 원자"라는 용어는 산소 원자("O"), 황 원자("S") 또는 질소 원자("N")를 의미한다. 헤테로 원자가 질소인 경우, 이 헤테로 원자는 NR^yR^z부위를 형성할 수 있는데, 여기서 R^y와 R^z는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁₋₈알킬이거나, 또는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 포화되거나 또는 불포화된 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다.

또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 VII(식 중에서, R⁶, R^a, R^b 및 R^c는 상기 정의한 바와 같음)로 표시되는 아미노구아니딘을 하기 화학식 VIII(식 중에서, R¹ 내지 R⁴, Z, Y, n, m, R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 상기 정의한 바와 같음)로 표시되는 카르보닐 함유 화합물과 반응시켜 아미디노히드라존을 형성시킨 후, 선택적으로 상기 히드라존 탄소를 아미디노히드라존의 질소 이중 결합으로 환원시키는 단계를 포함하여 화학식 I로 표시되는 아미노구아니딘 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

화학식 VII



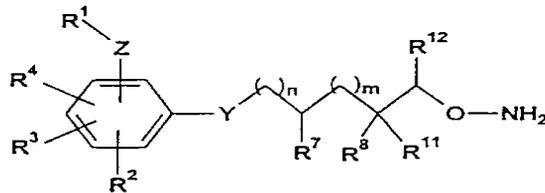
화학식 VIII



아미노구아니딘은 전형적으로 염, 바람직하게는 질산염으로서 제공된다. 제1 단계는 용매로서 알콜을 사용하여 주위 온도에서 처리한다. 디옥산 중의 4N HCl과 같은 산을 반응 혼합물에 첨가한다. 반응은 본 명세서에서 보다 충분히 설명되어 있다.

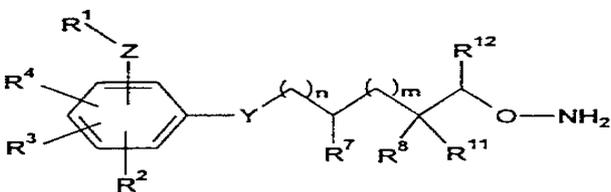
또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 IX(식 중에서, R¹ 내지 R⁴, Z, Y, n, m, R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 상기 정의한 바와 같음)로 표시되는 알콕시아민 화합물을 구아니디닐화 시약과 반응시키는 단계를 포함하여 화학식 I로 표시되는 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 바람직한 구아니디닐화 시약으로는 아미노이미노설폰산, 임의로 치환된 1H-피라졸-1-카르복사미딘 또는 N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-S-메틸 이소티오우레아를 들 수 있다.

화학식 IX



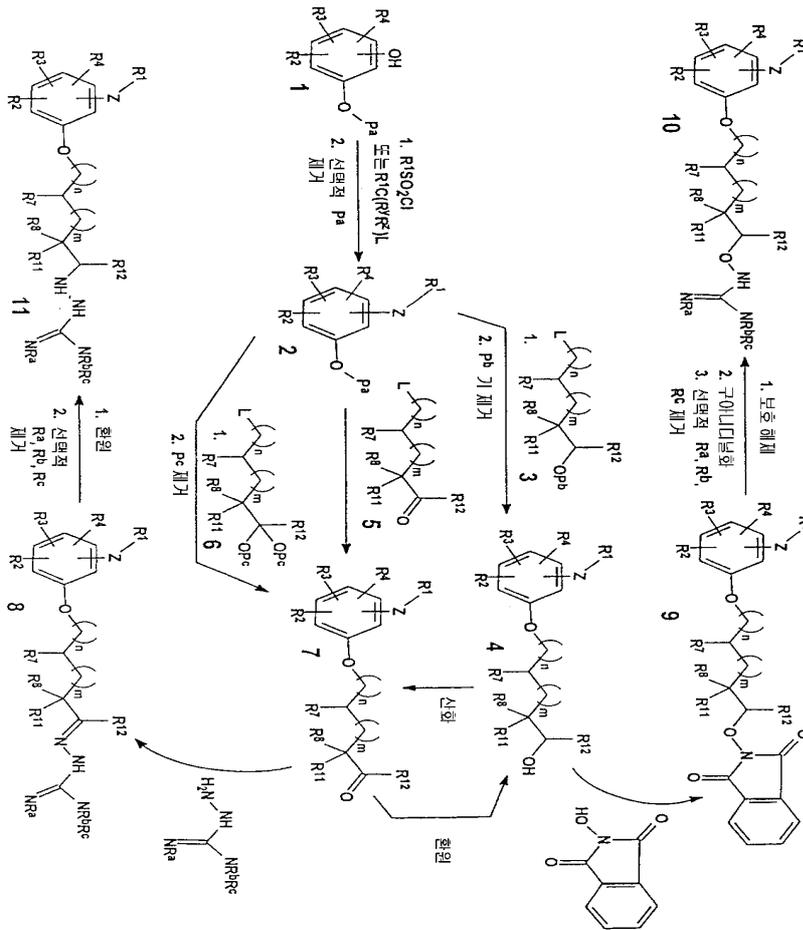
또한, 본 발명은 화학식 I로 표시되는 프로테아제 억제 화합물을 제조하는 데 유용한 알콕시아민 중간체에 관한 것이다. 이 중간체는 하기 화학식 IX(식 중에서, R¹ 내지 R⁴, Z, Y, n, m, R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 전술한 화학식 I에 대하여 상기 정의한 바와 같음)로 표시된다.

화학식 IX



반응식 Ia, Ib 및 Ic는 R¹-Z가 R¹-C(R^yR^z)₂O- 또는 R¹-SO₂O-인 본 발명의 화합물을 제조하는 합성 단계를 개략적으로 요약한 것이다. 하기 반응식 Ia는 실시예 1 내지 실시예 8, 실시예 10 내지 실시예 18, 실시예 21 내지 실시예 22, 실시예 28 내지 실시예 33 및 실시예 82 내지 실시예 86의 화합물을 제조하는 것을 예시 설명한 것이지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

반응식 Ia



페놀 1(P^a=H인 경우)은 적당한 설포닐 클로라이드로 처리함으로써, 모노설포네이트 2로 전환시킨다. 바람직한 조건은 페놀 1을 유기 용매(예를 들면, 에테르)와 NaHCO₃로 포화된 수상으로 이루어진 2상 계에서 설포닐 클로라이드로 처리하는 것을 포함한다. 별법으로서, 반응은 먼저 1을 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란과 같은 극성 유기 용매 중에서 강염기, 가장 바람직하게는 NaH 1 당량으로 양성자 제거한 다음, 이 양성자 제거된 페놀을 설포닐 클로라이드로 처리함으로써, 수행할 수 있다. 또 다른 별법으로서, 페놀 1은 디클로로메탄과 같은 전형적인 유기 용매 중에서 상기 페놀을 4-메틸 모르폴린과 같은 아민 염기의 존재 하에 설포닐 클로라이드로 처리함으로써, 2로 전환시킬 수 있다.

페놀 1은 해당 기술 분야에 잘 알려진 다양한 보호기, 예를 들면 에스테르 및 벤질 에테르[Greene T.W. 및 Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley and Sons, Inc. New York(1991)]에 의해 단일 보호(P^a가 보호기임)시킬 수 있다. 히드록시기의 보호 해제는 보통 해당 기술 분야에 알려진 반응 조건을 사용함으로써, 달성된다. 예를 들면, 벤질 에테르의 보호 해제는 에탄올 또는 테트라히드로푸란과 같은 용매 중에서 촉매인 탄소상의 팔라듐을 사용하여 접촉 수소 첨가함으로써, 수행할 수 있다. 아세테이트의 보호 해제는 염기성 가수 분해, 가장 바람직하게는 수성 테트라히드로푸란 중에서 수산화나트륨으로 가수 분해함으로써, 달성된다.

페놀 2는 미츠노부(Mitsunobu) 커플링 절차(Mitsunobu, O., *Synthesis* 1(1981))를 사용하여 3(L이 OH인 경우)에 커플링시키며, 여기서 3의 P^b는 적합한 알콜 보호기일 수 있다. 별법으로서, 적합한 디올(P^b=H)을 미츠노부 반응에 사용할 수 있다. 바람직한 커플링 조건은 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 또는 디클로로메탄 중에서 트리알킬포스핀 또는 트리알킬포스핀, 예를 들면 트리페닐포스핀 또는 트리-n-부틸포스핀과 아조디카르보닐 시약, 예를 들면 디에틸 아조디카르복실레이트 또는 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘을 사용하는 것을 포함한다. 전형적인 P^b(P^b가 알콜 보호기인 경우)는 해당 기술 분야에 잘 알려진 것으로, 그 예로는 에스테르 및 벤질 에테르(Greene T.W. 및 Wuts, P.G.M., 상기 참고 문헌과 동일)가 있다. 별법으로서, L이 할라이드 또는 설포네이트와 같은 반응성 이탈기인 경우, 페놀 2는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 수산화나트륨과 같은 염기로 처리한 후, 3으로 처리할 수 있다. P^b의 제거는 보통 해당 기술 분

야에 잘 알려진 반응 조건을 사용함으로써, 달성된다. 예를 들면, 벤질 에테르의 보호 해제는 에탄올 또는 테트라히드로푸란과 같은 용매 중에서 촉매인 탄소상의 팔라듐을 사용하여 접촉 수소 첨가함으로써, 수행할 수 있다. 아세테이트의 보호 해제는 염기성 가수 분해, 가장 바람직하게는 수성 테트라히드로푸란 중에서 수산화나트륨으로 가수 분해함으로써, 달성된다.

또 다른 별법으로서, 알콜 4는 적당한 알데히드 또는 케톤 7(하기 설명한 바와 같이 2로부터 얻어짐)을 적합한 환원제, 예를 들면 붕소수소화나트륨 또는 붕소수소화리튬[Wallbridge, J. *Prog. Inorg. Chem* 11: 99-231(1970)]으로 환원시킴으로써, 얻을 수 있다.

알콜 4는 N-히드록시시클릭 이미드 유도체, 예를 들면 N-히드록시프탈이미드를 사용하여 미츠노부 반응을 수행함으로써, 9로 전환시킨다. 프탈이미드 보호기의 제거는 해당 기술 분야에 잘 알려진 표준 조건(Greene T.W. 및 Wuts, P.G.M., 상기 참고 문헌과 동일), 예를 들면 적합한 알콜(예를 들면, 에탄올 또는 2-프로판올)/물의 혼합물 중에서 붕소수소화나트륨을 사용한 다음, 산성화시킴으로써, 달성된다. 별법으로서, 보호기의 제거는 히드라진 또는 메틸아민을 사용함으로써, 달성할 수 있다.

형성된 알콕시아민을 10으로 구아니디닐화시키는 것은 표준 시약, 예를 들면 아미노이미노설포산[Miller, A. E. 및 Bischoff, J.J. *Synthesis* 777(1986)] 또는 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염[Bernatowicz, M.S. 등, *J. Org. Chem.* 57(8):2497(1992)]을 사용하거나, 또는 치환된 구아니디닐화 시약, 예를 들면 N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-S-메틸 이소티오우레아[Bergeron, R.J. 및 McManis, J.S. *J. Org. Chem.* 52:1700(1987)] 또는 N-R^a, N-R^b, N'-R^c-1H-피라졸-1-카르복사미딘(여기서, R^a, R^b 및 R^c는 전술한 화학식 I에 대하여 정의한 바와 같음)에 의해 달성된다. 유용한 1H-피라졸-1-카르복사미딘으로는 N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복사미딘 및 N,N'-비스(벤질옥시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복사미딘[이들은 모두 문헌(Bernatowicz, M.S. 등, *Tetrahedron Letters* 34:3389(1993))에 따라 제조할 수 있음]을 들 수 있다.

알콜 4를 해당 알데히드 또는 케톤 7로 전환시키는 것은 알콜 산화(예를 들면 문헌[Carey, F.A., Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 3rd edition, Plenum Press, New York(1990)] 참조), 예컨대 스웨른(Swern) 산화[Mancuso, A.J. 등, *Journal of Organic Chemistry* 3329(1976)]에 대한 일반적인 경로 절차와 피리디늄 클로로크로메이트[Corey, E.J. 및 Suggs, J.W. *Tetrahedron Letters* 2647(1975)], 피리디늄 디크로메이트[Corey, E.J. 및 Schmidt, G. *Tetrahedron Letters* 399(1979)] 또는 삼산화황 피리딘 복합체/디메틸설포사이드 [*Tetrahedron Letters* 28:1603(1987)]를 이용함으로써, 달성된다.

또 다른 별법으로서, 2는 5(식 중에서, L은 OH 또는 반응성 이탈기, 예를 들면 할라이드, 알킬 설포네이트 또는 아릴 설포네이트임)에 직접 커플링시킬 수 있다. L이 OH인 경우에는 미츠노부 커플링 절차를 이용할 수 있다. L이 할라이드 또는 설포네이트와 같은 반응성 이탈기인 경우, 페놀 2는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 수소화나트륨과 같은 염기로 처리한 후, 5로 처리할 수 있다.

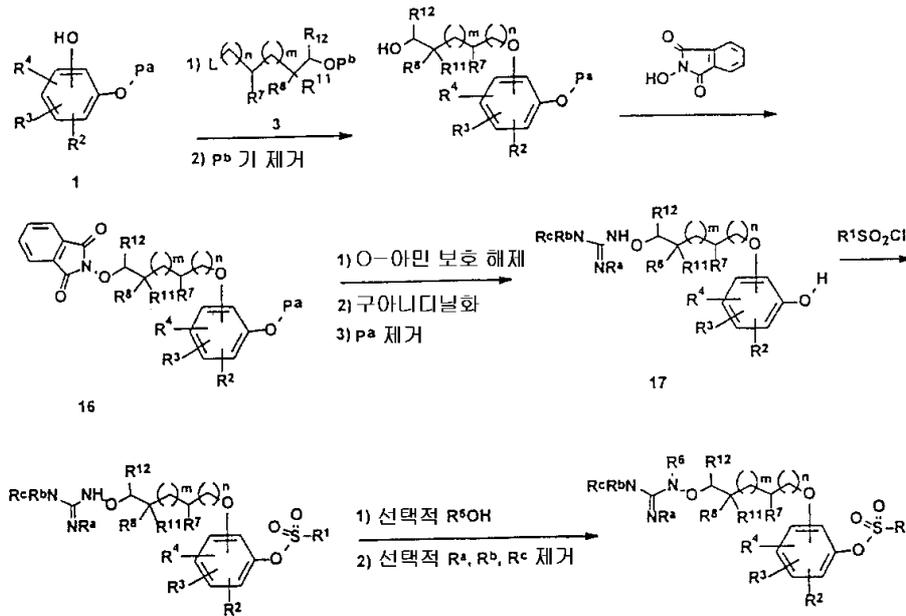
별법으로서, 페놀 2는 L이 OH이고, P^c가 해당 기술 분야에 잘 알려진 알데히드 또는 케톤 보호기(Greene T.W. 및 Wuts, P.G.M., 상기 참고 문헌과 동일), 예를 들면 디메틸 케탈 또는 아세탈, 1,3-디옥솔란기 또는 1,3-디옥산기인 6을 사용하여 미츠노부 반응에 의해 7로 전환시킬 수 있다. 별법으로서, 6의 L이 할라이드 또는 설포네이트와 같은 반응성 이탈기인 경우, 페놀 2는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 수소화나트륨과 같은 염기로 처리한 후, 6으로 처리할 수 있다. 이어서, P^c는 해당 기술 분야에 잘 알려진 표준 조건, 예를 들면 아세톤 중의 p-톨루엔설포산을 사용하는 조건(Greene T.W. 및 Wuts, P.G.M., 상기 참고 문헌 동일) 하에 제거함으로써, 7을 제공할 수 있다.

이어서, 화합물 7은 표준 조건, 예를 들면 아미노구아니딘 또는 2-히드라지노이미다졸린과 같은 아미노구아니딘으로, 임의로 질산, 염화수소 또는 브롬화수소와 같은 산의 존재 하에 적당한 용매, 예를 들면 에탄올 또는 메탄올 중에서 처리하는 조건을 사용함으로써, 아미디노히드라존 8로 전환시키는데, 또한 상기 용매는 다른 용매, 예를 들면 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란을 함유할 수도 있다. 8을 11로 전환시키는 것은 해당 기술 분야에 잘 알려진 환원 조건, 예를 들면 환류 이하의 다양한 온도에서 테트라히드로푸란 또는 메탄올과 같은 적당한 용매 중에서 붕소수소화리튬을 사용하는 조건에 하에 달성된다. 다른 방법으로서, 촉매인 탄소상의 팔라듐에 의한 접촉 수소 첨가를 이용할 수 있다.

R^a, R^b 및/또는 R^c가 보호기, 예를 들면 t-부틸옥시카르보닐(Boc)인 경우, 이들 보호기는 디클로로메탄 또는 물과 같은 적합한 용매 중에서 산, 보통 트리플루오로아세트산으로, 또는 1,4-디옥산과 같은 적합한 용매 중에 용해된 HCl 가스로 처리함으로써, 임의로 제거할 수 있다.

반응식 **Ia**의 변형(하기 반응식 **Ib**)은 실시예 19 내지 실시예 20, 실시예 23 내지 실시예 26 및 실시예 80의 합성에서 단일 보호된 페놀을 사용하는 것을 포함한다.

반응식 **Ib**

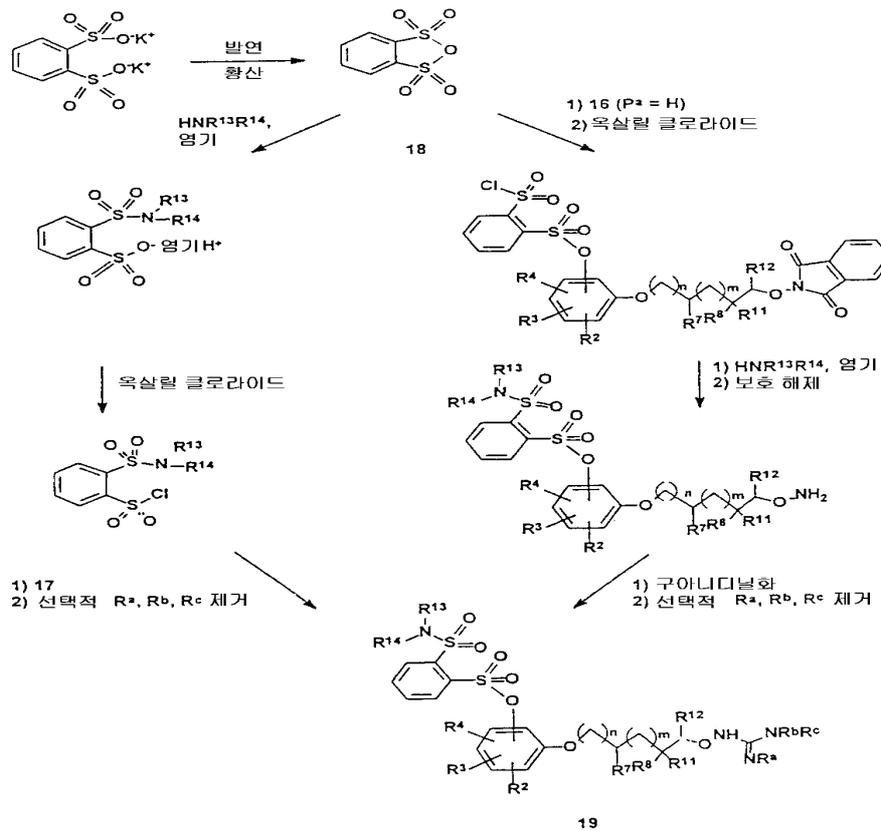


페놀 **1**은 해당 기술 분야에 잘 알려진 다양한 보호기, 예를 들면 에스테르 및 벤질 에테르(Greene T.W. 및 Wuts, P.G.M., 상기 참고 문헌과 동일)에 의해 단일 보호(P^a는 보호기임)시킨다. 단일 보호된 페놀 **1**은 반응식 **Ia**에 대하여 요약 설명한 바와 같이 **3**에 커플링시킨다. 보호 해제 및 N-히드록시이미드 유도체, 예를 들면 N-히드록시프탈이미드와의 미츠노부 커플링은, 반응식 **Ia**에 대하여 요약 설명한 바와 같이, 알콕시프탈이미드 **16**을 생성시킨다. 프탈이미드기의 제거는, 반응식 **Ia**에 대하여 요약 설명한 바와 같이, 알콕시아민을 생성시킨다. 이어서, 알콕시아민은 표준 구아니디닐화 시약, 예를 들면 아미노이미노설폰산(Miller, A. E. 및 Bischoff, J.J., 상기 참고 문헌과 동일) 또는 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(Bernatowicz, M.S. 등, 상기 참고 문헌과 동일)을 사용하거나, 치환된 구아니디닐화 시약, 예를 들면 N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-S-메틸이소티오우레아

(Bergeron, R.J. 및 McMains, J.S., 상기 참고 문헌과 동일) 또는 N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복사미딘 및 N,N'-비스(벤질옥시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복사미딘[이들은 모두 문헌(Bernatowicz, M.S. 등, 상기 참고 문헌과 동일)에 따라 제조할 수 있음]을 비롯한 N-R^a, N-R^b, N'-R^c-1H-피라졸-1-카르복사미딘(여기서, R^a, R^b 및 R^c는 상기 정의한 바와 같음)을 사용함으로써, 선택적으로 보호된 알콕시구아니딘으로 전환시킨다. 페놀 보호기, P^a를 제거하여 **17**을 생성할 수 있으며, 이 형성된 페놀기는 설포닐 클로라이드와 반응시킨다. 임의로, 보호된 알콕시구아니딘은 알콜 R⁶OH(예를 들면, 메탄올은 N-메틸 알콕시구아니딘 유도체를 생성함)을 사용하여 미츠노부 커플링에 의해 구아니딘의 비보호된 질소 상에서 알킬화시킬 수 있다. 최종적으로, 구아니딘 보호기, R^a, R^b 및 R^c는 반응식 **Ia**에 대하여 요약 설명한 바와 같이 제거할 수 있다.

하기 반응식 **Ic**는 실시예 37 내지 실시예 79에서 설명된 1,2-벤젠디설포 유도체의 합성을 요약 설명한 것이다.

반응식 Ic



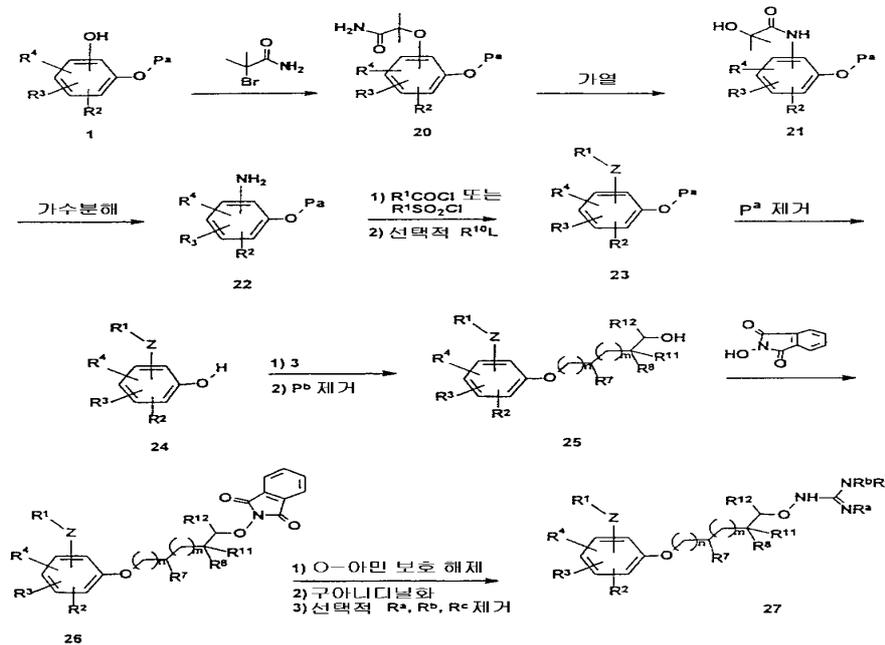
구체적으로, 실시예 34 내지 실시예 68은 1,2-벤젠디설포산 무수물 **18**[Koeberg-Telder 등, *J. Chem. Soc. Perkin II* 98 (1973)]을 3차 아민과 같은 염기의 존재 하에 2차 아민 $R^{13}R^{14}NH$ (여기서, R^{13} 과 R^{14} 는 상기 정의한 바와 같은데, 단 이들 기는 모두 수소 이외의 것이어야 함)과 반응시킴으로써, 합성한다. 형성된 모노설포산 염은 동일계에서 옥살릴 클로라이드 1 당량과 반응시킴으로써, 설포닐 클로라이드로 전환시킨다. 형성된 설포닐 클로라이드는 동일계에서 페놀 **17**과 반응시킨다. 선택적 구아니딘 보호기, R^a , R^b 및 R^c 는 반응식 **Ia**에 대하여 요약 설명한 바와 같이 제거하여 **19**를 생성시킬 수 있다.

별법으로서, 실시예 68 내지 실시예 79는 벤젠디설포산 무수물 **18**을 O-프탈이미드 **16**($P^a=H$)과 반응시킴으로써, 합성한다. 형성된 모노설포산 염은 동일계에서 옥살릴 클로라이드 1 당량과 반응시켜 설포닐 클로라이드로 전환시킨다. 형성된 설포닐 클로라이드는 아민, 특히 1차 아민 및 디아민과 반응시켜 설포나미드를 생성시킨다. 이어서, O-아민은 반응식 **Ia**에 대하여 요약 설명한 수단에 의해 보호 해제하여 구아니디닐화시킨다. 최종적으로, 선택적 구아니딘 보호기, R^a , R^b 및 R^c 는 반응식 **Ia**에 대하여 요약 설명한 바와 같이 제거하여 **19**를 생성할 수 있다.

반응식 **Iia**와 반응식 **Iib**는 1 차 및 2차 설포나미도페녹시 유도체와 1차 및 2차 카르복사미도 유도체의 합성을 요약 설명한 것이며, 여기서 R^1-Z 는 $R^1-SO_2NR^{10}$ - 또는 R^1-CONR^{10} -이다.

하기 반응식 **Iia**은, 실시예 81에 의해 예시되어 있는 바와 같이, 설포나미도페녹시 유도체(여기서, R^1-Z 는 $R^1-SO_2NR^{10}$ -이고, R^{10} 은 알킬기인 것이 바람직함)로 추가 전환되거나, 또는 별법으로서 카르복사미도페녹시 유도체(여기서, R^1-Z 는 $R^1-SO_2NR^{10}$ -임)으로 전환되는 것인 중간체 1,3-아미노페놀의 합성을 요약 설명한 것이다.

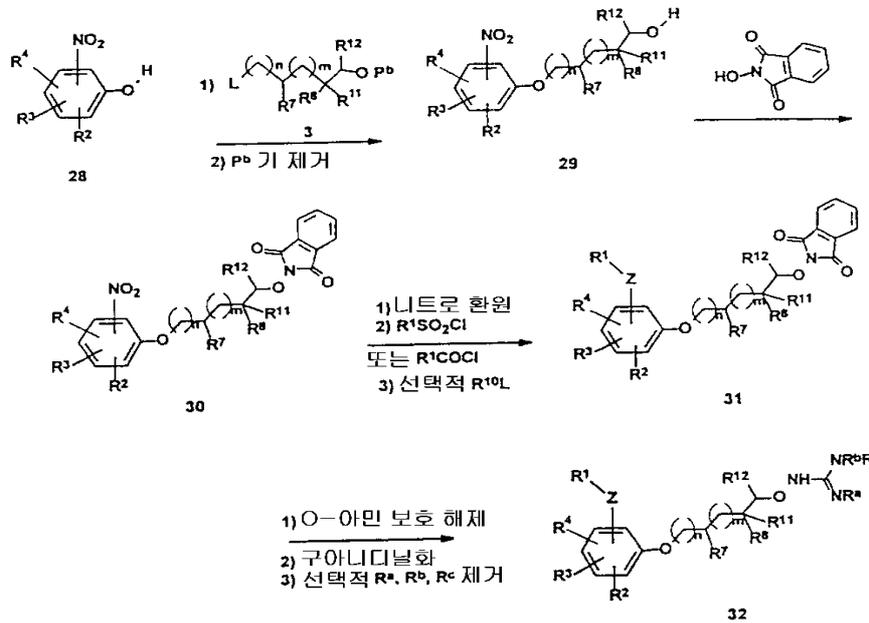
반응식 IIa



페놀 1은 수소화나트륨과 같은 염기의 존재 하에 2-브로모-2-메틸 프로판아미드와 반응시켜 아릴옥시아미드 20을 생성시킨다. 이 아릴옥시아미드 20은 비등점이 높은 용매, 예를 들면 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미딘온 중에서 고온(예를 들면, 3시간 동안 100°C) 하에 수소화나트륨으로 처리하여 스마일스(Smiles) 재배열함으로써, 아닐리드 21[Cotts & Southcott, *J.Chem. Soc. PT 1* 767(1990)]을 형성한다. 아닐리드 21은 강염기와 고온(예를 들면, 10N 수산화나트륨과 환류 온도)을 사용하여 연장 시간(예를 들면, 2일) 동안 가수 분해하여 해당 아닐린 22를 생성시킨다. 아닐린 22는 3차 아민과 같은 적합한 염기의 존재 하에서 설포닐 클로라이드와 반응시킴으로써, 설포나미드 23으로 전환시킨다. 설포나미드 23은 염기(예를 들면, 탄산세슘) 및 $R^{10}L$ (여기서, L은 할라이드 또는 설포네이트와 같은 반응성 이탈기임)와 반응시킨다. 별법으로서, 아닐린 22는 3차 아민과 같은 적합한 염기의 존재하에서 아실 클로라이드(R^1COCl)과 반응시킴으로써, 카르복사미드로 전환시킨다. 또 다른 별법으로서, 카르복사미드는 아닐린 22를 공지된 펩티드 커플링 시약 중의 어느 하나, 예를 들면 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 또는 카스트로(Castro) 시약(BOP)[Castro 등, *Tetrahedron Lett.* 1219(1975)]에 의해 카르복실산(R^1COOH)과 반응시킴으로써, 생성할 수 있다. 이어서, 페놀 보호기, P^a 를 제거하고, 형성된 페놀 24는 반응식 Ia에 대하여 요약 설명한 바와 같이 3과 커플링시킨다. 알콜 보호기, P^b 를 제거한 후, 그 알콜은 반응식 Ia에 대하여 요약 설명한 바와 같이 N-히드록시이미드, 예를 들면 N-히드록시프탈이미드에 커플링시킨다. 프탈이미드의 제거는 반응식 Ia에 대하여 요약 설명한 바와 같이 제거하여 알콕시아민을 생성시킨다. 이어서, 알콕시아미드는 반응식 Ia에 대하여 요약 설명한 표준 구아니디닐화 시약을 사용함으로써, 선택적으로 보호된 알콕시구아니딘으로 전환시킨다. 최종적으로, 구아니딘 보호기, R^a, R^b 및 R^c 는 반응식 Ia에 대하여 요약 설명한 바와 같이 선택적으로 제거하여 목적 화합물 27을 생성할 수 있다.

설포나미드, 특히 비알킬화된 설포나미드($R^1=H$ 인 경우)를 합성하는 다른 방법은 하기 반응식 IIb에 도시되어 있다.

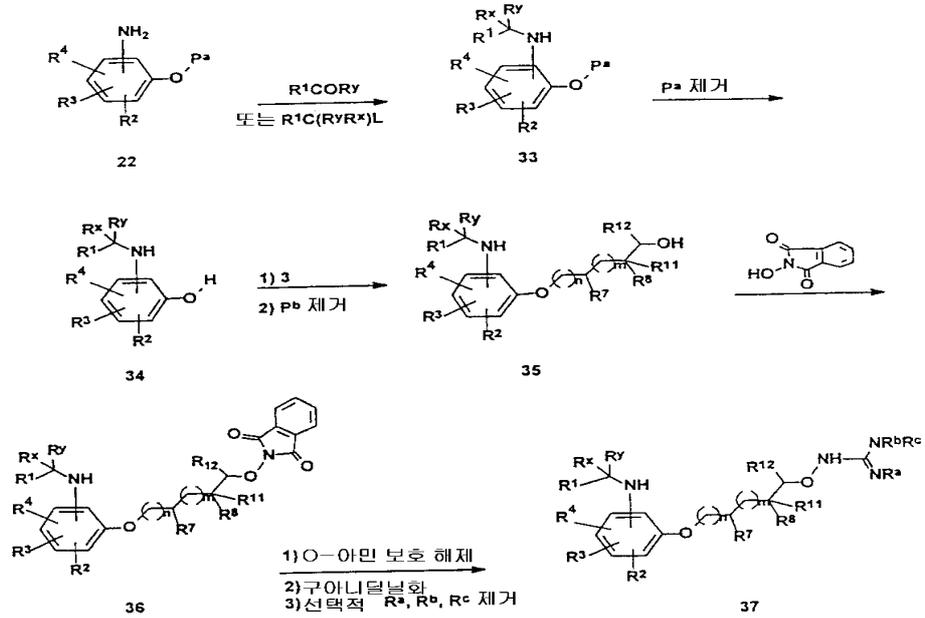
반응식 IIb



니트로페놀 28은 표준 기법에 의해 3에 커플링시킨다. 반응은 미츠노부 반응(L이 OH인 경우)에 의해 수행하는 것이 바람직하다. 별법으로서, 니트로페놀은 적합한 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란 중에서 NaH와 같은 염기로 처리한 다음, 3(여기서, L은 반응성 기, 예를 들면 Cl, Br, I 또는 설포네이트임)를 첨가한다. P^b기를 제거한 후, 알콜 29는 반응식 Ia에서 요약 설명한 바와 같이, N-히드록시 이미드, 예를 들면 N-히드록시프탈이미드와 미츠노부 커플링을 수행한다. 이어서, 30의 니트로기는, 예를 들면 에탄올 또는 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 탄소 상의 팔라듐을 사용하여 촉매 환원에 의해 환원시킨다. 형성된 생성물은 적당한 설포닐 클로라이드(R¹SO₂Cl)에 의해 처리하여 설포나미드 31을 생성시킨다. 이 때, 설포나미드 기는 반응식 IIa에서 요약 설명한 바와 같이 선택적으로 알킬화시킬 수 있다. 별법으로서, 니트로 환원에 의해 형성된 생성물은 적당한 아실 클로라이드(R¹COCl)에 의해 처리하여 해당 카르복사미드 31을 생성시킨다. 또 다른 별법으로서, 카르복사미드 31은 니트로 환원에 의해 얻은 생성물을, 공지된 펩티드 커플링 시약 중의 어느 하나, 예를 들면 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 또는 카스트로 시약(BOP)에 의해 카르복실산(R¹COCl)과 반응시킴으로써, 생성시킬 수 있다. O-아민 보호기의 제거 및 O-아민의 구아니디닐화는 반응식 Ia에서 요약 설명한 방법에 의해 달성된다. 최종적으로, O-구아니딘 보호기, R^a, R^b 및 R^c는 반응식 Ia에 대하여 요약 설명한 바와 같이 제거하여 목적 화합물 32를 생성할 수 있다.

R¹-Z가 R¹-CH(R^yR^z)NR¹⁰-인 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물은 하기 반응식 IIc에 요약 설명되어 있는 단계들에 의해 합성할 수 있다.

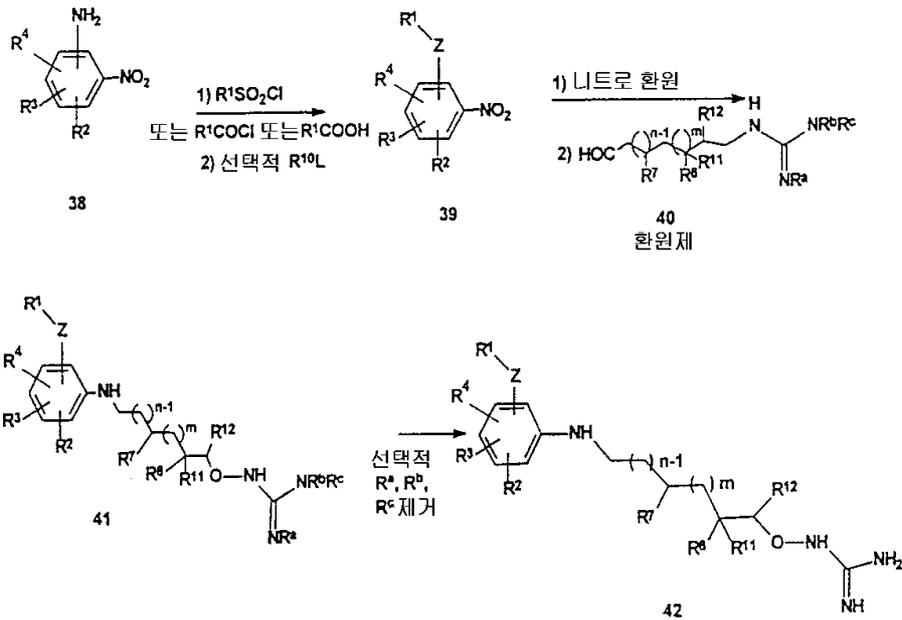
반응식 IIc



아닐린 **22**는 적합한 카르보닐 성분, R^1COR^y 와의 환원성 아미노화에 의해 R^x 가 H인 **33**으로 전환시킨다. 환원제로는 테트라메틸암모늄 트리아세톡시보로하이드라이드가 바람직하다. 별법으로서, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 나트륨 시아노하이드라이드를 사용할 수 있다. 또 다른 별법으로서, 환원성 아미노화는 p-톨루엔설폰산과 같은 산을 촉매량으로 사용하여 아민과 카르보닐 성분 사이에 이민(Schiff 염기)을 형성한 후, 수소화나트륨으로 환원시킴으로써, 수행할 수 있다. 또 다른 별법으로서, 이민은 표준 용매, 예를 들면 에탄올 중에서 탄소상의 팔라듐과 같은 촉매를 사용하여 접촉 수소첨가함으로써, 환원시킬 수 있다. 환원성 아미노화에 대한 별법으로서, 아닐린 **22**는 L이 할라이드 또는 설포네이트와 같은 반응성 이탈기인 $R^1(R^yR^x)L$ 과 반응시킬 수 있다. P^a 제거, 3에 대한 커플링, P^b 제거와 N-히드록시 이미드에 대한 커플링, O-아민의 보호 해제, 구아니디닐화 및 구아니딘기의 선택적 보호 해제에 이루어진 **33** 내지 **37**의 나머지 전환은, 반응식 **IIa**에서 **23** 내지 **27**의 전환에 대하여 상세하게 요약 설명한 단계들과 유사하다.

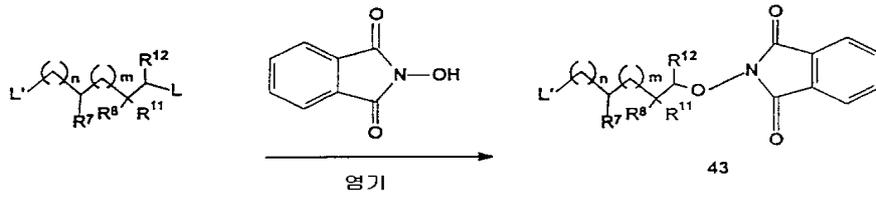
또한, Y가 NR^{10} 이고, R^1-Z 가 $R^1-SO_2NR^{10}$ - 또는 R^1-CONR^{10} -인 화학식 I로 표시되는 발명의 화합물은 하기 반응식 **III**에 의해 제조할 수 있다.

반응식 III



니트로아닐린 **38**은 약염기, 예를 들면 3차 아민의 존재 하에서 적당한 설폰일 클로라이드 R¹SO₂SCl로 처리함으로써, 설폰아미드로 전환시킬 수 있다. 형성된 설폰아미드 또는 카르복사미드 질소는 반응식 **IIa**에서 요약 설명한 바와 같이 적합한 알킬화제 R¹⁰L에 의해 알킬화시켜 중간체 **39**를 생성할 수 있다. 별법으로서, **38**은 적합한 아실 클로라이드(R¹COCl)에 의해 처리하여 해당 카르복사미드 **39**를 생성시킨다. 또 다른 별법으로서, 카르복사미드 **39**는 **38**을 공지된 펩티드 커플링 시약 중의 어느 하나, 예를 들면 1,3-디시클로헥실카르보다이미드 또는 카스트로 시약(BOP)에 의해 카르복실산 (R¹COOH)과 반응시킴으로써, 생성할 수 있다. 니트로기를 환원시킨 후, 반응식 **IIb**와 같이, 형성된 아닐린은 바람직하게는 환원성 아미노화 조건 하에서 알데히드 **40**과 커플링시켜 **41**을 생성시킨다. 환원제는 테트라메틸암모늄 트리아세톡시보로히드라이드인 것이 바람직하다. 별법으로서, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 또는 나트륨 시아노히드라이드를 사용할 수 있다. 또 다른 별법으로서, 환원성 아미노화는 p-톨루엔설폰산과 같은 산을 촉매 량으로 사용하여 아민과 카르보닐 성분 사이에 이민(Schiff base)을 형성시킨 다음, 붕소수소화나트륨으로 환원시킴으로써, 수행할 수 있다. 또 다른 별법으로서, 이민은 에탄올과 같은 표준 용매 중에서 탄소상의 팔라듐과 같은 촉매를 사용하여 촉매 수소 첨가함으로써, 환원시킬 수 있다. 최종적으로, **41** 중의 O-구아니딘 보호기, R^a, R^b 및 R^c은 반응식 **Ia**에서 요약 설명한 바와 같이 제거하여 **42**을 생성할 수 있다.

반응식 IV



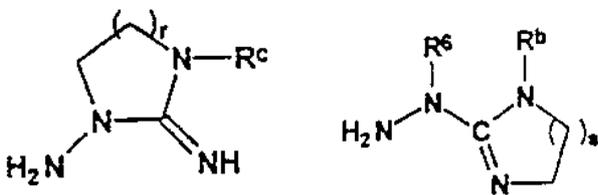
- 2 → 9
- 1 → 16
- 24 → 26
- 28 → 31
- 34 → 36

상기 반응식은 O-프탈아미드 함유 중간체 9, 16, 26, 31 및 36을 제조하기 위한 대안적인 반응식으로서 도시한 것인데, 여기서 대표적인 폐놀 2, 1, 24, 28 및 34는 염기 조건 하에 이탈기 L을 함유하는 시약 43과 반응시킬 수 있다. 이러한 반응식은 R¹²가 수소인 화합물을 제조하는 데 국한된다. 시약 43은 2개의 이탈기 L과 L'를 지닌 화합물을 염기성 조건 하에 N-히드록시프탈아미드 [Khadilker 및 Samant, Indian J. Chem. Sec. B 1137(1993)]와 반응시킴으로써, 제조한다.

화학식 I에서 R^a와 R^c가 함께 메틸렌 시클릭기, 예를 들면 이미다졸린을 형성하는 것인 화합물은 상기 여러 반응식에서 아미노구아니딘 대신에 아미다졸릴을 사용함으로써, 합성할 수 있다.

화학식 I에서 R⁷과 R¹² 또는 R⁸과 R¹²가 함께 메틸렌 연결기를 형성하는 것인 화합물은 카르보시클릭 고리에 직접적으로 또는 간접적으로 결합되어 있는 반응성 기 L을 지닌 시클릭 케톤을 치환시킴으로써, 합성할 수 있다. 적합한 시약으로 예로는 히드록시시클로펜탄온, 3-히드록시시클로펜탄온, 2-히드록시시클로헥산온 및 3-히드록시시클로헥산온을 들 수 있다.

화학식 I에서 R⁶와 R^b가 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 고리 구조를 형성하는 것인 화합물 VI는 상기 여러 반응식에서 아미노구아니딘 대신에 하기 헤테로시클릭 아민 12를 사용함으로써, 제조된다.



12 13

R⁹와 R^b가 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 이미다졸릴 부위를 형성하는 것인 화합물 V는 상기 여러 반응식에서 아미노구아니딘 대신에 상기 2-히드라지노이미다졸린 13을 사용함으로써, 제조된다.

의료적 용도인 경우 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염은, 음이온이 유기 양이온의 독성 또는 약리학적 활성에 현저하게 기여하지 않는 염이 바람직하다. 산 부가 염은 화학식 I로 표시되는 유기 염기를 유기산 또는 무기산과 반응시킴으로써, 바

람직하게는 용액 중에서 접촉시킴으로써 얻거나, 또는 임의의 당업자에게 이용 가능한 모든 문헌 상에서 상세하게 설명된 표준 방법 중 어느 하나에 의해 얻는다. 유용한 유기산의 예로는 카르복실산, 예를 들면 말레인산, 아세트산, 타르타르산, 프로피온산, 푸마르산, 이세티온산, 숙신산, 사이클람산, 피발산 등이 있고, 유용한 무기산의 예로는 히드로할라이드산(예를 들면, HCl, HBr 및 HI), 황산, 인산 등이 있다. 산 부가 염을 제조하는 데 바람직한 산으로는 HCl과 아세트산이 있다.

본 발명의 화합물은 금속 프로테아제, 산 프로테아제, 티올 프로테아제 및 세린 프로테아제에 대한 강력한 억제제의 신규한 부류를 제공한다. 본 발명의 영역내에 속하는 화합물에 의해 억제되는 세린 프로테아제의 예로는 백혈구 호중구 엘라스타제, 기종의 병인론과 관련된 단백 분해 효소; 키모트립신과 트립신, 소화 효소; 췌장 엘라스타제와 카텝신 G, 백혈구와 관련되기도 하는 키모트립신 유형의 프로테아제; 트롬빈과 인자 Xa, 혈액 응고 경로에서의 단백 분해 효소를 들 수 있다. 또한, 써몰리신, 금속 프로테아제 및 펩신, 산 프로테아제의 억제도 본 발명의 화합물의 예견된 용도이다. 본 발명의 화합물은 트립신 유형의 프로테아제를 억제하는 데 사용하는 것이 바람직하다.

키로트립신 및 트립신을 억제하는 화합물의 최종 용도는 췌장염을 치료하는 데 있다. 이러한 최종 용도의 경우, 본 발명 화합물의 효소 억제 특성에 대한 효능성 및 기타 생화학적 파라미터는 해당 기술 분야에 잘 알려진 표준 생화학적 기법에 의해 용이하게 확인된다. 물론, 특정한 최종 용도에 대한 실제적인 투여량 범위는, 치료에 임한 진단 전문의에 의해 결정되지만, 치료하고자 하는 사람 또는 동물의 질병 상태의 성질 및 경중에 따라 좌우된다. 투여량 범위는 효율적인 치료 효과를 위해 약 0.01~10 mg/kg/1일인 것이 유용하다.

인자 Xa 또는 트롬빈을 억제하는 성능이 특징인 본 발명의 화합물은 다수의 치료 목적으로 이용할 수 있다. 인자 Xa 또는 트롬빈 억제제로서, 본 발명의 화합물은 트롬빈 생성을 억제한다. 그러므로, 이러한 화합물은 트롬빈 생성 또는 작용과 연관된 비정상적인 정맥 또는 동맥 혈전증에 의해 특징지어지는 질병 상태를 치료하거나 또는 예방하는 데 유용하다. 그러한 질병 상태로는 심정맥 혈전증; 폐혈증, 바이러스 감염 및 암의 진행중 발생하는 산재성 혈관내 응고 장애; 심근 경색; 발작; 관상 동맥 바이패스; 안(eye)내의 피브린 형성; 고관절부 치환 수술(hip replacement); 및 혈전 용해 치료 또는 경피 경관 관상 혈관 성형수술(PCTA: percutaneous transluminal coronary angioplasty)에 의해 발생하는 혈전 형성을 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

기타 용도로는 혈액 수집, 혈액 순환 및 혈액 저장에 사용되는 장치, 예를 들면 카테터, 혈액 투석기, 혈액 수집 주사기, 혈액 수집 튜브, 혈액 라인 및 스텐트의 제조시 사용하는 재료내에 매립되어 있거나 그 재료에 물리적으로 결합되어 있는 상기 트롬빈 억제제를 항응고제로서 사용하는 것을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 체외 혈액 회로(blood circuit)에서 항응고제로서 사용할 수 있다.

금속 스텐트는 재발 협착증을 감소시키지만, 응괴 형성을 하는 것으로 알려져 있다. 스텐트의 응괴 형성을 감소시킬 수 있는 방법은 트롬빈 억제 약물을 스텐트 표면에 코팅, 함침, 흡착 또는 공유 결합으로 결합시키는 것이다. 본 발명의 화합물은 그러한 목적에 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 스텐트 재료 상에 코팅하면서 그리고 코팅한 후에 가용성 및/또는 생분해성 중합체에 결합시키거나 그 중합체 내에 함침시킬 수 있다. 그러한 중합체로는 폴리비닐피롤리돈, 폴리히드록시-프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸-아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기에 의해 치환된 폴리에틸렌 옥사이드-폴리리신, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엩실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로젤의 가교 결합성 또는 양친매성 블록 공중합체를 들 수 있다. 유럽 출원 761,251호, 유럽 출원 604,022호, 캐나다 특허 제2,164,684호 및 PCT 공개 출원 WO 96/11668호, WO 96/32143호 및 WO 96/38136호를 참조할 수 있다.

세포 유형, 예를 들면 평활근 세포, 내피 세포 및 호중구의 숙주에 미치는 인자 Xa와 트롬빈의 효과에 의해, 본 발명의 화합물은 성인 호흡 곤란 증후군, 염증성 반응, 상처 치유, 재관류 손상, 아테롬성 경화증, 및 밸룬(ballon) 혈관 성형 수술, 아세렉토미(atherectomy) 및 동맥 스텐트 대체와 같은 손상에 의해 수행되는 재발 협착증을 치료하거나 또는 예방하는 데 추가 사용할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 화합물은 종양 형성(neoplasia) 및 전이 뿐만 아니라 신경변성 질환, 예를 들면 알츠하이머 질환 및 파킨슨 질환을 치료하는 데 유용하다.

트롬빈 또는 인자 Xa 억제제로서 사용하는 경우, 본 발명의 화합물은 용량 범위 약 0.01~약 500 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.1~10 mg/kg(체중) 내에 속하는 유효량으로 1일 투여량을 1회 또는 2회 내지 4회 분할하는 섭생법에 근거하여 투여할 수 있다.

트롬빈의 억제제로서 사용하는 경우, 본 발명의 화합물은 혈관 플라스미노오겐 활성화 인자, 스트렙토키나제 및 우로키나제와 같은 혈전 용해제와 함께 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 국한되어 있는 것은 아니지만, 피브리노오겐 길항 물질 및 트롬복산 수용체 길항 물질과 같은 기타 항혈전성 또는 항응고성 약물과 함께 조합하여 사용할 수 있다.

사람 백혈구 엘라스타제는 염증 부위에서 다형핵 백혈구에 의해 방출되어 다수의 질환 상태를 일으키는 원인이다. 본 발명의 화합물은 통풍, 류마티스양 관절염 및 기타 염증성 질환을 치료하는 데, 그리고 기증을 치료하는 데 유용한 항염증성 효과가 있다. 본 발명 화합물의 백혈구 엘라스타제 억제 특성은 하기 설명한 방법에 의해 측정한다. 또한, 카텝신 G는 관절염, 통풍 및 기증, 그리고 게다가 사구체신염 및 폐에서 감염에 의해 발생하는 폐 감염의 질환 상태와 관련될 수 있다. 최종 용도에 있어서, 화학식 I로 표시되는 화합물의 효소 억제 특성은 해당 기술 분야에 잘 알려진 표준 생화학적 기법에 의해 용이하게 확인된다.

본 발명의 영역내에 속하는 화합물의 카텝신 G 억제 성질은 다음과 같은 방법에 의하여 측정한다. 일부 정제된 사람의 카텝신 G의 제제는 문헌[Baugh 등, *Biochemistry* 15: 836(1979)] 상의 절차에 의해 얻어진다. 백혈구 과립은 백혈구 엘라스타제 및 카텝신 G(키모트립신 유형의 활성)을 제제화하는 데 사용되는 주요 공급원이다. 백혈구는 용해하여 과립을 분리한다. 백혈구 과립은 0.20 M 아세트산나트륨(pH 4.0)에 의해 추출하고, 이 추출물은 0.05M 트리스 완충제(pH 8.0, 0.05M NaCl를 함유함)로 4°C에서 밤새 동안 투석한다. 단백질 분획물은 투석하는 동안 침전하는데, 이것을 원심 분리에 의해 단리한다. 이 분획물은 대부분 백혈구 과립의 키모트립신 유형 활성을 함유한다. 각각의 효소에 대하여, 특정한 기질, 즉 N-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-p-니트로아닐리드와 Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-p-니트로아닐린을 제조한다. 후자는 백혈구 엘라스타제에 의해 가수 분해되지 않는다. 효소 제제는 0.10M 헤페스(Hepes) 완충제(pH 7.5, 0.50M NaCl를 함유함), 10% 디메틸설폭사이드 및 0.0020M Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-p-니트로아닐리드 기질로 이루어진 2.00 mL 중에서 측정 검사한다. p-니트로아닐리드 기질의 가수 분해는 405 nm에서 그리고 25°C에서 모니터링한다.

본 발명의 화합물을 호중구 엘라스타제 억제제로서 그리고 카텝신 G 억제제로서 적용하기 위한 유용한 투여량 범위는 치료에 임한 진단 전문의에 의해 결정되지만, 치료하고자 하는 사람 또는 동물의 질병 상태의 성질 및 경중에 따라 좌우되는 것인 만큼, 상기 투여량 범위는 앞에서 언급한 질환 상태의 경우와 마찬가지로 약 0.01~10 mg/kg(체중)/1일인 것이 유용하다.

우로키나제 또는 플라스미노오겐 활성화 인자를 억제하는 본 발명의 화합물은 지나친 세포 성장 질환 상태를 치료하는 데 효능상 아주 유용하다. 또한, 그러한 본 발명의 화합물은 양성 전립선 비대증 및 전립선 암종의 치료, 건선 치료에 유용하고, 낙태제로서 유용할 수 있다. 이러한 최종 용도에 대하여, 본 발명 화합물의 효소 억제 특성의 효능 및 생화학적 파라미터는 해당 기술 분야에 잘 알려진 표준 생화학적 기법에 의해 용이하게 확인된다. 이러한 용도에 대한 실제적인 투여량 범위는, 치료에 임한 진단 전문의에 의해 결정되지만, 치료하고자 하는 사람 또는 동물의 질병 상태의 성질 및 경중에 따라 좌우된다. 일반적인 투여량 범위는 효율적인 치료 효과를 위해 약 0.01~10 mg/kg/1일인 것이 유용하다.

본 발명 화합물의 또 다른 용도로는 활성 부위 집중에 대한 시판용 시약 효소의 분석을 들 수 있다. 예를 들면, 키모트립신은 똥(feces) 및 변(feces)에서 키모트립신 활성을 임상적으로 정량하는 데 사용되는 표준 시약으로서 공급된다. 이러한 측정 검사는 위장 장애 및 똥 장애에 대한 진단법이다. 또한, 똥 엘라스타제는 혈장내에서 α_1 -안티트립신을 정량하는 시약으로서 시판되고 있다. 혈장 α_1 -안티트립신은 다수의 염증성 질환이 진행되는 동안에 집중적으로 증가하므로, α_1 -안티트립신 결핍은 증가된 폐 질환의 발생과 관련된다. 본 발명의 화합물은 시약으로서 공급되는 시판용 엘라스타제의 적정 분석 표준화에 의해 그러한 시험 분석의 정밀도 및 재현성을 강화시키는 데 사용할 수 있다. (미국 특허 제4,499,082호 참조).

특정한 단백질을 정제하는 동안 특정한 단백질 추출물내에서 프로테아제 활성은 단백질 단리 절차의 결과를 복잡하게 하여 의혹을 초래할 수 있는 재발성 문제가 된다. 그러한 추출물내에 존재하는 특정한 프로테아제는 본 발명의 화합물에 의해 정제 단계 진행 동안 억제될 수 있는데, 그 이유는 본 발명의 화합물이 다양한 단백 분해 효소에 강하게 결합하기 때문이다.

본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 화합물의 유의한 효과를 경험할 수 있는 모든 동물에게 투여할 수 있다. 본 발명을 제한할 의도는 없지만, 그러한 동물 중 주요 동물은 사람이다.

본 발명의 약학 조성물은 소정의 목적을 달성할 수 있는 모든 수단에 의해 투여할 수 있다. 예를 들면, 투여는 비경구 경로, 피하내 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로, 복강내 경로, 경피내 경로, 협측내 경로, 안내(ocular) 경로에 의한 투여일 수 있다. 대안으로, 동시 병행되는 투여는 경구 경로에 의한 투여일 수도 있다. 투여되는 용량은 수취자의 연령, 건강 상태 및 체중에 따라 좌우되지만, 경우에 따라 병행하는 치료 유형, 치료 횟수 및 소정 효과의 성질에 따라 좌우되기도 한다.

약리학적 활성 화합물 이외에도, 신규한 약학 제제는 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 처리하는 단계를 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유할 수 있다.

본 발명의 약학 제제는, 예를 들면 통상의 혼합법, 그레놀화법, 당제 제조법, 용해법 또는 동결 건조법에 의해 그 자체 알려진 방식으로 제조한다. 따라서, 경구용 약학 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 임의로 그 형성된 혼합물을 분쇄한 다음, 이 과립 혼합물을 가공 처리하는데, 필요하거나 원하는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후, 형성된 혼합물을 분쇄하고 가공 처리하여 정제 또는 당제 코어를 얻을 수 있다.

적합한 부형제로는, 구체적으로 충전제, 예를 들면 사카라이드(예를 들면, 락토스 또는 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨), 셀룰로오스 제제 및/또는 인산칼슘(예를 들면, 인산3칼슘 또는 인산수소칼슘) 뿐만 아니라 결합제, 예를 들면, 전분 페이스트(예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분), 젤라틴, 트라가칸트(tragacanth), 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐 피롤리돈이 있다. 필요한 경우, 붕해제로서, 예를 들면 상기 언급한 전분을 첨가할 수 있고, 또한 카르복시메틸 전분, 가교 결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 알기닌산 또는 알기닌산의 염(예를 들면, 알기닌산나트륨)을 첨가할 수도 있다. 보조제로는 상기 언급한 모든 것, 유동 조절제 및 활택제, 예를 들면 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 이것의 염(예를 들면, 스테아르산마그네슘 또는 스테아르산칼슘) 및/또는 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 필요한 경우에는 위액에 내성을 갖는 적합한 코팅물을 당제에 제공한다. 이러한 목적을 위해, 농축된 사카라이드 용액을 사용할 수 있는데, 상기 사카라이드 용액은 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 락커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있다. 위액에 대한 내성을 갖는 코팅물을 제조하기 위해, 적합한 셀룰로오스 제제, 예를 들면 아세틸셀룰로오스 프탈레이트 또는 히드록시프로필메틸-셀룰로오스 프탈레이트의 용액을 사용할 수 있다. 염료 또는 안료는, 예를 들면 동일물을 확인하거나 또는 활성 화합물 투여량의 배합물을 구별하기 위해서 정제 또는 당제 코팅물에 첨가할 수 있다.

경구용으로 사용할 수 있는 기타 약학 제제는 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-피트 캡슐(push-fit capsules) 뿐만 아니라 젤라틴과 가스제(예를 들면, 글리세롤 또는 소르비톨)로 만들어진 연질의 밀봉된 캡슐을 포함한다. 푸쉬-피트 캡슐은 충전제(예를 들면, 락토오스), 결합제(예를 들면, 전분), 및/또는 활택제(예를 들면, 탈크 또는 스테아르산마그네슘) 및 임의로 안정화제와 혼합할 수 있는 과립 형태로 활성 화합물을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에 있어서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예를 들면 지방 오일 또는 액상 과라핀 중에 용해시키거나 현탁시키는 것이 바람직하다. 또한, 안정화제를 첨가할 수도 있다.

비경구 투여에 적합한 제제로는 수용성 형태, 예를 들면 수용성 염으로 존재하는 활성 성분의 수용액, 알칼리 용액 및 시클로덱스트린 포접 복합체를 들 수 있다. 염으로는 염산염 또는 아세트산염이 특히 바람직하다. 1종 이상의 개질되거나 미개질된 시클로덱스트린은 본 발명 화합물의 수용성을 안정화시키고 증가시키는 데 사용할 수 있다. 이러한 목적에 유용한 시클로덱스트린은 미국 특허 제4,727,064호, 제4,764,604호 및 제5,024,998호에 개시되어 있다.

또한, 활성 화합물의 현탁액을 적당한 유성 주입 현탁액으로서 투여할 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 부형제로는 지방 오일(예를 들면, 참깨 오일) 또는 합성 지방산 에스테르(예를 들면, 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드 또는 폴리에틸렌 글리콜-400(화합물은 PEG-400에 용해 가능함)을 들 수 있다. 수성 주입 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들면 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 또한, 현탁액은 안정화제를 임의로 함유할 수도 있다.

하기 실시예는 본 발명의 방법 및 조성물을 예시한 것일 뿐, 본 발명의 보호 범위를 한정하는 것이 아니다. 일상적으로 접하게 되어 당업자들이 명백하게 인지하고 있는 다양한 조건 및 파라미터의 기타 적합한 변형예 및 적용예는 본 발명의 기술적 사상 및 보호 범위내에 속한다.

실시예

실시예 1

3-[3-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘

a) **3-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀:** 오르시놀(orcinal) 1수화물(1.42 g, 10 mmol)과 2-클로로벤젠설폰닐 클로라이드(2.43 g, 11 mmol)을 NaHCO_3 포화 용액(30 mL)과 디에틸 에테르(30 mL) 중에 혼합하였다. 이 2상 혼합물을 실온에서 2일 동안 강력하게 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물 50 mL로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3×50 mL) 내로 추출하였다. 유기 상을 염수(2×50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 2% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 액체(2.15 g, 71%)로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.22 (s, 3H), 5.24 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.60 (m, 2H) 및 7.96 (dd, 1H, $J=3.9, 0.6\text{Hz}$).

b) **1-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-3-(3-벤질옥시)프로폭시-5-메틸벤젠:** 디에틸 아조디카르복실레이트(230 μl , 1.46 mmol)를 0°C 에서 디클로로메탄(7 mL) 중에 용해된, 3-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀(253 mg, 0.866 mmol, 전단계에서 제조됨), 3-벤질옥시프로판올(363 mg, 1.24 mmol) 및 트리페닐포스핀(385 mg, 1.47 mmol)의 용액에 적가하였다. 빙조를 제거하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 급냉시키고, 디에틸 에테르(3×20 mL) 내로 추출하였다. 수집한 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(2:1 내지 100:0 디클로로메탄/페트루름 에테르)로 정제하여 표제 화합물(328.5 mg, 85% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (dd, 1H, $J=7.9, 1.7\text{Hz}$), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 6H), 6.58 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 6.48 (t, 1H, $J=1.1\text{Hz}$), 4.51 (s, 2H), 3.95 (t, 3H, $J=6.2\text{Hz}$), 3.62 (t, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 2.24 (s, 3H) 및 2.01 (pentet, 2H, $J=6.2\text{Hz}$). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClO}_5\text{S}$: 이론치 469(M+ Na), 실측치 469.1.

c) **3-[3-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올:** 테트라히드로푸란 5 mL 중에 혼합된, 1-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-3-(3-벤질옥시)프로폭시-5-메틸벤젠(328.5 mg, 0.736 mmol, 전단계에서 제조됨), 탄소상의 10% 팔라듐 66 mg 및 4 N HCl/디옥산 180 μl (0.72 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 수소 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트(Celite) 545에 여과시킨 후, 농축하였다. 이것을 2%~10% 디에틸 에테르/디클로로메탄인 용출액을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 217 mg(83% 수율)을 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, 1H, $J=7.8, 1.4\text{Hz}$), 7.56-7.65 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 6.50 (t, 1H, $J=2\text{Hz}$), 4.03 (t, 2H, $J=4.7\text{Hz}$), 3.92 (s, 1H), 3.82 (q, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.24 (s, 3H) 및 1.99 (pentet, 2H, $J=6\text{Hz}$).

d) **N-[3-[3-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]프탈이미드:** 디에틸 아조디카르복실레이트(4.0 mL, 0.024 mmol)를, 무수 테트라히드로푸란(240 mL) 중에 용해된, 3-[3-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올(8.5 g, 0.024 mmol, 전단계에서 제조됨), 트리페닐포스핀(6.26 g, 0.024 mmol) 및 N-히드록시프탈이미드(4.01 g, 0.024 mmol)의 용액에 적가하였다. 이 용액을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 용출은 헥산 중의 50% 클로로메탄에서 100% 디클로로메탄에 이르는 구배를 사용하여 수행하였다. 적당한 분획물을 수집하고, 증발 건조시킨 다음, 고진공 하에 방치하여 오일 6.5 g(54% 수율)을 얻었다. 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClNO}_7\text{S}$: 이론치 524.1(M+ Na), 실측치 524.2.

e) **3-[3-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민:** 2-프로판올/물(6:1, 690 mL) 중에 현탁된, N-[3-[3-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]프탈이미드(6.5 g, 0.013 mol, 전단계에서 제조됨)의 현탁액을 붕소수소화나트륨(2.46 g, 0.065 mol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N 염산으로 급냉시키고, 혼합물을 50°C 에서 2 시간 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 빙수조에서 냉각시키고, 2N 수산화나트륨에 의해 pH 8.0으로 조정하였다. 2-프로판올을 회전식 증발기상에서 증발시키고, 잔류 수용액을 에틸 아세테이트(3×75 mL)로 추출하였다. 수집한 에틸 아세테이트 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 증발 건조시켰다. 물질을 50% 디클로로메탄/헥산에서 100% 디클로로메탄으로 이르는 구배, 이어서 90% 디클로로메탄/10% 아세토니트릴에 이르는 구배를 사용하여 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 적당한 분획물을 수집하고, 증발시켜 오일을 얻은 다음, 이것을 고진공 하에 결정화하여 표제 화합물 4.1 g(85% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.37(td, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.49 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 5.39(br d, 2H), 3.92 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.79 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 3H) 및 2.00 (pentet, $J=6.2\text{Hz}$, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{S}$: 이론치 372.1(M+ H), 실측치 371.5.

f) 3-[3-[(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘: 무수 N,N-디메틸포름아미드(15 mL) 중에 용해된, 3-[3-[2-(클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민(0.43 g, 0.0012 mol, 전 단계에서 제조됨)의 용액을 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(0.34 g, 0.0034 mmol)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염 100 mg을 더 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 증발 건조시켰다. 잔류물을 아세토니트릴로 처리하고, 형성된 결정질 물질을 여과에 의해 수집하여 버렸다. 여과액을 증발 건조시키고, 에테르와 물 사이에 분배시켰다. 수층을 에테르(4×25 mL)로 세척하였다. 수층을 분리하고, 2N 수산화나트륨에 의해 염기성으로 만든 다음, 형성된 수층을 에틸 아세테이트(4×25 mL)로 추출하였다. 수집한 에틸 아세테이트 추출물을 염수로 세척하고, 건조 증발시켜 표제 화합물 0.46 g을 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.48 (m, 2H), 5.75 (br m, 2H), 3.96 (t, J=6.2Hz, 4H), 2.21 (s, 3H) 및 2.05 (pentet, J=6.2Hz, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₇H₂₀ClN₃O₅S: 이론치 414.1(M+H), 실측치 414.2.

실시예 2

3-[3-(2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘

a) 3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀: NaHCO₃ 포화 수용액(70 mL)을, 디-n-부틸 에테르(53 mL)와 테트라히드로푸란(17 mL) 중에 용해된 5-클로로-2-메톡시벤젠설폰닐 클로라이드(3.83 g, 15.9 mmol)와 오르시놀 1수화물(3.39 g, 23.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 2상 용액을 50℃에서 7시간 동안, 이후에는 주위 온도에서 밤새 동안 강력하게 혼합하였다. 이 반응 혼합물을 예비 반응(이 반응은 5-클로로-2-메톡시벤젠설폰닐 클로라이드(4.53 g, 18.8 mmol)를 사용하였음)으로부터 얻은 것과 배합하고, 층을 분리한 다음, 수층을 에틸 아세테이트(2×100 mL)로 추출하였다. 수집한 유기 추출물을 염수(250 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 투명한 갈색 오일을 생성시켰다. 이 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(다클로로메탄 중의 1% 내지 4% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(9.86 g, 86%)을 방치시 결정화되는 담황색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.81 (d, 1H, J=2.6Hz), 7.55 (dd, 1H, J=8.9, 2.6Hz), 7.02 (d, 1H, J=8.9Hz), 6.53 (m, 2H), 6.41 (t, 1H, J=2.2Hz), 3.99 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₄H₁₃ClO₅S: 이론치 351.0 (M+Na), 실측치 351.1.

b) 3-(2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀: 4-메틸모르폴린(3.2 mL, 29.1 mmol)을, 탈산소화된 메탄올(15 mL) 중에 혼합된 3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀(8.82 g, 26.8 mmol, 전 단계에서 제조됨)과 탄소상의 10% 팔라듐(2.23 g)의 혼합물에 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 수소(밸룬) 하에 3 시간 동안 교반한 후, 메탄올을 사용하여 셀라이트(규조토)에 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂에서 디클로로메탄 중의 5% 에틸 아세테이트에 이르는 구배)로 정제하여 표제 화합물(4.97 g, 63%)을 무색 시럽 으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ9.71 (s, 1H), 7.76 (ddd, 1H, J=8.4, 7.4, 1.7Hz), 7.69 (dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.09 (dt, 1H, J=7.9, 1.0Hz), 6.48 (br s, 1H), 6.33 (br s, 1H), 6.26 (t, 1H, J=2.2Hz), 4.00 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₄H₁₄O₅S: 이론치 317.0(M+Na), 실측치 316.9.

c) 3-[3-(2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올: 트리-n-부틸포스핀(8.4 mL, 34 mmol)을 0℃에서 질소 대기 하에 무수 테트라히드로푸란(75 mL) 중에 혼합된, 3-(2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀(4.97 g, 16.9 mmol, 전 단계에서 제조됨), 1,3-프로판디올(12 mL, 170 mmol) 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(8.54 g, 33.8 mmol)의 혼합물에 5분에 걸쳐 적가하였다. 교반을 용이하게 위해 트리 n-부틸포스핀을 첨가하는 동안 중간에 디클로로메탄(75 mL)을 첨가하였다. 이 슬러리를 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(4.27 g, 16.9 mmol)과 트리-n-부틸 포스핀(4.2 mL, 16.9 mmol)을 더 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 디에틸 에테르(200 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2회 별도로 수행하는 크로마토그래피 분리에서, 헥산 중의 25% 에틸에서 헥산 중의 60% 에틸 아세테이트에 이르는 구배, 이어서 디클로로메탄 중의 2% 아세톤에서 디클로로메탄 중의 7% 아세톤에 이르는 구배)로 정제하여 표제 화합물(3.79 g, 64%)을 금색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.82 (dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.61 (ddd, 1H, J=8.4, 7.5, 1.8Hz), 7.08 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.01 (ddd, 1H, J=7.9, 7.5, 1Hz), 6.58 (br

s, 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.46 (t, 1H, J=2.1Hz), 4.02 (s, 3H), 4.00 (t, 2H, J=6.0Hz), 3.81 (dt, 2H, J=5.7, 5.3Hz), 2.24 (s, 3H), 1.98 (pentet, 2H, J=6.0Hz), 1.72 (t, 1H, J=5.0Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $C_{17}H_{20}O_6S$: 이론치 375.1(M+ Na), 실측치 375.1.

d) N-[3-[3-(2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]프탈이미드: 디에틸 아조디카르복실레이트(67 mL, 0.40 mmol)를, 0°C에서 질소 대기 하에 무수 테트라히드로푸란(3 mL) 중에 용해된 3-[3-(2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올(118 mg, 0.33 mmol, 전단계에서 제조됨), 트리페닐포스핀(106 mg, 0.40 mmol) 및 N-히드록시프탈이미드(55 mg, 0.33 mmol)의 용액에 5.5 분에 걸쳐 적가하였다. 이 용액을 0°C에서 추가 20분 동안, 이어서 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물(116 mg, 69%)을 무색 수지로서 얻었다. 1H -NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.73 (m, 5H), 7.61 (ddd, 1H, J=8.4, 7.4, 1.7Hz), 7.10 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.01 (dt, 1H, J=7.7, 0.9Hz), 6.60 (br s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.42 (t, 1H, J=2.2Hz), 4.36 (t, 2H, J=6.2Hz), 4.09 (t, 2H, J=6.2Hz), 4.04 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (pentet, 2H, J=6.2Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $C_{25}H_{23}NO_8S$: 이론치 520.1(M+ Na), 실측치 520.2.

e) 3-[3-(2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민: 2-프로판올(12 mL)과 물(2 mL) 중에 혼합된, 붕소수소나트륨(45 mg, 1.1 mmol)과 N-[3-[3-(2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]프탈이미드(113 mg, 0.23 mmol, 전단계에서 제조됨)의 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HCl 수용액(3.5 mL, 2N)에 의해 pH 1로 조정하고, 용액을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 2N NaOH에 의해 pH 12로 조정하였다. 용액을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 후, 2-프로판올을 회전식 증발에 의해 제거하였다. 형성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2×30 mL)로 추출하였다. 수집한 유기 추출물을 염수(40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(79 mg, 95%)을 무색 오일로서 얻었다. 1H -NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.61 (ddd, 1H, J=8.4, 7.5, 1.8Hz), 7.08 (dd, 1H, J=8.4, 0.8Hz), 7.00 (ddd, 1H, J=8, 7.5, 1Hz), 6.58 (br s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 6.45 (t, 1H, J=2.1Hz), 5.38 (br s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (t, 2H, J=6.3Hz), 3.79 (t, 2H, J=6.2Hz), 2.23 (s, 3H), 2.00 (pentet, 2H, J=6.2Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $C_{17}H_{21}NO_6S$: 이론치 390.1(M+ Na), 실측치 390.1.

f) 3-[3-(2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘: 무수 N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중에 용해된 3-[3-(2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민(74 mg, 0.20 mmol, 전단계에서 제조됨)과 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(60 mg, 0.41 mmol)의 용액을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(30 mg, 0.20 mmol)을 더 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 3 일 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 아세트니트릴로 처리하였다. 혼합물을 여과하여 과량의 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염을 제거하고, 여과액을 진공 하에 농축하였다. 잔류물 오일을 디에틸 에테르(10 mL)와 물(10 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 디에틸 에테르(2×10 mL)로 세척하고, 2N NaOH에 의해 pH 8로 조정한다 다음, 에틸 아세테이트(2×10 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 pH 7 완충제(2×15 mL)와 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(64 mg, 78%)을 무색 오일로서 얻었다. 1H -NMR(300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.76 (ddd, 1H, J=8.4, 7.4, 1.8Hz), 7.69 (dd, 1H, J=7.9, 1.6Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.09 (dt, 1H, J=7.9, 1.0Hz), 6.69 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.33 (t, 1H, J=2.1Hz), 4.00 (s, 3H), 3.92 (t, 2H, J=6.5Hz), 3.70 (t, 2H, J=6.1Hz), 2.20 (s, 3H), 1.88 (pentet, 2H, J=6.3Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $C_{18}H_{23}N_3O_6S$: 이론치 410.1(M+ H), 432.1(M+ Na), 실측치 410.1, 432.2.

실시예 3

3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰닐옥시)페놀: 디에틸 에테르(120 mL)와 중탄산나트륨 포화 수용액(120 mL) 중에 혼합된, 오르시놀 1수화물(4.0 g, 28 mmol)과 8-(퀴놀린설폰닐 클로라이드)(6.1 g, 26.7 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 4 일 동안 강력하게 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 내로 추출하고, Mg_2SO_4 로 건조시킨 다음, 농축하였다. 이것을 디에틸 에테르/에틸 아세테이트/헥산에 의해 결정화시켜 표제 화합물 4.48 g(50%)을 황갈색 분말로서 얻었다. 1H -NMR(300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.62 (br s, 1H), 9.23 (dd, 1H, J=4, 2Hz), 8.63 (dd, 1H, J=8, 2Hz), 8.45 (dd, 1H,

J=8, 2Hz), 8.36 (1H, J=8, 2Hz), 7.74-7.83 (m, 2H), 6.44 (br s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.10 (t, 1H, J=2Hz), 2.09 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $C_{16}H_{13}NO_4S$: 이론치 316.1(M+H), 338.0 (M+Na), 실측치 316.0, 338.1.

b) 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로판올: 트리-n-부틸포스핀(3.36 mL, 13.5 mmol)을, 0°C에서 무수 테트라히드로푸란(60 mL) 중에 혼합된, 5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페놀(3.0 g, 9.0 mmol, 전단계에서 제조됨), 1,3-프로판디올(4 mL, 55.2 mmol) 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(3.42 g, 13.6 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 빙조를 제거하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. TLC 분석에 의하여 출발 물질을 확인하였다. 반응 혼합물에 연속하여 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(1.9 g)과 트리-n-부틸포스핀(1.7 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 형성된 현탁액을 여과하였다. 여과액을 농축하고, 디클로로메탄/에틸 아세테이트(3:1, 이어서 2:3)의 용출액을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 직접 정제하여 표제 화합물(3.19 g, 95% 수율)을 오일로서 얻었다. 1H -NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, 1H, J=4, 2Hz), 8.41 (dd, 1H, J=7, 2Hz), 8.31 (dd, 1H, J=8, 2Hz), 8.14 (dd, 1H, J=7, 2Hz), 7.61-7.65 (m, 2H), 6.54 (br s, 1H), 6.49 (br s, 1H), 6.42 (t, 1H, J=2Hz), 3.92 (t, 2H, J=6Hz), 3.77 (t, 2H), 2.17 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $C_{19}H_{19}NO_5S$: 이론치 374.1(M+H), 396.1(M+Na), 실측치 374.0, 396.2.

c) N-[3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로판올]프탈이미드: 디에틸 아조디카르복실레이트(136 μ l, 0.81 mmol)를, 0°C에서 질소 대기 하에 무수 테트라히드로푸란(6 mL) 중에 용해된, 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로판올(252 mg, 0.68 mmol, 전단계에서 제조됨), N-히드록시프탈이미드(111 mg, 0.68 mmol) 및 트리페닐포스핀(213 mg, 0.81 mmol)의 용액에 7분에 걸쳐 적가하였다. 이 용액을 0°C에서 1 시간 동안, 이어서 주위 온도에서 3 일 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(100% 디클로로메탄에서 디클로로메탄 중의 1% 아세톤에 이르는 구배)로 정제하여 표제 화합물(332 mg, 92%)을 무색 포움으로서 얻었다. 1H -NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (dd, 1H, J=4.2, 1.8Hz), 8.43 (dd, 1H, J=7.4, 1.4Hz), 8.30 (dd, 1H, J=8.4, 1.7Hz), 8.14 (dd, 1H, J=8.3, 1.3Hz), 7.85-7.75 (m, 4H), 7.63 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.61 (dd, 1H, J=8.2, 3.2Hz), 6.56 (br s, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.36 (br s, 1H), 4.31 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.98 (t, 2H, J=6.2Hz), 2.19 (s, 3H), 2.11 (pentet, 2H, J=6.2Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $C_{27}H_{22}N_2O_7S$: 이론치 519.1(M+H), 541.1(M+Na), 실측치 518.7, 540.8.

d) 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로판올아민: 붕소수소화나트륨(107 mg, 2.8 mmol)을, 2-프로판올(10 mL), 테트라히드로푸란(1.7 mL) 및 물(1.7 mL) 중에 혼합된, N-[3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로판올]프탈이미드(292 mg, 0.56 mmol, 전단계에서 제조됨)의 혼합물에 첨가하였다. 수소 기체를 40 분 동안 발생시켰다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. HCl 수용액(8.4 mL, 2N)을 적가하고(수소가 발생됨), 이 용액을 50°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 2N NaOH에 의해 pH 10으로 만들었다. 유기 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류 혼합물을 에틸 아세테이트(2×30 mL)로 추출하였다. 수집한 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켜 담황색 오일을 생성시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(60:40 내지 80:20 에틸 아세테이트:헥산)으로 정제하여 표제 화합물(166 mg, 76%)을 얻었다. 1H -NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, 1H, J=4.3, 1.8Hz), 8.42 (dd, 1H, J=7.4, 1.5Hz), 8.30 (dd, 1H, J=8.3, 1.8Hz), 8.14 (dd, 1H, J=8.2, 1.5Hz), 7.63 (dd, 1H, J=8.2Hz), 7.61 (dd, 1H, J=8.3, 3.5Hz), 6.53 (br s, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.41 (t, 1H, J=2Hz), 5.37(br s, 2H), 3.83(t, 2H, J=6.3Hz), 3.75 (t, 2H, J=6.2Hz), 2.17 (s, 3H), 1.94 (pentet, 2H, J=6.2Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $C_{19}H_{20}N_2O_5S$: 이론치 389.1(M+H), 411.1(M+Na), 실측치 388.7, 410.9.

e) 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로판올구아니딘 염산염: 무수 N,N-디메틸포름아미드(2.0 mL) 중에 용해된, 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로판올아민(162 mg, 0.42 mmol, 전단계에서 제조됨)와 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(184 mg, 1.25 mmol)의 용액을 주위 온도에서 질소 하에 18 시간 동안 교반하였다. 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(61.4 mg, 0.42 mmol)을 더 첨가하고, 교반을 밤새 동안 계속 하였다. N,N-디메틸포름아미드를 진공 하에 제거한 후, 아세토니트릴(5 mL)을 첨가하고, 이 용액을 0°C로 냉각시켜 과량의 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염을 결정화시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하여 담황갈색 오일을 생성시켰다. 미정제 생성물을 물(15 mL) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르(2×15 mL)로 추출하였다. 수층을 2N NaOH에 의해 pH 7로 중화시

키고, 에틸 아세테이트(2×15 mL)로 추출하였다. 수집한 에틸 아세테이트 추출물을 pH 7 완충제(2×15 mL)와 염수(15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 표제 화합물의 유리 염기(147 mg, 82%)를 무색 오일로서 얻었다.

표제 화합물은 에탄올(1 mL) 중에 용해된, 유리 염기, 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘(143 mg, 0.33 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액을 무수 디에틸 에테르(100 mL) 중의 에탄올성 HCl(1.06 mL, 1.1M, 1.2 mmol)에 첨가함으로써, 제조하였다. 이것을 질소 하에 여과하여 표제 화합물(120 mg, 77%)을 흡습성 황색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ9.23 (dd, 1H, J=4.2, 1.8Hz), 8.64 (dd, 1H, J=8.4, 1.8Hz), 8.47 (dd, 1H, J=8.3, 1.4Hz), 8.38 (dd, 1H, J=7.4, 1.4Hz), 7.81 (dd, 1H, J=8, 4.2Hz), 7.80 (d, 1H, J=8Hz), 6.66 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.34 (t, 1H, J=2.2Hz), 3.87 (q, 4H, J=6Hz), 2.14 (s, 3H), 1.95 (pentet, 2H, J=6Hz). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₀H₂₂N₄O₅S: 이론치 431.1(M+H), 실측치 430.9.

실시예 4

3-[3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 3-[3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로판올: 트리-n-부틸포스핀(7.6 mL, 30.4 mmol)을, 0℃에서 질소 대기 하에 무수 테트라히드로푸란(80 mL) 중에 혼합된, 3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페놀(5.00 g, 15.2 mmol, 실시예 2의 a) 단계에서 제조됨), 1,3-프로판디올(3.3 mL, 45.6 mmol) 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(7.68 g, 30.4 mmol)의 혼합물에 20 분에 걸쳐 적가하였다. 교반을 용이하게 하기 위해 트리-n-부틸포스핀을 첨가하는 동안 중간에 디클로로메탄(150 mL)을 첨가하였다. 슬러리를 0℃에서 5 분 동안, 이어서 주위 온도에서 3시간 동안 더 교반하였다. 디에틸 에테르(400 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 25% 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(4.07 g, 69%)을 금색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.82 (d, 1H, J=2.8Hz), 7.56 (dd, 1H, J=8.9, 2.6Hz), 7.03 (d, 1H, J=8.9Hz), 6.62 (br s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 6.47 (t, 1H, J=2.3Hz), 4.03 (t, 2H, J=6Hz), 4.01 (s, 3H), 3.85-3.80 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (pentet, 2H, J=6Hz), 1.64 (t, 1H, J=5Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₇H₁₉ClO₆S: 이론치 409.0(M+Na), 실측치 409.0.

b) N-[3-[3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시프탈이미드: 디에틸 아조디카르복실레이트(0.16 mL, 0.95 mmol)를, 0℃에서 질소 대기 하에 무수 테트라히드로푸란(7.9 mL) 중에 용해된, 3-[3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로판올(0.31 g, 0.79 mmol, 전단계에서 제조됨), N-히드록시프탈이미드(0.13 g, 0.80 mmol) 및 트리페닐포스핀(0.25 g, 0.93 mmol)의 용액에 6 분에 걸쳐 적가하였다. 이 용액을 0℃에서 추가 15분 동안, 이어서 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축하고, 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 1% 아세톤)로 정제하여 표제 화합물(0.417 g, 99%)을 무색 포움으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.88-7.75 (m, 5H), 7.56 (dd, 1H, J=8.9, 2.7Hz), 7.05 (d, 1H, J=8.9Hz), 6.64 (br s, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.43 (t, 1H, J=2Hz), 4.37 (t, 2H, J=6.1Hz), 4.12 (t, 2H, J=6.2Hz), 4.03 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (pentet, 2H, J=6.1Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, 젠티산(gentisic acid) 매트릭스) C₂₅H₂₂ClNO₈S: 이론치 554.1(M+Na), 실측치 553.7.

c) 3-[3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민: 붕소수소화나트륨(145 mg, 3.84 mmol)을 2-프로판올(25 mL), 테트라히드로푸란(5 mL) 및 물(4 mL) 중에 용해된, N-[3-[3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]프탈이미드(407 mg, 0.76 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 첨가하였다. 수소를 20분 동안 발생시켰다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. HCl 수용액(11.4 mL, 2N, 22.8 mmol)을 적가하여 수소를 발생시켰다. 용액을 50℃에서 2 시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각한 다음, 2N NaOH에 의해 pH 10으로 조정하였다. 유기 용매를 주위 온도에서 회전식 증발에 의해 제거하고, 형성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2×30 mL)로 추출하였다. 수집한 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 무색 오일 365 mg을 생성시켰다. 이 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 50% 에틸 아세테이트에서 100% 에틸 아세테이트에 이르는 구배)로 정제하여 표제 화합물(265 mg, 86%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.82 (d, 1H, J=2.6Hz), 7.56 (dd, 1H, J=8.9, 2.6Hz), 7.03 (d, 1H, J=8.9Hz), 6.60 (br s, 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.46 (t, 1H,

J=2.2Hz), 5.39 (br s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (t, 2H, J=6.3Hz), 3.80 (t, 2H, J=6.2Hz), 2.26 (s, 3H), 2.02 (pentet, 2H, J=6.2Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₇H₂₀ClNO₆S: 이론치 402.1(M+H), 424.1(M+Na), 실측치 401.6, 423.9.

d) 3-[3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 무수 N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중에 혼합된 3-[3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민(265 mg, 0.66 mmol, 전 단계에서 제조됨)과 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(196 mL, 1.33 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(97 mg, 0.66 mmol)을 더 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 3 일 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드를 진공 하에 제거한 후, 아세트니트릴(1 mL)을 첨가하여 과량의 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염을 침전시켰다. 이 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하였다. 잔류물 오일을 디에틸 에테르 (20 mL)와 물(20 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 디에틸 에테르(2×20 mL)로 세척하였다. 수층을 2N NaOH에 의해 중성 (pH 7)으로 만들고, 에틸 아세테이트(2×30 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 pH 완충제(2×20 mL)와 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(281 mg, 96%)의 유리 염기를 무색 오일 로서 얻었다. 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₈H₂₂ClN₃O₆S: 이론치 444.1 (M+H), 466.1(M+Na), 실측치 444.6, 466.7.

표제 화합물의 염산염은 2-프로판올(6 mL) 중에 용해된 유리 염기, 3-[3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸 페녹시]프로폭시구아니딘(261 mg, 0.59 mmol)의 용액을 에탄올 중의 HCl(1.1M 용액 1.1 mL, 1.2 mmol)를 함유하는 디에틸 에테르(100 mL)에 첨가함으로써, 제조하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물(285 mg)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ7.86 (dd, 1H, J=9.0, 2.7Hz), 7.65 (d, 1H, J=2.7Hz), 7.44 (d, 1H, J=9.0Hz), 6.74 (br s, 1H), 6.49 (br s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (t, 2H, J=6.4Hz), 3.91 (t, 2H, J=6.3Hz), 2.23 (s, 3H), 2.20 (pentet, 2H, J=6.3Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₈H₂₂ClN₃O₆S: 이론치 444.1(M+H), 실측치 443.5.

실시예 5

3-[3-(5-클로로티오페닐-2-설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 3-(5-클로로티오페닐-2-설폰닐옥시)-5-메틸페놀: 중탄산나트륨 포화 수용액 50 mL, 디에틸 에테르 50 mL, 테트라 히드로푸란 15 mL 중에 혼합된, 오르시놀 1수화물(5.0 g, 35.2 mmol)과 5-클로로티오펜-2-설폰닐 클로라이드(7.64 g, 35.2 mmol)의 혼합물을 60°C에서 2 시간 동안, 이어서 40°C에서 밤새 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 디에틸 에테르 내로 추출하고, MgSO₄로 건조시킨 다음, 디클로로메탄, 이어서 3% 디에틸 에테르/디클로로메탄의 용출액(약 500 mL)을 사용하는 실리카 겔의 두꺼운 패드에 통과시켜 표제 화합물(5.49 g, 51%)을 담황색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.40 (d, 1H, J=4Hz), 6.94 (d, 1H, J=4Hz), 6.59 (br s, 1H), 6.49 (br s, 1H), 6.40 (t, 1H, J=2Hz), 5.38 (s, 1H), 2.26 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, 젠티스산 매트릭스) C₁₁H₉ClO₄S₂: 이론치 327.1(M+Na), 실측치 327.0.

b) 3-[3-(5-클로로티오페닐-2-설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올: 트리-n-부틸포스핀(6.1 mL, 24 mmol)을, 0°C에서 질소 대기 하에 무수 테트라히드로푸란(45 mL) 중에 혼합된, 3-(5-클로로티오페닐-2-설폰닐옥시)-5-메틸페놀(3.49 g, 11.5 mmol, 전 단계에서 제조됨), 1,3-프로판디올(2.2 mL, 30 mmol) 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(6.16 g, 24 mmol)의 혼합물에 5분에 걸쳐 적가하였다. 교반을 용이하게 하기 위해 트리-n-부틸포스핀을 첨가하는 동안 중간에 디클 로로메탄(70 mL)과 추가 테트라히드로푸란(10 mL)을 첨가하였다. 이 슬러리를 주위 온도에서 2.5 시간 동안 교반한 후, 디에틸 에테르(300 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 25% 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(3.11 g, 75%)을 금색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.41 (d, 1H, J=4.1Hz), 6.95 (d, 1H, J=4.1Hz), 6.66 (br s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 6.45 (t, 1H, J=2.2Hz), 4.04 (t, 1H, J=6.0Hz), 3.83 (t, 2H, J=6.0Hz), 2.28 (s, 3H), 2.01 (pentet, 2H, J=6.0Hz). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, 젠티스산 매트릭스) C₁₄H₁₅ClO₅S₂: 이론치 385.0(M+Na), 실측치 385.1.

c) N-[3-[3-(5-클로로티오페닐-2-설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시프탈아미드: 디에틸 아조디카르복실레이트 (115 μL, 0.68 mmol)를, 0°C에서 질소 대기 하에 무수 테트라히드로푸란(5.1 mL) 중에 용해된, 3-[3-(5-클로로티오페닐

-2-설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올(207 mg, 0.57 mmol, 전단계에서 제조됨), 트리페닐포스핀(180 mg, 0.68 mmol) 및 N-히드록시프탈이미드(93 mg, 0.57 mmol)의 용액에 8.5 분에 걸쳐 적가하였다. 이 용액을 0°C에서 추가 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물(272 mg, 94%)을 무색 수지로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86-7.75 (m, 4H), 7.42 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$), 6.96 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$), 6.69 (br s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 4.39 (t, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 4.16 (t, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 2.29 (s, 3H), 2.21 (pentet, 2H, $J=6.1\text{Hz}$). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_7\text{S}_2$: 이론치 530.0(M+Na), 실측치 529.5.

d) 3-[3-(5-클로로티오펜-2-설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민: 붕소수소화나트륨(85 mg, 2.2 mmol)을, 2-프로판올(23.2 mL), 테트라히드로푸란(5.8 mL) 및 물(3.9 mL) 중에 용해된, N-[3-[3-(5-클로로티오펜-2-설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]프탈이미드(227 mg, 0.45 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 첨가하였다. 수소 기체가 발생하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl 수용액(6.6 mL, 2N)에 의해 유의하여 산성화시키고, 이 용액을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 2N NaOH에 의해 pH 7로 중화시켰다. 유기 용매를 회전식 증발에 의해 제거하고, 형성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2×15 mL)로 추출하였다. 수집된 유기 추출물을 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(141 mg, 84%)을 무색 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$), 6.95 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$), 6.65 (br s, 1H), 6.48 (br s, 1H), 6.43 (t, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 5.39 (br s, 2H), 3.96 (t, 2H, $J=6.3\text{Hz}$), 3.81 (t, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 2.28 (s, 3H), 2.03 (pentet, 2H, $J=6.2\text{Hz}$). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5\text{S}_2$: 이론치 378.0(M+H), 400.0(M+Na), 실측치 377.6, 399.5.

e) 3-[3-(5-클로로티오펜-2-설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 무수 N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 중에 용해된, 3-[3-(5-클로로티오펜-2-설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민(129 mg, 0.34 mmol, 전단계에서 제조됨)과 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(103 mg, 0.70 mmol)의 용액을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(103 mg, 0.70 mmol)을 더 첨가하고, 이 반응 혼합물을 다시 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 아세트니트릴(3 mL)로 처리하였다. 혼합물을 여과하여 과량의 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염을 제거한 다음, 여과액을 농축하였다. 잔류물 오일을 디에틸 에테르(15 mL)와 물(10 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 디에틸 에테르(2×15 mL)로 세척하고, 2N NaOH에 의해 염기성(pH 8)으로 만든 다음, 에틸 아세테이트(2×20 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 pH 완충제(2×25 mL)와 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(129 mg, 90%)의 유리 염기를 무색 오일로서 얻었다.

표제 화합물의 염산염은 최소 부피의 테트라히드로푸란 중에 용해된 유리 염기, 3-[3-(5-클로로티오펜-2-설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘의 용액을 에탄올 중의 HCl(1.1M 용액 0.75 mL, 0.82 mmol)를 함유하는 디에틸 에테르(100 mL)에 첨가함으로써, 제조하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물(130 mg)을 무색 오일로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, 2H, $J=4.2\text{Hz}$), 7.41 (d, 2H, $J=4.2\text{Hz}$), 6.80 (br s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.49 (t, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 4.02 (t, 2H, $J=6.3\text{Hz}$), 3.92 (t, 2H, $J=6.3\text{Hz}$), 2.26 (s, 3H), 2.03 (pentet, 2H, $J=6.3\text{Hz}$). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}_2$: 이론치 420.0(M+H), 실측치 419.9.

실시예 6

3-[3-(2-시아노페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 3-(2-시아노페닐설포닐옥시)-5-메틸페놀: 오르시놀 1수화물(1.42 g, 10.0 mmol)과 2-시아노벤젠설포닐 클로라이드(2.02 g, 10.0 mmol)를 NaHCO_3 포화 수용액(30 mL)과 디에틸 에테르(30 mL) 중에 혼합하였다. 이 2상 혼합물을 실온에서 밤새 동안 강력하게 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×50 mL) 내로 추출하였다. 유기 상을 염수(2×50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 진공 중에 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마

토그래피(디클로로메탄에서 디클로로메탄 중의 5% 에틸 아세테이트에 이르는 구배)로 정제하여 표제 화합물(1.65 g, 57%)을 백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 2.22 (s, 3H).

b) 3-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올: 1.1'-(아조디카르보닐)디페리딘(757 mg, 3.0 mmol)을, 테트라히드로푸란(20 mL) 중에 용해된, 3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀(580 mg, 2.0 mmol, 전단계에서 제조됨), 트리-*n*-부틸포스핀(607 mg, 3.0 mmol) 및 1,3-프로판디올(760 mg, 10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 동안 교반하였다. 혼합물에 헥산(30 mL)을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(560 mg, 80%)을 무색 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.05 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.82 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H).

c) N-[3-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]프탈이미드: 디에틸 아조디카르복실레이트(700 mg, 4.0 mmol)를, 0°C에서 무수 테트라히드로푸란(20 mL) 중에 용해된, 3-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올(1.04 g, 3.0 mmol, 전단계에서 제조됨), 트리페닐포스핀(1.05 g, 4.0 mmol) 및 N-히드록시프탈이미드(490 mg, 3.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새 동안 교반하였다. 물(50 mL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3×50 mL) 내로 추출하였다. 에틸 아세테이트 용액을 염수(2×50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2:1 디클로로메탄/헥산에서 디클로로메탄에 이르는 구배)로 정제하여 표제 화합물(1.12 g, 76%)을 무색 포움로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.78 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.37 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.13 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (m, 2H).

d) 3-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민: 붕소수소화나트륨(230 mg, 6.0 mmol)을, 에탄올/테트라히드로푸란/물(2:1:1) 40 mL 중에 용해된, N-[3-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]프탈이미드(600 mg, 1.2 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 산성(pH 1~2)으로 만들고, 50°C로 2 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 2N NaOH에 의해 pH 8~9로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3×50 mL) 내로 추출하고, 유기 상을 염수(50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄에서 디클로로메탄 중의 2% 메탄올에 이르는 구배)로 정제하여 표제 화합물(370 mg, 85%)을 무색 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.36 (br s, 2H), 3.94 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.78 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (m, 2H).

e) 3-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중에 용해된, 3-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민(362 mg, 1.0 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(590 mg, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 일 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드를 고진공 하에 제거하였다. 아세트니트릴(10 mL)을 첨가하고, 고체를 여과에 의해 제거한 다음, 여과액을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 물(30 mL, 여기에 염수 2 mL를 더함)과 디에틸 에테르(20 mL) 사이에 분배시켰다. 수용액을 디에틸 에테르(20 mL)로 추출하고, 수집한 디에틸 에테르 추출물을 산성 물(pH 5)로 추출하였다. 이 수집한 수용액을 2N NaOH에 의해 pH 8~9로 만든 다음, 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 이 에틸 아세테이트 추출물을 pH 7 완충 용액(2×30 mL)와 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 0.6N HCl 메탄올(10 mL)을 첨가하고, 이 용액을 농축하여 표제 화합물(340 mg, 77%)을 무색 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.09 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.72 (br s, 5H), 6.79 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.99 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.90 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (m, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드로옥신남산 매트릭스) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 이론치 405.1(M+H), 427.1(M+Na), 실측치 405.1, 427.0.

실시예 7

3-[3-(5-이소퀴놀리닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 5-이소퀴놀린설폰닐 클로라이드: 옥시염화인(20 mL) 중의 혼합된, 5-이소퀴놀린설폰산(4.18 g, 20 mmol)과 5염화인(6.24 g, 30 mmol)의 혼합물을 120°C에서 2일 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 무수 클로로포름(60 mL)로 희석하였다. 백색 침전물을 수집하고, 무수 클로로포름으로 세척한 다음, 고진공 하에 건조시켜 표제 화합물(4.40 g, 83%)을 백색 고체로서 얻고, 이것을 다음 단계에 사용하기 위해 더 이상 정제하지 않았다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (s, 1H), 9.16 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.74 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.52 (t, J=7.0Hz, 2H), 7.99 (t, J=7.3Hz, 1H).

b) 3-(5-이소퀴놀리닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀: 오르시놀 1수화물(1.42 g, 10.0 mmol)과 5-이소퀴놀린설폰닐 클로라이드(2.64 g, 10.0 mmol, 전단계에서 제조됨)를 NaHCO₃ 포화 수용액(30 mL)과 디에틸 에테르(30 mL) 중에 혼합하였다. 이 2상 혼합물을 실온에서 밤새 동안 강력하게 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×50 mL) 내로 추출하였다. 유기 상을 염수(2×50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 에테르/헥산으로 분쇄하여 표제 화합물(1.15 g, 37%)을 담황색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.67(s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.86 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.37 (t, J=6.1Hz, 2H), 7.86 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.97 (3, 1H), 2.08 (s, 3H).

c) 3-[3-(5-이소퀴놀리닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올: 1.1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(757 mg, 3.0 mmol)을, 테트라히드로푸란(20 mL) 중에 용해된, 3-(5-이소퀴놀리닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀(630 mg, 2.0 mmol, 전단계에서 제조됨), 트리-n-부틸포스핀(607 mg, 3.0 mmol) 및 1,3-프로판디올(760 mg, 10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 동안 교반하였다. 헥산(30 mL)을 혼합물에 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(4:1 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(620 mg, 82%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (s, 1H), 8.80 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.54 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.29 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.67 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.89 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.75 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (br s, 1H).

d) N-[3-[3-(5-이소퀴놀리닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시프탈이미드: 디에틸 아조디카르복실레이트(350 mg, 2.0 mmol)를, 0°C에서 테트라히드로푸란(15 mL) 중에 용해된, 3-[3-(5-이소퀴놀리닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올(560 mg, 1.5 mmol, 전단계에서 제조됨), 트리페닐포스핀(520 mg, 2.0 mmol) 및 N-히드록시프탈이미드(245 mg, 1.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새 동안 교반하였다. 물(50 mL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3×50 mL) 내로 추출하였다. 에틸 아세테이트 용액을 염수(2×50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(4:1 디클로로메탄/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(580 mg, 75%)을 무색 포움으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 8.81 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.56 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.34 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.68 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.31 (t, J=6.1Hz, 2H), 4.00 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (m, 2H).

e) 3-[3-(5-이소퀴놀리닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민: 붕소수소화나트륨(230 mg, 6.0 mmol)을, 에탄올(20 mL), 테트라히드로푸란(10 mL) 및 물(10 mL) 중에 용해된, N-[3-[3-(5-이소퀴놀리닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]프탈이미드(570 mg, 1.1 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N HCl에 의해 산성(pH 1~2)으로 만들고, 50°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 2N NaOH를 사용하여 pH 8~9로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 수집한 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 26%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 8.81 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.54 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.67 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.81 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.74 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드로옥신남산 매트릭스) C₁₉H₂₀N₂O₅S: 이론치 389.1(M+H), 411.1(M+Na), 실측치 389.3, 411.1.

f) 3-[3-(5-이소퀴놀리닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민 염산염: N,N-디메틸포름아미드(4 mL) 중에 용해된 3-[3-(5-이소퀴놀리닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민(100 mg, 0.25 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(150 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2일 동안 교

반하였다. N,N-디메틸포름아미드를 고진공 하에 제거하였다. 아세토니트릴(5 mL)을 첨가하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 물(30 mL, 여기에 염수 2 mL을 더함)과 디에틸 에테르(10 mL) 사이에 분배시켰다. 수용액을 디에틸 에테르(10 mL)로 추출하였다. 수집한 디에틸 에테르 추출물을 pH 5 물로 추출하였다. 이 수집된 수용액을 2N NaOH을 사용하여 염기성(pH 8~9)으로 만든 다음, 에틸 아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 이 에틸 아세테이트 용액을 pH 7 완충 용액(2×20 mL)와 염수(20 mL)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 0.6N HCl 메탄올(3 mL)을 첨가하고, 이 용액을 농축하여 표제 화합물(95 mg, 81%)을 무색 포움으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ11.16 (br s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.89 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.46 (m, 4H), 7.93 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.72 (br s, 4H), 6.71 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.88 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.94 (m, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드로옥신남산 매트릭스) C₂₀H₂₂N₄O₅S: 이론치 431.1(M+H), 453.1(M+Na), 실측치 431.2, 453.3.

실시예 8

3-[5-메틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 5-메틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페놀: NaHCO₃ 포화 용액(25 mL)과 디클로로메탄(25 mL) 중에 혼합된, 오르시놀 1수화물(1.68 g, 12 mmol)과 2-메틸설포닐벤젠설포닐 클로라이드(3.0 g, 11.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 1주일 동안 강력하게 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(3×50 mL) 내로 추출하였다. 유기 상을 염수(2×50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공 중에 제거한 후, 잔류물을 디클로로메탄과 에테르로 처리하여 결정화시켰다. 혼합물을 여과하여 백색 고체(1.05 g, 26% 수율)를 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ2.22 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 6.51 (t, 1H), 6.54 (s, H), 6.61 (s, 1H), 7.74 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.87 (td, 1H, J=7.7, 1.3Hz), 8.12 (dd, 1H, J=7.8, 0.7Hz) 및 8.44 (dd, 1H, J=7.8, 0.5Hz).

b) 3-[5-메틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로판올: 디에틸 아조디카르복실레이트(0.46 mL, 2.9 mmol)를, 테트라히드로푸란(25 mL) 중에 용해된, 5-메틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페놀(1.0 g, 2.9 mmol, 전 단계에서 제조됨), 트리부틸포스핀(760 mg, 2.9 mmol) 및 1,3-프로판디올(0.21 mL, 2.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔류물을 초음파 하에 헥산으로 분쇄하여 경사 분리하였다(4회). 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 헥산으로 희석하여 결정질 물질을 생성시킨 다음, 이것을 버렸다. 여과액을 헥산으로 희석하여 오일을 생성시키고, 용매를 경사 분리하였다. 오일을 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 물로 희석하여 결정화시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물(1.16 g, 정량적 수율)을 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.45 (dd, 1H, J=7.8, 1.3Hz), 8.12 (dd, 1H, J=7.8, 1.2Hz), 7.88 (td, 1H, J=7.7, 1.3Hz), 7.74 (td, 1H, J=7.7, 1.3Hz), 6.61-6.56 (m, 3H), 4.00 (t, 2H, J=6Hz), 3.81 (t, 3H, J=5.9Hz), 3.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) 및 1.97 (pentet, 2H, J=6.2Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₇H₂₀O₇S₂: 이론치 423.1(M+Na), 실측치 423.1.

c) N-[3-[5-메틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시]프탈이미드: 디에틸 아조디카르복실레이트(3.5 mL, 0.022 mol)를, 무수 테트라히드로푸란(120 mL) 중에 용해된, 3-[5-메틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로판올(7.4 g, 0.018 mol, 전 단계에서 제조됨), 트리페닐포스핀(5.82 g, 0.018 mmol) 및 N-히드록시프탈이미드(3.11 g, 0.018 mol)의 용액에 첨가하였다. 이 용액을 주위 온도에서 1주일 이상 교반하였다. 테트라히드로푸란을 증발시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(최소량) 중에 용해시키고, 헥산으로 희석하여 결정질 생성물을 생성시킨 다음, 이것을 여과에 의해 수집하여 버렸다. 여과액을 증발 건조시키고, 용출 용매로서 디클로로메탄을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 적당한 분획물을 수집하고, 증발 건조시킨 다음, 고진공 하에 방치하여 무색 포움(7.3 g, 74% 수율)을 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.45 (dd, 1H, J=7.8, 1.3Hz), 8.12 (dd, 1H, J=7.8, 1.2Hz), 7.82-7.91 (m, 3H), 7.73-7.79 (m, 3H), 6.61-6.63 (m, 2H), 6.55 (t, 1H, J=2.1Hz), 4.36 (t, 2H, J=6.2Hz), 4.10 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.13-2.23 (pentet, 2H, J=6.2Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₅H₂₃NO₉S₂: 이론치 568.1(M+Na), 실측치 568.0.

d) 3-[5-메틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시아민: 이소프로판올:테트라히드로푸란:물(5:1:1, 700 mL) 중에 용해된, N-[3-[5-메틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시]프탈이미드(7.72 g, 0.013 mol, 전 단계에서 제조됨)의 용액을 붕소수소화나트륨(2.5 g, 0.066 mol)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에

서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N 염산으로 급냉시키고, 혼합물을 50℃에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙수조에서 냉각시키고, 2N NaOH에 의해 pH 8.0으로 조정하였다. 이소프로판올을 회전식 증발기 상에서 증발시키고, 잔류 수용액을 에틸 아세테이트(3×75 mL)로 추출하였다. 수집한 에틸 아세테이트 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 증발 건조시켰다. 이 물질을 60% 에틸 아세테이트/헥산, 이어서 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 적당한 분획물을 수집하고, 증발시켜 백체 고체(2.8 g, 52% 수율)을 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.45 (dd, J=7.9, 1.2Hz, 1H), 8.11 (dd, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 7.87 (td, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 7.74 (td, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 6.56-6.60 (m, 3H), 5.39 (m, 2H), 3.92 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.79 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) 및 1.99 (pentet, J=6.2Hz, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₇H₂₁NO₇S₂: 이론치 438.1(M+ Na), 실측치 438.2.

e) 3-[5-메틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 무수 N,N-디메틸포름아미드(100 mL) 중에 용해된, 3-[5-메틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시아민(2.75 g, 0.0066 mol, 전단계에서 제조됨)의 용액을 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(2.93 g, 0.002 mol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 증발 건조시켰다. 잔류물을 아세토니트릴로 처리하고, 형성된 결정질 물질을 여과로 수집하여 버렸다. 여과액을 증발 건조시켜 실리카 겔 컬럼에 처리하였다. 컬럼을 아세토니트릴 중의 5% 메탄올로 용출시켜 혼합된 생성 분획물을 생성시켰다. 이들 분획물을 수집하여 증발 건조시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 이 용액을 메탄올성 HCl에 의해 pH 3~4로 조정하였다. 이 용액을 에테르와 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수용액을 고체 염화나트륨으로 처리하고, 에틸 아세테이트와 디클로로메탄으로 추출하였다. 에틸 아세테이트 및 디클로로메탄 추출물을 각각 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 유기 추출물을 수집하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 초음파 하에 헥산과 에테르로 분쇄하여 경사 분리하였다. 잔류물을 2 시간 동안 초음파 처리하면서 고진공 하에 방치하여 백색 분말(2.67 g, 82% 수율)을 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.42 (dd, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 8.10 (dd, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 7.90 (td, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 7.77 (td, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 7.27 (broad), 6.57 (m, 2H), 6.52 (br t, 1H), 4.04 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.94 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) 및 2.06 (pentet, J=5.6Hz, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₈H₂₃N₃O₇S₂: 이론치 458.1(M+ H), 실측치 457.9. HPLC(C18, 5μ, 4.6×100 mm, 구배: 5% 내지 100% B 15분; A=0.1% THF/H₂O; B=0.1% THF/CH₃CN, 20 μl inj, 15 분 작동 시간, Det: 215 nm, FR: 1mL/분) 98% 약 8.74 분.

실시예 9

3-[5-메틸-3-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐-8-설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 아세트산염

메탄올(32 mL) 중에 용해된 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염(0.317 g, 0.68 mmol, 실시예 3에서 제조됨)의 용액을 배기하고, 질소로 플러쉬(flush)한 후, 탄소상의 10% 팔라듐(115 mg)으로 처리하였다. 이어서, 반응물을 질소로 충전된 벨룬 하에 방치하였다. 8시간 후, 탄소상의 10% 팔라듐의 일부 52 mg을 첨가하고, 반응물을 수소로 충전된 벨룬 하에 다시 방치하였다. 밤새 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트에 여과하고, 여과액을 증발 건조시켰다. 잔류물을 헥산으로 2회 분쇄하였다. 잔류물을 최소량의 아세토니트릴 중에 흡수시켜 PTFE 필터(0.45 μ)에 여과한 다음, 증발 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 혼합된 40% 디클로로메탄:메탄올:아세트산(400/100/10)의 혼합물로 용출시키는 Waters Sep-Pak 실리카 겔 컬럼(5 g 실리카) 상에서 정제하였다. 적당한 분획물을 수집하여 증발 건조시켰다. 잔류물을 헥산으로 2회 분쇄한 후, 고진공 하에 방치하였다. 잔류물을 50% 수성 아세토니트릴로 처리하고, 밤새 동안 동결 건조시켜 표제 화합물(0.248 g, 74% 수율)을 흡습성 고체로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.36-6.45 (m, 3H), 6.01 (broad s, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.75 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (pentet, J=5.4Hz, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₀H₂₆N₄O₅S: 이론치 435.2(M+ H), 실측치 434.9. HPLC(C18, 5μ, 4.6×100 mm, 구배: 5% 내지 100% B 15분; A=0.1% THF/H₂O; B=0.1% THF/CH₃CN, 20 μl inj, 15 분 작동 시간, Det: 215 nm, FR: 1mL/분) 98% 약 10.0 분.

실시예 10

3-[5-히드록시메틸-3-(퀴놀리닐-8-설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 아세트산염

a) 5-메톡시카르보닐-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페놀: 디클로로메탄(100 mL)과 중탄산나트륨 포화 수용액(100 mL) 중에 혼합된, 메틸 1,3-디히드록시벤조에이트(2.56 g, 0.015 mol)와 8-퀴놀린설폰일 클로라이드(3.46 g, 0.015 mol)의 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물과 디클로로메탄으로 희석시켰다. 클로로메탄을 분리하고, 수층을 디클로로메탄(2×25 mL)으로 추출하였다. 디클로로메탄 추출물을 수집하여 물과 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 증발 건조시켰다. 잔류물을 메탄올로 처리하고, 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 증발 건조시켜 표제 화합물(4.34 g, 80% 수율)을 담황색 포음을 얻고, 이것을 더 이상 정제하지 않고 사용하였다.

b) 3-[5-메톡시카르보닐-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로판올:

아세트니트릴(40 mL) 중에 혼합된 5-메톡시카르보닐-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페놀(4.34 g, 0.012 mol, 전단계에서 제조됨), 3-브로모-1-프로판올, 탄산세슘(3.91 g, 0.012 mol)의 혼합물을 50°C에서 밤새 동안 가온하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 수층을 분리하고 에틸 아세테이트(2×25 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 수집하고 염수로 세척하고, 건조시킨 다음, 증발 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 10% 내지 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 컬럼(80 g) 상에서 정제하였다. 적당한 분획물을 수집하고, 증발 건조시킨 다음, 고진공 하에 방치하여 표제 화합물(2.83 g, 57% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (dd, 1H, J=4.2, 1.8Hz), 8.43 (dd, 1H, J=7.4, 1.4Hz), 8.31 (dd, 1H, J=8.4, 1.7Hz), 8.16 (dd, 1H, J=8.2, 1.4Hz), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.91 (t, 1H, J=2.3Hz), 4.03 (t, 2H, J=6.0Hz), 3.83 (s, 3H), 3.80 (t, 2H, J=6.0Hz), 1.98 (pentet, 2H, J=6.0Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₀H₁₉NO₇S: 이론치 418.1(M+H), 실측치 417.9.

c) N-[3-[5-메톡시카르보닐-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시]프탈이미드: 무수 테트라히드로푸란(50 mL) 중에 용해된, 3-[5-메톡시카르보닐-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로판올(2.83 g, 0.0068 mol, 전단계에서 제조됨), 트리페닐포스핀(2.1 g, 0.008 mol) 및 N-히드록시프탈이미드(1.11 g, 0.0068 mol)의 용액을 디에틸 아조디카르복실레이트(1.26 mL, 0.008 mol)로 적가하면서 처리하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란을 증발시키고, 잔류물을 아세트니트릴/헥산으로 처리하여 결정질 생성물을 생성시킨 다음, 이것을 여과에 의해 제거하여 버렸다. 여과액은 여과에 의해 수집되어 버려지는 과립성 결정 물질을 생성하였다. 여과액을 증발 건조시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 처리하여 표제 화합물(3.53 g, 92% 수율)을 2가지 생성물의 결정질 물질로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃)는 88% 표제 화합물과 12% 트리페닐포스핀 옥사이드를 나타내었다: δ 9.28 (dd, 1H, J=4.2, 1.7Hz), 8.43 (dd, 1H, J=7.4, 1.4Hz), 8.31 (dd, 1H, J=8.4, 1.8Hz), 8.16 (dd, 1H, J=8.2, 1.4Hz), 7.75-7.88 (m, 4H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.88 (t, 1H, J=2.3Hz), 4.35 (t, 2H, J=6.1Hz), 4.13 (t, 2H, J=6.1Hz), 3.84 (s, 3H), 2.18 (pentet, 2H, J=6.1Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₈H₂₂N₂O₉S: 이론치 563.1(M+H), 실측치 563.1.

d) 3-[5-히드록시메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시아민: 에탄올:테트라히드로푸란:물(48 mL:48 mL:24 mL) 중에 현탁된 N-[3-[5-메톡시카르보닐-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시]프탈이미드(3.52 g, 0.0063 mol, 전단계에서 제조됨)의 현탁액을 붕소수소화나트륨(1.2 g)으로 처리하고, 이 반응물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N HCl로 급냉시키고, pH 2.0를 유지하면서 50°C에서 2.5 시간 동안 가온하였다. 용매를 증발시키고, 농축물을 빙조 중에서 냉각시킨 다음, 2N NaOH에 의해 pH=10으로 조정하고, 에틸 아세테이트(4×25 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 수집하고, 염수로 세척한 다음, 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 10% 시트르산(3×25 mL)으로 추출하였다. 시트르산 추출물을 수집하고, 에틸 아세테이트(1×20 mL)로 세척하였다. 시트르산 층을 2N NaOH에 의해 pH=10으로 만들고, 에틸 아세테이트(3×25 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 수집하고, 염수로 세척한 다음, 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔류물을 고진공 하에 밤새 동안 방치하여 표제 화합물(1.2 g, 54% 수율)을 얻었다. 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₉H₂₀N₂O₆S: 이론치 405.1(M+H), 실측치 405.0. 또한, 트리페닐포스핀 옥사이드인 경우에는 278.9이었다.

e) 3-[5-히드록시메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 아세트산염: N,N-디메틸포름아미드(25 mL) 중에 용해된 3-[5-히드록시메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시아민(1.2 g, 0.003 mol, 전단계에서 제조됨)의 용액을 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(1.3 g, 0.009 mol)로 처리하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드를 고진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 고온 아세트니트릴로 분쇄하고 여과하였다. 여과액을 증발 건조시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 메탄올성 HCl에 의해 pH 3~4로 산성화시킨 다음, 디에틸

에테르로 세척하였다. 수층을 2N NaOH에 의해 pH 9~10으로 조정하고, 에틸 아세테이트(3×25 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 수집하여 pH 7 완충제와 염수로 세척하고, 건조시킨 다음, 증발 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 재용해시키고, pH 7 완충제와 염수로 세척한 다음, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 디클로로메탄/메탄올/아세트산(400/100/10)의 용액으로 혼합된 1:1 혼합물, 이어서 이것과 동일한 조성의 1:3 혼합물로 용출시키는 실라카 겔 컬럼(10 g) 상에서 정제하였다. 적당한 분획물을 수집하고, 증발시켰다. 잔류물을 아세토니트릴과 물로 세척하고, 밤새 동안 동결 건조시켜 표제 화합물(0.8 g, 60% 수율)을 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆) δ9.25 (dd, 1H, J=4.2, 1.8Hz), 8.38 (td, 2H, J=7.5, 1.4Hz), 8.20 (dd, 1H, J=8.3, 1.4Hz), 7.62-7.68 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.41 (t, 1H, J=2.3Hz), 4.45 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 5H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₀H₂₂N₄O₆S: 이론치 447.1(M+H), 실측치 447.0. HPLC(C18, 5μ, 4.6×100 mm, 구배: 5% 내지 100% B 15분; A=0.1% THF/H₂O; B=0.1% THF/CH₃CN, 20 μl inj, 15 분 작동 시간, Det: 215 nm, FR: 1mL/분) 95.8%, 11.5 분.

실시예 11

{1-[[5-메틸-3-[2-(메틸설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시]구아니딘 염산염

a) 1,1-디히드록시메틸시클로프로판: BH₃·THF의 용액(1.0M, 100 mL, 100 mmol)에 에틸 1,1-시클로프로판디카르복실레이트(9.3 mL, 50 mmol)를 실온에서 적가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 밤새 동안 교반하고, 메탄올(100 mL)로 0℃에서 유의하여 급냉시킨 다음, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 메탄올(4×50 mL)로 수회 증발시켜 표제 화합물을 무색 오일(5.3 g)로서 얻고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하기 위해 더 이상 정제 하지 않았다.

b) [1-[5-메틸-3-(2-메틸설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메탄올: 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(7.6 g, 30 mmol)을, 테트라히드로푸란(200 mL) 중에 용해된, 3-(2-메틸설포닐페닐설포닐옥시)-5-메틸페놀(6.85 g, 20.0 mmol, 실시예 8의 a) 단계에서 제조됨), 트리-N-부틸포스핀(6.1 g, 30 mmol) 및 1,1-디히드록시메틸시클로프로판(5.1 g, 50 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 동안 교반하고, 반응 혼합물에 헥산(300 mL)을 첨가한 다음, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1:1 내지 2:1의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제한 다음, 에틸 아세테이트/헥산(1:5)으로부터 결정화시킴으로써, 표제 화합물을 백색 고체(4.9 g, 57%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.45 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.75 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.77 (br s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.59 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 0.61 (s, 4H).

c) N-{1-[[5-메틸-3-(2-메틸설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}프탈이미드: 디에틸 아조디카르복실레이트(2.3 g, 13.0 mmol)를, 0℃에서 테트라히드로푸란(80 mL) 중에 용해된, [1-[5-메틸-3-[2-(메틸설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메탄올(4.7 g, 11.0 mmol, 전단계에서 제조됨), 트리페닐포스핀(3.4 g, 13.0 mmol) 및 N-히드록시프탈이미드(2.3 g, 13.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 그 잔류물에 에틸 아세테이트(100 mL)를 첨가하였다. 고체를 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척한 다음, 고진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(5.5 g, 87%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.10 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.97 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.86 (s, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 0.61-0.66 (m, 4H).

d) N-{1-[[5-메틸-3-(2-메틸설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}아민: 에탄올(100 mL)/테트라히드로푸란(100 mL)/물(50 mL) 중에 용해된 N-{1-[[5-메틸-3-(2-메틸설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}프탈이미드(5.4 g, 9.5 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 붕소수소화나트륨(1.15 g, 30.0 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 2N HCl를 첨가하여 pH를 1~2로 조정하고, 혼합물을 50℃로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 약 100 mL로 농축하고, 물(50 mL)을 첨가한 다음, 이 혼합물을 2N NaOH에 의해 pH 8~9로 중화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100 mL) 내로 추출하고, 유기 층을 염수(2×100 mL)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(4:1 에틸 아세테이트/

헥산)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(3.6 g, 86%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.45 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.44 (br s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 0.57-0.65 (m, 4H).

e) {1-[[5-메틸-3-(2-메틸설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}구아니딘 염산염: N,N-디메틸포름아미드(30 mL) 중에 용해된 N-{1-[[5-메틸-3-(2-메틸설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}아민(3.5 g, 8.0 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(3.7 g, 25.0 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드를 고진공 하에 제거하였다. 아세트니트릴(50 mL)을 첨가하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 물(100 mL+ 염수 5 mL)과 디에틸 에테르(50 mL) 사이에 분배시켰다. 수용액을 디에틸 에테르(50 mL)로 추출하였다. 수집한 디에틸 에테르 용액을 pH 5 물(30 mL)로 추출하였다. 수집한 수용액을 2N NaOH를 사용하여 pH 8~9로 조정하고, 에틸 아세테이트(3×100 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 용액을 pH 7 완충 용액(5×60 mL)과 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 0.6N HCl 메탄올(50 mL)을 첨가한 후, 용액을 농축하였다. 잔류물 오일을 메탄올/에틸 아세테이트(1:50)로 결정화시켜 표제 화합물을 백색 고체(3.6 g, 86%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ11.07 (br s, 1H), 8.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 7.97 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.65 (br s, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.69 (m, 2H), 0.62 (m, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₀H₂₅N₃O₇S₂: 이론치 484.1(M+H), 506.1(M+Na). 실측치 484.0, 506.0.

실시예 12

{1-[[5-메틸-3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}구아니딘 아세트산염

a) 1-[[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]메틸]시클로프로필메탄올: 표제 화합물을, 3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀(실시예 6의 a) 단계에서 제조됨)로부터 실시예 11의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 62% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.09 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.85 (br s, 1H), 0.62 (s, 4H).

b) {1-[[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]에틸]시클로프로필메탄올}프탈이미드: 표제 화합물을, 1-[[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]메틸]시클로프로필메탄올(전단계에서 제조됨)로부터 실시예 11의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 94% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.10 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.78 (m, 6H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.70 (m, 4H).

c) {1-[[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}아민: 표제 화합물을, N-{1-[[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}프탈이미드(전단계에서 제조됨)로부터 실시예 11의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 60% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.11 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.30 (br s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 0.63 (m, 4H).

d) {1-[[5-메틸-3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시} 구아니딘 아세트산염: 표제 화합물을, {1-[[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}아민(전단계에서 제조됨)로부터 실시예 11의 e) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 79% 수율로서 얻었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(100:10:1 디클로로메탄:메탄올:아세트산)로 정제하여 표제 화합물을 아세트산염으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ8.29 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.02 (br s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 0.55 (s, 2H), 0.52 (s, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₀H₂₂N₄O₅S: 이론치 431.1(M+H), 453.1(M+Na). 실측치 430.9, 452.8.

실시예 13

{1-[[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}구아니딘 아세트산염

a) 1-[[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메탄올: 표제 화합물을, 5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페놀(실시예 3의 a) 단계에서 제조됨)로부터 실시예 11의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 73% 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.66 (br s, 1H), 0.58 (m, 4H).

b) N-{1-[[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}프탈이미드: 표제 화합물을, 1-[[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메탄올(전단계에서 제조됨)로부터 실시예 11의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 89% 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.64 (s, 4H).

c) {1-[[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]메틸]시클로프로필 메톡시}아민: 표제 화합물을, N-{1-[[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}프탈이미드(전단계에서 제조됨)로부터 실시예 11의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 79% 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.23(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.78 (m, 2H), 6.64(s, 1H), 6.38(s, 1H), 6.27(s, 1H), 5.98(br s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.42(s, 2H), 2.12(s, 3H), 0.47 (m, 4H).

d) {1-[[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시} 구아니딘 아세트산염: 표제 화합물을, {1-[[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시}아민(전단계에서 제조됨)로부터 실시예 11의 e) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 79% 수율로 얻었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(100:10:1 디클로로메탄:메탄올:아세트산)로 정제하여 표제 화합물을 아세트산염으로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.23 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.78 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.25 (br s, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 0.55 (br s, 2H), 0.44 (br s, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 이론치 457.2(M+H), 479.1 (M+Na). 실측치 457.2, 479.0.

실시예 14**{3-[5-메틸-3-(2-(4-모르폴리닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염**

a) 1-(모르폴리닐설폰일)-2-니트로벤젠: 디클로로메탄(100 mL) 중에 용해된, 모르폴린(1.91 g, 22 mmol)과 트리에틸아민(2.2 g, 22 mmol)의 용액에 0°C에서 2-니트로벤젠설폰일 클로라이드(4.42 g, 20 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 4 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(100 mL)을 더 첨가하였다. 디클로로메탄 용액을 NaHCO_3 포화 수용액(2×50 mL), 10% HCl(2×50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 황색 고체(5.3 g, 97%)로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.77 (m, 3H), 3.75 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 3.30 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H).

b) 2-(모르폴리닐설폰일옥시)아닐린: 에탄올(80 mL)과 테트라히드로푸란(80 mL) 중에 혼합된, 1-(모르폴리닐설폰일)-2-니트로벤젠(5.18 g, 19 mmol, 전단계에서 제조됨)과 탄소상의 10% 팔라듐(520 mg)의 혼합물을 수소(밸룬) 하에 5 시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트에 여과하여 제거하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물을 황색 고체(4.50 g, 98%)로서 얻고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하기 위해 더 이상 정제를 하지 않았다.

c) 2-(모르폴리닐설폰일)페닐설폰일 클로라이드: 표제 화합물을, 2-(모르폴리닐설폰일)아닐린(전단계에서 제조됨)으로부터 실시예 19의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 47% 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.88 (m, 2H), 3.74 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 3.36 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H).

- d) 5-메틸-3-[2-(모르폴리닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀:** 표제 화합물을, 2-(모르폴리닐설폰닐)페닐설폰닐 클로라이드(전단계에서 제조됨)로부터 실시예 1의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 60% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.80 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.70 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.73 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 3.36 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 2.24 (s, 3H).
- e) 3-{5-메틸-3-[(2-모르폴리닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀옥시}프로판올:** 표제 화합물을, 5-메틸-3-[2-(모르폴리닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀(전단계에서 제조됨)로부터 실시예 1의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 83% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.70 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.36 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.11 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.75 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 3.35 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H).
- f) N-{3-[5-메틸-3-(2-모르폴리닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀옥시}프로폭시}프탈이미드:** 표제 화합물을, 3-{5-메틸-3-[(2-모르폴리닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀옥시}프로판올(전단계에서 제조됨)로부터 실시예 1의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 83% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.86 (m, 6H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.36 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.11 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.72 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 3.36 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H).
- g) 3-[5-메틸-[3-(2-모르폴리닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀옥시]프로폭시아민:** 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-메틸-[3-(2-모르폴리닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀옥시]프로폭시}프탈이미드로부터 실시예 1의 e) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 95% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.70 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.93 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.79 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.73 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 3.36 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H).
- h) {3-[5-메틸-3-(2-(4-모르폴리닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페놀옥시]프로폭시}구아니딘 염산염:** 표제 화합물을, 3-[5-메틸-[3-(2-모르폴리닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀옥시]프로폭시아민(전단계에서 제조됨)으로부터 실시예 1의 f) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 95% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 8.04 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.92 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.71 (br s, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.99 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.90 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.62 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 3.25 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$: 이론치 529.1(M+H), 551.1(M+Na). 실측치 528.9, 550.8.

실시예 15

{3-[5-메틸-2-(2-(4-아세틸피페라진-1-일설폰닐)페닐설폰닐옥시)페놀옥시]프로폭시}구아니딘 염산염

- a) 1-(아세틸피페라지닐설폰닐)-2-니트로벤젠:** 표제 화합물을, 아세틸피페라진으로부터 실시예 14의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 87% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.64 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.70 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.57 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.35 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.27 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 2.10 (s, 3H).
- b) 2-(아세틸피페라지닐설폰닐)아닐린:** 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 1-(아세틸피페라지닐설폰닐)-2-니트로벤젠으로부터 실시예 14의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 80% 수율로서 얻었다. 이 화합물을 다음 단계에 직접 사용하기 위해 더 이상 정제하지 않았다.
- c) 2-(아세틸피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐 클로라이드:** 표제 화합물을, 2-(아세틸피페라지닐설폰닐)아닐린(전단계에서 제조됨)으로부터 실시예 19의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 46% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.89 (m, 2H), 3.27-3.68 (m, 8H), 2.10 (s, 3H).

d) 5-메틸-3-[2-(아세틸피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 2-(아세틸피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐 클로라이드로부터 실시예 1의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 44% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.26 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.81 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.68 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.29 (t, J=4.9Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

e) 3-{5-메틸-3-[2-(아세틸피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로판올: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 5-메틸-3-[2-(아세틸피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀로부터 실시예 10의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 76% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.29 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.71 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.00 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.97 (t, J=6.0Hz, 2H).

f) N-{3-[5-메틸-3-[2-(아세틸피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로폭시}프탈이미드: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-{5-메틸-3-[2-(아세틸피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로판올로부터 실시예 1의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 89% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.44-7.86 (m, 6H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.36 (t, J=6.1Hz, 2H), 4.10 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.08 (s, 3H).

g) 3-[5-메틸-3-[2-(아세틸피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로폭시아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-메틸-3-[2-(아세틸피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로폭시}탈이미드로부터 실시예 1의 e) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 73% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.29 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.92 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.79 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.55 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.48 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.30 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.00 (t, J=6.2Hz, 2H).

h) {3-[5-메틸-2-[2-(4-아세틸피페라진-1-일설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로폭시}구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-[2-(아세틸피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로폭시아민으로부터 실시예 1의 f) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 84% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.11 (br s, 1H), 8.19 (t, J=7.9Hz, 2H), 8.03 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.91 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.71 (br s, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.99 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.99 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₃H₃₁N₅O₈S₂: 이론치 570.2(M+ H), 592.2(M+ Na). 실측치 570.2, 592.2.

실시예 16

{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시)페놀}프로폭시}구아니딘 염산염

a) 1-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)-2-니트로벤젠: 표제 화합물을, N-메틸펜에틸아민으로부터 실시예 14의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 94% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.93 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.56-7.68 (m, 3H), 7.18-7.31 (m, 5H), 3.47 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.90 (t, J=7.6Hz, 2H).

b) 2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)아닐린: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 1-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)-2-니트로벤젠으로부터 실시예 14의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 95% 수율로서 얻었다. 이 화합물을 다음 단계에 직접 사용하기 위해 더 이상 정제하지 않았다.

c) 2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)페닐설폰닐 클로라이드: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)아닐린으로부터 실시예 19의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 40% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.18-7.31 (m, 5H), 3.50 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.90 (t, J=7.6Hz, 2H).

d) 5-메틸-3-[2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)페닐설폰닐 클로라이드로부터 실시예 1의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 24% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.56 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.92 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.22 (s, 3H).

e) 3-{5-메틸-3-[2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로판올: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 5-메틸-3-[2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀로부터 실시예 10의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 73% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.99 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.80 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.55 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.92 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.96 (t, J=6.0Hz, 2H).

f) N-{3-[5-메틸-3-[2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로판올}프탈이미드: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-{5-메틸-3-[2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로판올로부터 실시예 1의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 63% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.74 (m, 3H), 7.63 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.35 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.08 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.57 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.92 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (t, J=6.0Hz, 2H).

g) 3-[5-메틸-3-[2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로판아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-메틸-3-[2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로판올}프탈이미드로부터 실시예 1의 e) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 90% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 5H), 6.58 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.91 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.80 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.57 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.92 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (t, J=6.2Hz, 2H).

h) {3-[5-메틸-3-(2-N-메틸펜에틸아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로판아민 구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-[2-(N-메틸펜에틸아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀}프로판아민으로부터 실시예 1의 f) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 84% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (br s, 1H), 8.14 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.97 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.86 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.63 (br s, 4H), 7.17-7.29 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.98 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.53 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.87 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (t, J=6.2Hz, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2$: 이론치 577.2(M+H), 599.2(M+Na). 실측치 577.1, 599.0.

실시예 17

{3-[5-메톡시-3-(2-메틸설폰닐페닐설폰닐옥시)페놀}프로판아민 구아니딘 염산염

a) 5-메톡시-3-[2-(메틸설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀: 표제 화합물을, 2-메틸설폰닐벤젠설폰닐 클로라이드와 5-메톡시 레조르시놀로부터 실시예 1의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 80% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.75 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

b) 3-{5-메톡시-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시}프로판올: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 5-메톡시-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페놀로부터 실시예 10의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 72% 수율로서 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.44 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.75 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.13 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.99 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.97 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.67(br s, 1H).

c) N-{3-[5-메톡시-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시}프탈이미드: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-{5-메톡시-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시}프로판올로부터 실시예 1의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 88% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.45 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.74-7.89 (m, 6H), 6.37 (s, 3H), 4.46 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.10 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.18 (t, J=6.1Hz, 2H).

d) 3-[5-메톡시-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-메톡시-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시}프탈이미드로부터 실시예 1의 e) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 79% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.45 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.75 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.40(br s, 2H), 3.92 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.99 (t, J=6.2Hz, 2H).

e) {3-[5-메톡시-3-(2-메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시}프로폭시}구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메톡시-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시아민으로부터 실시예 1의 f) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 71% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.14 (br s, 1H), 8.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.97 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.71 (br s, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.99 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.01 (t, J=6.2Hz, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시산남산 매트릭스) C₁₈H₂₃N₃O₈S₂: 이론치 474.1(M+H), 496.1(M+Na). 실측치 474.0, 496.0.

실시예 18

{3-[5-에틸-3-(2-메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시}프로폭시}구아니딘 염산염

a) 5-에틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페놀: 표제 화합물을, 2-메틸설포닐벤젠설포닐 클로라이드와 5-에톡시페조르시놀로로부터 실시예 1의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 89% 수율로 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.43 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.87 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.49 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.6Hz, 3H).

b) 3-{5-에틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시}프로판올: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 5-에틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페놀로부터 실시예 10의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 82% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.45 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.01 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.82 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.51 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.6Hz, 3H).

c) N-{3-[5-에틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시}프탈이미드: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-{5-에틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시}프로판올로부터 실시예 1의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 97% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.45 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.74-7.90 (m, 6H), 6.65 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.37 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.12 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.51 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.10 (t, J=7.6Hz, 3H).

g) 3-[5-에틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-에틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시}프탈이미드로부터 실시예 1의 e) 단계와 유사한 방식으로 제

조하여 78% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.87 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.73 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.93 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.81 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.50 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.09 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H).

h) {3-[5-에틸-3-(2-메틸설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-에틸-[3-[2-(메틸설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시아민으로부터 실시예 1의 f) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 82% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (br s, 1H), 8.37 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.73 (br s, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.00 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.91 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.50 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.02 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$: 이론치 472.1(M+H), 494.1(M+Na), 510.1(M+K), 실측치 472.0, 493.9, 509.9.

실시예 19

{3-[5-메틸-3-(2-(페닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

a) 2-(페닐설폰닐)벤젠설폰닐 클로라이드: 30% 염산 수용액(4 mL) 중에 용해된 2-(페닐설폰닐)아닐린(2.33 g, 10 mmol)의 용액에 40% 아질산나트륨 수용액(4 mL)을 0°C 내지 5°C에서 첨가하였다. 15분 후, 이 디아조 용액에 30% 염산 수용액(10 mL), 황산구리(50 mg) 및 40% 아황산수소나트륨 수용액(30 mL)을 5°C 내지 10°C에서 첨가하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 물(30 mL)을 더 첨가하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄(3×40 mL) 내로 추출하고, 이 디클로로메탄 용액을 염수(40 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(2.1 g, 66%)로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.98 (m, 4H), 7.48-7.63 (m, 3H).

b) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(페닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 디클로로메탄(10 mL) 중에 용해된, (N,N'-비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[3-(3-히드록시-5-메틸)페녹시]프로폭시}구아니딘(88 mg, 0.20 mmol, 실시예 20의 f) 단계에서 제조됨)과 트리에틸아민(0.2 mL)의 용액에 전단계에서 제조한 2-(페닐설폰닐)벤젠설폰닐 클로라이드(64 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄(50 mL)을 더 첨가하였다. 이 디클로로메탄 용액을 10% 시트르산(2×30 mL)과 염수(30 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 Wastes Sep-Pak(10 g 컬럼, 디클로로메탄) 상에서 정제하여 표제 화합물을 무색 포움(109 mg, 75%)으로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 8.64 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.89 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.71 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.19 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.94 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 1.49 (s, 18H).

c) {3-[5-메틸-3-(2-(페닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 디클로로메탄(5 mL) 중에 용해된 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(페닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘(108 mg, 0.15 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 트리플루오로아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(50 mL) 중에 용해시키고, $2\text{N K}_2\text{CO}_3$ (2×30 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 메탄올성 HCl에 의해 HCl 염으로 전환시키고, Waters Sep-Pak(5 g 실리카, 디클로로메탄 중의 10% 메탄올) 상에서 정제하여 표제 화합물을 무색 포움(78 mg, 93%)으로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br s, 1H), 8.62 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.98 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.69 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.20 (br s, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.98 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.88 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$: 이론치 520.1(M+H), 542.1 (M+Na). 실측치 520.3, 542.2.

실시예 20

{3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸옥시카르보닐)피페리딘-1-일설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

a) **3-벤질옥시-5-메틸페놀**: N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중의 오르시놀 1수화물(7.10 g, 50 mmol)을, N,N-디메틸포름아미드(60 mL) 중의 NaH(95%, 2.4 g, 100 mmol)의 혼합물에 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 강력하게 20 분 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중의 벤질 브로마이드(8.55 g, 50 mmol)를 혼합물에 적가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(100 mL)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100 mL)로 추출한 후, 유기 상을 염수(2×50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 3:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(5.20 g, 48%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.39 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 6.29 (t, J=5.3Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

b) **3-[(3-벤질옥시-5-메틸)페녹시]프로판올**: 전단계에서 제조한 3-벤질옥시-5-메틸페놀(5.20 g, 24 mmol)을 아세토니트릴(80 mL) 중에서 3-브로모프로판올(3.6 g, 26 mmol) 및 Cs₂CO₃(8.2 g, 25 mmol)과 함께 50°C로 밤새 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1:2 내지 1:1 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(4.3 g, 66%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.38 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.07 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.83 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.05 (m, 2H).

c) **N-{3-[(3-벤질옥시-5-메틸)페녹시]프로폭시}프탈이미드**: 테트라히드로푸란(100 mL) 중에 용해된, 3-[(3-벤질옥시-5-메틸)페녹시]프로판올(4.2 g, 15.0 mmol, 전단계에서 제조됨), 트리페닐포스핀(4.5 g, 17.0 mmol) 및 N-히드록시프탈이미드(2.8 g, 17.0 mmol)의 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트(3.0 g, 17.0 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류물에 에틸 아세테이트(100 mL)를 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물을 담황색(5.0 g, 89%)으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.82 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.38 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.40 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.19 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (t, J=6.2Hz, 2H).

d) **{3-[(3-벤질옥시-5-메틸)페녹시]프로폭시}아민**: 전단계에서 제조한 N-{3-[(3-벤질옥시-5-메틸)페녹시]프로폭시}프탈이미드(2.25 g, 6.0 mmol)를 에탄올(60 mL)과 테트라히드로푸란(20 mL) 중에서 40% 수성 메틸아민(4.8 mL, 60 mmol)과 함께 1 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 하에 농축하여 백색 고체를 생성시켰다. 이것을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 생성물을 무색 오일(1.40 g, 82%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.40 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.35 (br s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.00 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.83 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (t, J=6.3Hz, 2H).

e) **(N,N'-비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[(벤질옥시-5-메틸)페녹시]프로폭시}구아니딘**: N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중에 용해된 3-[(3-벤질옥시-5-메틸)페녹시]프로폭시아민(1.75 g, 6.0 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 (N,N'-비스-tert-부틸옥시카르보닐)-1H-파라졸-카르복사미딘(2.2 g, 7.0 mol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 용매를 고진공 하에 증발시키고, 잔류물(3.0 g)을 다음 단계에 직접 사용하기 위하여 더 이상 정제하지 않았다.

f) **(N,N'-비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[(3-히드록시-5-메틸)페녹시]프로폭시}구아니딘**: 에탄올(10 mL)과 THF(30 mL) 중에 혼합된 (N,N'-비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[(벤질옥시-5-메틸)페녹시]프로폭시}구아니딘(3.8 g, 전단계에서 제조됨)과 탄소상의 10% 팔라듐(400 mg)의 혼합물을 수소(밸룬) 하에 밤새 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트에 여과시켜 제거하고, 여과액을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(3:1 에테르:헥산)로 정제하여 표제 화합물을 백색 포움(2.45 g, 93%)으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ9.09 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.20 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.03 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (pentet, J=5.9Hz, 2H), 1.49 (s, 18H).

g) 1,2-벤젠디설피온산 무수물: 발연 황산(100 mL) 중에 혼합된 1,2-벤젠설피온산 2칼륨염(20 g, 0.064 mol)의 혼합물을 70°C 내지 75°C에서 밤새 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 얼음 상에 서서히 붓고, 침전물을 여과에 의해 신속하게 수집하였다. 고체를 벤젠(500 mL)로 처리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 여과하여 증발시켜 표제 화합물을 결정질 고체(7.0 g, 50% 수율, mp 182°C ~ 183°C)로서 얻었다. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.02-8.29 (m, 4H).

h) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸옥시카르보닐)피페리디닐설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 디클로로메탄(20 mL) 중에 용해된 1,2-벤젠디설피온산 무수물(440 mg, 2.0 mmol, 전단계에서 제조됨)과 N,N-디이소프로필에틸아민(360 μl, 2.0 mmol)의 용액에 에틸 이소니페코테이트(315 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반한 후, 옥살릴 클로라이드(160 μl, 2.0 mmol)와 N,N-디메틸포름아미드 5 방울을 첨가하였다. 이 혼합물을 4 시간 동안 더 교반하였다. 혼합물에 (N,N'-비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[3-히드록시-5-메틸)페녹시]프로폭시}구아니딘(700 mg, 1.6 mmol, 전단계 f)에서 제조됨)과 N,N-디이소프로필에틸아민(360 μl, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반한 후, 디클로로메탄(100 mL)을 더 첨가하였다. 용액을 10% 시트르산(3×50 mL)과 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄에서 디클로로메탄 중의 10% 에틸 아세테이트에 이르는 구배)로 정제하여 표제 화합물을 무색 포움(1.04 g, 81%)으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.78 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.18 (t, J=6.2Hz, 4H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.94 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.97 (t, J=10.3Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.49(s, 18H), 1.23 (t, J=7.1Hz, 3H).

i) {3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸옥시카르보닐)피페리딘-1-일설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 디클로로메탄(10 mL) 중에 용해된 N,N'-비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸옥시카르보닐)피페리디닐설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘(270 mg, 0.34 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 트리플루오로아세트산(4.0 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반하고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(50 mL) 중에 용해시키고, 2N K₂CO₃(2×30 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 10% 메탄올)로 정제하고, HCl 염(1당량 메탄올성 HCl 과 농도)으로 전환시켜 표제 화합물을 무색 포움(175 mg, 85%)으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.01 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.25 (br s, 4H), 4.05 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.93 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.71 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.93 (t, J=10.2Hz, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.88 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.1Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₅H₃₄N₄O₉S₂: 이론치 599.2(M+H), 621.2(M+Na). 실측치 599.2, 621.3.

실시에 21

2-[5-메틸-3-(2-(메틸설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]에톡시구아니딘

a) 2-[5-메틸-3-(2-(메틸설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]에톡시톨루엔: 5-메틸-3-[2-(메틸설폰닐)페닐설폰닐옥시]페놀(505 mg, 1.47 mmol, 실시예 8의 a) 단계에서 제조됨), 2-벤질옥시에탄올(209 μl, 1.47 mmol), 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(444 mg, 1.76 mmol) 및 무수 테트라히드로푸란(10 mL)의 용액을 질소 하에 0°C로 냉각시켰다. 순물질 트리-N-부틸포스핀(0.44 mL, 1.77 mmol)을 3.5 분에 걸쳐 첨가하였다. 이 용액을 0°C에서 1 시간 동안, 이어서 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 디에틸 에테르를 첨가하고, 이 혼합물을 여과하였다. 고체를 버리고, 여과액을 진공 하에 농축하였다. 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 40 g, 디클로로메탄 중의 0% 내지 0.5% 디에틸 에테르를 사용함)로 정제하여 표제 화합물(495 mg, 71%)을 무색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (dd, 1H, J=7.9, 1.3Hz), 8.10 (dd, 1H, J=7.9, 1.3Hz), 7.85 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.71 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.28-7.37 (m, 5H), 6.58-6.63 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₃H₂₄O₇S₂: 이론치 499.1(M+Na). 실측치 498.7.

b) 2-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]에탄올: 2-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]에톡시톨루엔(480 mg, 1.01 mmol, 전단계에서 제조됨), 활성탄상의 10% 팔라듐(48.2 mg), 에탄올(2 mL) 및 테트라히드로푸란(9 mL)의 혼합물을 수소(밸룬) 하에 주위 온도에서 45 분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축하여 표제 화합물(404 mg, 정량적 수율)을 무색 검으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (dd, 1H, J=7.8, 1.4Hz), 8.13 (dd, 1H, J=7.8, 1.4Hz), 7.88 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.75 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 6.60-6.66 (m, 3H), 3.77-3.98 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (t, 1H, J=6Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₆H₁₈O₇S₂: 이론치 409.0(M+ Na). 실측치 408.7.

c) 2-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]에톡시구아니딘: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 2-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]에탄올로부터 실시예 10의 c), d) 및 e)의 단계와 유사한 방식으로 제조하였다. 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₇H₂₁N₃O₇S₂: 이론치 444.1(M+ H), 466.1 (M+ Na). 실측치 444.5, 466.3.

실시예 22

2-히드록시-3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘

a) 2-벤질옥시-3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로판올: 0℃에서 테트라히드로푸란(100 mL) 중 에 용해된, 5-메틸-3-[2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시]페놀(2.00 g, 5.85 mmol, 실시예 8의 a) 단계에서 제조됨), 2-벤질옥시-1,3-프로판디올(2.0 g, 11.0 mmol) 및 트리-N-부틸포스핀(2.38 g, 9.44 mmol)의 용액에 테트라히드로푸란(20 mL) 중의 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(2.38 g, 9.44 mmol)을 적가하여 처리하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 5% ~10% 디에틸 에테르/메틸렌 클로라이드의 용출액을 사용하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.11 g, 38%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (dd, 1H, J=7, 1Hz), 8.12 (d, 1H, J=7, 1Hz), 7.85 (td, 1H, J=7, 1Hz), 7.72 (td, 1H, J=7, 1Hz), 7.28-7.39 (m, 5H), 6.60-6.63 (m, 3H), 4.74 (d, 1H, J=12Hz), 4.64 (d, 1H, J=12Hz), 3.99 (m, 2H), 3.67-3.86 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₄H₂₆O₈S₂: 이론치 529.1(M+ Na). 실측치 529.1.

b) 2-히드록시-3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로판올: 2-벤질옥시-3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로판올 (627 mg, 1.24 mmol, 전단계에서 제조됨), 활성탄상의 10% 팔라듐(97.9 mg) 및 탈산소화된 에탄올(20 mL)의 혼합물을 수소(밸룬) 하에 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트 545를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 50 g, 에틸 아세테이트 중의 10% 헥산을 사용함)로 정제하여 표제 화합물(342 mg, 66%)을 무색 수지로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (dd, 1H, J=7.8, 1.4Hz), 8.13 (dd, 1H, J=7.8, 1.4Hz), 7.88 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.75 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.26 (br s, 2H), 6.65 (br s, 1H), 4.03 (complex m, 1H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H, J=11.4, 3.9Hz), 3.70 (dd, 1H, J=11.4, 5.5Hz), 3.45 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₇H₂₀O₈S: 이론치 439.0(M+ Na). 실측치 438.8.

c) N-[2-히드록시-3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시]프탈이미드: 2-히드록시-3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로판올(461 mg, 1.11 mmol, 전단계에서 제조됨), N-히드록시프탈이미드(186 mg, 1.14 mmol), 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(425 mg, 1.68 mmol) 및 무수 테트라히드로푸란(14.7 mL)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 순물질 트리-N-부틸포스핀(419 μl, 1.68 mmol)을 3 분에 걸쳐 적가하였다. 이 반응물을 0℃에서 5 분 동안, 이어서 주위 온도에서 3일 동안 교반하였다. 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 75 g, 60:40 에틸 아세테이트/헥산을 사용함)로 정제하여 표제 화합물(209 mg, 33%)을 백색 포움으로서 얻었다. 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드로옥시신남산 매트릭스) C₂₅H₂₃NO₁₀S: 이론치 584.1(M+ Na), 600.0(M+ K). 실측치 583.9, 599.8.

d) 2-히드록시-3-[5-메틸-3-(2-메틸설포닐)페닐설포닐옥시페녹시]프로폭시구아니딘: 표제 화합물을, N-[2-히드록시-3-[5-메틸-3-(2-메틸설포닐)페닐설포닐옥시페녹시]프로폭시]프탈이미드(전단계에서 제조됨)로부터 실시예 68의 d) 및 e)의 단계와 유사한 방식으로 하여 제조하였다. 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₈H₂₃N₃O₈S₂: 이론치 474.1(M+H), 496.1(M+Na). 실측치 473.9, 496.1.

실시예 23

3-[3-(2,4-비스(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 2,4-비스(메틸설포닐)벤젠설포닐 클로라이드: 표제 화합물을, 2,4-비스(메틸설포닐)아닐린으로부터 실시예 26의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 24% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.91 (d, 1H, J=1.9Hz), 8.60 (d, 1H, J=8.2Hz), 8.47 (dd, 1H, J=8.2, 1.9Hz), 3.46 (s, 3H), 3.21 (s, 3H).

b) 3-[3-(2,4-비스(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 2,4-비스(메틸설포닐)벤젠설포닐 클로라이드로부터 실시예 26의 b) 단계 및 실시예 29의 g) 단계와 유사한 방식으로 제조하였다. 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드로옥신남산 매트릭스) C₁₉H₂₅N₃O₉S₃: 이론치 536.1 (M+H), 558.1(M+Na). 실측치 536.2, 558.2.

실시예 24

3-[5-메틸-3-(3-메틸설포닐)페닐설포닐옥시페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 3-메틸설포닐벤젠설포닐 클로라이드: 표제 화합물을, 3-메틸설포닐아닐린 염산염으로부터 실시예 26의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 64% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.62 (t, 1H, J=2Hz), 8.35 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.90 (t, 1H, J=8Hz), 3.16 (s, 3H).

b) 3-[5-메틸-3-(3-메틸설포닐)페닐설포닐옥시페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-메틸설포닐벤젠설포닐 클로라이드로부터 실시예 26의 b) 단계 및 실시예 29의 g) 단계와 유사한 방식으로 제조하였다. 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₈H₂₃N₃O₇S₂: 이론치 458.1(M+H), 실측치 458.7.

실시예 25

3-[3-((2-클로로-4-메틸설포닐)페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 2-클로로-4-메틸설포닐벤젠설포닐 클로라이드: 표제 화합물을, 2-클로로-4-메틸설포닐아닐린으로부터 실시예 26의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 51% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.37 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.22 (d, 1H, J=1.8Hz), 8.06 (dd, 1H, J=8.4, 1.8Hz), 3.15 (s, 3H).

b) 3-[3-((2-클로로-4-메틸설포닐)페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 2-클로로-4-메틸설포닐벤젠설포닐 클로라이드비스(전단계에서 제조됨)로부터 실시예 26의 b) 단계 및 실시예 29의 g) 단계와 유사한 방식으로 제조하였다. 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드로옥신남산 매트릭스) C₁₈H₂₂ClN₃O₇S₂: 이론치 492.1(M+H), 실측치 492.2.

실시예 26

3-(3-(6-(2,3-디히드로-1,1-디옥소벤조[b]티오펜)설포닐옥시)-5-메틸페녹시)프로폭시]구아니딘 트리플루오로아세트산염

a) 1,1-디옥소벤조[b]티오펜-6-설포닐 클로라이드: 6-아미노-1,1-디옥소벤조[b]티오펜(253 mg, 1.39 mmol)과 30% HCl 수용액(1.53 mL)의 혼합물을 개방 플라스크에서 0°C로 냉각한 후, 40% 아질산화나트륨 수용액(754 μ l)을 2.25 분에 걸쳐 적가하였다. 이 혼합물을 0°C에서 15 분 동안 교반한 후, 30% HCl 수용액(768 μ l)과 고체 CuSO₄(20.4 mg, 0.128 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 40% NaHSO₃ 수용액(2.39 mL)을 6 분에 걸쳐 적가하고, 반응물을 0°C에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(50 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(2×50 mL)으로 추출하였다. 수집한 유기 층을 염수(75 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켰다. 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 20 g, CH₂Cl₂를 사용함)로 정제하여 표제 화합물(171 mg, 46%)을 담황색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (m, 1H), 8.26 (dd, 1H, J=8.0, 1.8Hz), 7.65 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.34 (dd, 1H, J=7.0, 1.0Hz), 7.02 (d, 1H, J=7.0Hz).

b) N,N'-비스-tert-부틸옥시카르보닐-[3-(6-(1,1-디옥소벤조[b]티오펜)설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]구아니딘: (N,N'-비스-tert-부틸옥시카르보닐)-[3-((3-히드록시-5-메틸)페녹시)프로폭시]구아니딘(60.0 mg, 0.137 mmol, 실시예 20의 f) 단계에서 제조됨), CH₂Cl₂(660 μ l), N,N-디이소프로필에틸아민(36 μ l, 0.207 mmol) 및 1,1-디옥소벤조[b]티오펜-6-설포닐 클로라이드(36.1 mg, 0.136 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고, 잔류 금속 오일을 희석된 HCl 수용액(10 mL, pH 2)과 디에틸 에테르(10 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켰다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 4.6 g, 60:40 디에틸 에테르/헥산을 사용함)로 정제하여 표제 화합물(78.7 mg, 86%)을 백색 반고체로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H, J=7.9, 1.6Hz), 7.57 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.34 (d, 1H, J=7.0, 0.7Hz), 6.95(d, 1H, H=7.0Hz), 6.64 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.30 (t, 1H, J=2.2Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.96 (t, 2H, J=6.2Hz), 2.27 (s,3H), 2.11 (pentet, 2H, J=6.2Hz), 1.50 (s, 9H), 1.49 (s, 9H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₉H₃₇N₃O₁₁S₂: 이론치 468.1(M-2 t-BOC+ 3H). 실측치 468.2.

c) N,N'-비스-tert-부틸옥시카르보닐-[3-(6-(2,3-디히드로-1,1-디옥소벤조[b]티오펜)설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]구아니딘: N,N'-비스-tert-부틸옥시카르보닐-[3-(6-(1,1-디옥소벤조[b]티오펜)설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]구아니딘(8.0 mg, 0.012 mmol, 전단계에서 제조됨), 탈산소화된 에탄올(600 μ l) 및 활성탄상의 10% 팔라듐(1.6 mg)의 혼합물을 수소(벨룬) 하에 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 545를 통해 여과하고, 여과액을 농축하여 표제 화합물(6.9 mg, 86%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J=1.8Hz), 8.04 (dd, 1H, J=8.1, 1.8Hz), 7.71 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.63 (br s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 6.30 (t, 1H, J=2.2Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.96 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.48-3.69 (m, 4H), 2.27 (s,3H), 2.11 (pentet, 2H, J=6.2Hz), 1.50 (s, 9H), 1.49 (s, 9H).

d) 3-(3-(6-(2,3-디히드로-1,1-디옥소벤조[b]티오펜)설포닐옥시)-5-메틸페녹시)프로폭시]구아니딘 트리플루오로아세트산염: N,N'-비스-tert-부틸옥시카르보닐-[3-(6-(2,3-디히드로-1,1-디옥소벤조[b]티오펜)페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]구아니딘(6.8 mg, 0.010 mmol, 전단계에서 제조됨), 디클로로메탄(150 μ l), 물(10 μ l) 및 트리플루오로아세트산(150 μ l)의 용액을 주위 온도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축하여 표제 화합물(8.0 mg, 정량적 수율)을 옅은 금속 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (dd, 1H, J=8.1, 1.5Hz), 8.08 (br s, 1H), 7.65 (d, 1H, J=8.1Hz), 6.65 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.11 (t, 2H, J=5.5Hz), 4.04 (t, 2H, J=5.5Hz), 3.50-3.66 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (pentet, 2H, J=5.5Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₉H₂₃N₃O₇S₂: 이론치 470.1(M+H), 492.1(M+Na). 실측치 470.1, 492.2.

실시예 27

{3-[5-메틸-3-(2-(4-카르복실피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시]구아니딘

메탄올(4.0 mL) 중에 용해된 {3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸옥시카르보닐)피페리딘설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시]구아니딘 염산염(90 mg, 0.15 mmol, 실시예 20의 h) 단계에서 제조됨)의 용액에 2N NaOH(0.2 mL, 0.4 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 2N HCl에 의해 pH 7로 산성화시킨 다음, 에틸 아세테이트(3×20 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 용액을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄

로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 Waters Sep-Pak(10 g 실리카, 디클로로메탄 중의 15% 메탄올) 상에서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(50 mg, 58%)로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (m, 2H), 8.01 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.88 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.33 (br s, 4H), 3.93 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.72 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.93 (t, $J=10.0\text{Hz}$, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.90 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.53 (m, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}_2$: 이론치 571.2(M+H), 593.1(M+Na). 실측치 571.2, 593.1.

실시예 28

3-[5-메틸-3-(3-메틸퀴놀리닐-8-설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2아세트산염

a) 3-메틸-8-퀴놀린설포닐 클로라이드: 표제 화합물을 미국 특허 제5,332,822호의 절차에 따라 제조하였다. 0°C에서 클로로설포산 9 mL(135 mmol)에 3-메틸퀴놀린(5.2 g, 36 mmol)을 적가하였다. 조(bath)를 제거하고, 반응 혼합물을 100°C에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 염화티오닐 3.3 mL(45 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 1 시간 동안 가열하고, 0°C로 냉각시킨 다음, 유의하여 얼음으로 급냉시켰다(매우 격렬한 반응임). 반응 혼합물을 물 100 mL로 세척하고, 디클로로메탄(100 mL) 내로 추출하였다. 이 유기 상을 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조시킨 다음, 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물(1.58 g, 18%)을 갈색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17-9.29 (m, 2H), 8.32-8.38 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H, $J=7\text{Hz}$) 및 2.51 (t, 3H, $J=2\text{Hz}$).

b) 5-메틸-3-(3-메틸퀴놀리닐-8-설포닐옥시)페놀: 디에틸 에테르(70 mL), 테트라히드로푸란(20 mL) 및 중탄산나트륨 포화 수용액(100 mL) 중에 혼합된, 오르시놀(2.8 g, 19.7 mmol)과 3-메틸-8-퀴놀린설포닐 클로라이드(3.68 g, 15.2 mmol, 전단계에서 제조됨)의 혼합물을 주위 온도에서 12 시간 동안 강력하게 교반하였다. 이 반응 혼합물을 15% 테트라히드로푸란/85% 디클로로메탄 내로 추출하고, MgSO_4 로 건조시킨 다음, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/디에틸 에테르(95:5에서 92:8에 이르는 구배)의 용출액을 사용함)로 정제하여 표제 화합물(1.57 g, 31% 수율)을 무색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.09 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 8.38-8.34 (m, 2H), 8.27 (dd, 1H, $J=7, 1\text{Hz}$), 7.72 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6.43 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 6.09 (t, 1H, $J=2\text{Hz}$), 2.58 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$: 이론치 330.1(M+H), 352.1(M+Na). 실측치 329.8, 351.9.

c) 3-[5-메틸-3-(3-메틸퀴놀리닐-8-설포닐옥시)페녹시]프로판올: 테트라히드로푸란(20 mL) 중에 혼합된, 5-메틸-3-(메틸퀴놀리닐-8-설포닐옥시)페놀(1.73 g, 5.26 mmol, 전단계에서 제조됨), 2N NaOH(3.2 mL, 6.4 mmol) 및 3-브로모프로판올(540 μl , 5.79 mmol)의 혼합물을 50°C에서 밤새 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(70 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트/디에틸 에테르의 1:1 혼합물 내로 추출한 다음, MgSO_4 로 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 메탄올/디에틸 에테르/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물(1.50 g, 74%)을 무색 분말로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 8.26-8.39 (m, 3H), 7.72 (t, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.63 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.51 (t, 1H, $J=5\text{Hz}$), 3.78 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.43 (q, 2H, $J=6\text{Hz}$), 2.58 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.80 (pentet, 2H, $J=7\text{Hz}$). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$: 이론치 388.1(M+H), 410.1(M+Na). 실측치 388.0, 409.9.

d) N-[3-[5-메틸-3-(3-메틸퀴놀리닐-8-설포닐옥시)페녹시]프로폭시]프탈이미드: 디에틸 아조디카복실레이트(830 μl , 5.3 mmol)를, 무수 테트라히드로푸란(70 mL) 중에 용해된, 3-[5-메틸-3-(3-메틸퀴놀리닐-8-설포닐옥시)페녹시]프로판올(1.5 g, 3.88 mmol, 전단계에서 제조됨), N-히드록시프탈이미드(710 mg, 4.36 mmol) 및 트리페닐포스핀(1.3 g, 4.96 mmol)의 용액에 적가하였다. 이 용액을 주위 온도에서 90 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(200 mL)로 희석하고, 물(2×150 mL)로 세척한 다음, MgSO_4 로 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 실리카 젤의 두꺼운 패드(100:0 내지 95:5 디클로로메탄/디에틸 에테르)에 통과시켜 표제 화합물(2.0 g, 82%)을 무색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.28-8.38 (m, 3H), 7.72 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6.67 (s,

1H), 6.43 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.21 (t, 2H, J=7Hz), 3.96 (t, 2H, J=7Hz), 2.50 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.99 (pentet, 2H, J=6Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₈H₂₄N₂O₇S: 이론치 533.1(M+H), 555.1(M+Na). 실측치 532.9, 554.9.

e) 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시아민: 에탄올(30 mL), 테트라히드로푸란(30 mL) 및 물(10 mL) 중에 혼합된, N-[3-[5-메틸-3-(3-메틸퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시]프탈이미드(2.0 g, 3.17 mmol, 전단계에서 제조됨)의 혼합물에 붕소수소화나트륨(388 mg, 10.3 mmol)을 첨가하였다. 수소 기체를 40분 동안 발생시켰다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. HCl 수용액(10 mL, 2N)을 적가하고(수소를 발생시킴), 이 용액을 50°C에서 40 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 약 1/3 부피로 농축하였다. 반응 혼합물을 2N NaOH에 의해 pH 10으로 조정하고, 물로 희석시킨 다음, 디클로로메탄 내로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고, K₂CO₃로 건조시킨 다음, 플래쉬 크로마토그래피(85:15 내지 67:33 디에틸 에테르/디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물(1.14 g)을 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ9.11 (d, 1H, J=2Hz), 8.33 (dd, 1H, J=7, 2Hz), 8.04-8.07 (m, 2H), 7.56 (t, 2H, J=8Hz), 6.53 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.84 (t, 2H, J=6Hz), 3.75 (t, 2H, J=6Hz), 2.61 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (pentet, 2H, J=6Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₀H₂₂N₂O₅S: 이론치 403.1(M+H), 425.1(M+Na). 실측치 403.2, 425.1.

f) 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2아세트산염: 무수 N,N-디메틸포름아미드(5.0 mL) 중에 용해된, 3-[5-메틸-3-(3-메틸퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시아민(1.1 g, 2.2 mmol, 전단계에서 제조됨)과 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(970 mg, 6.62 mmol)의 용액을 주위 온도에서 질소 하에 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에 제거하고, 아세트니트릴을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 형성된 피라졸을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄으로 희석시켰다. 용액을 아세트산 2 mL로 처리하고, 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(93:6.3:0.7 내지 89:9.5:1.5 내지 78:19:3 디클로로메탄/메탄올/아세트산)로 정제하여 표제 화합물(860 mg, 69% 수율)을 포움으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ9.00 (d, 1H, J=2Hz), 8.22-8.28 (m, 3H), 7.64 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.32-6.35 (m, 2H), 3.95 (t, 2H, J=6Hz), 3.87 (t, 2H, J=6Hz), 2.61 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (pentet, 2H, J=6Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₁H₂₄N₄O₅S: 이론치 445.2(M+H), 467.1(M+Na). 실측치 454.0, 466.9.

실시예 29

3-[5-메틸-3-[2-(N-히드록시)아미노페닐설폰일옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 2-(2-니트로페닐설폰일옥시)페놀: 디에틸 에테르(100 mL)와 NaHCO₃ 포화 수용액(100 mL) 중에 혼합된 오르시놀 1 수화물(4.32 g, 30.2 mmol)과 2-니트로벤젠설폰일 클로라이드(6.65 g, 30.0 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 36 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 10% 테트라히드로푸란/에틸 아세테이트 내로 추출하고, MgSO₄로 건조시킨 다음, 농축하였다. 잔류물을 디에틸 에테르(150 mL)로 희석하고, 형성된 2 황산화된 생성물(1.6 g)을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(3:97 내지 10:90 디에틸 에테르/디클로로메탄)으로 정제하여 표제 화합물(5.67 g, 61% 수율)을 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.99 (dd, 1H, J=7, 2Hz), 7.79-7.86 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 1H), 6.60-6.61 (m, 1H), 6.58-6.59 (m, 1H), 6.50-6.51 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 2.25 (s, 3H).

b) 3-[3-(2-니트로페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로판올: 테트라히드로푸란(20 mL) 중에 혼합된, 2-(2-니트로페닐설폰일옥시)페놀(2.0 g, 6.47 mmol, 전단계에서 제조됨), 2N NaOH(4 mL, 8 mmol) 및 3-브로모프로판올(700 μl, 7.5 mmol)의 혼합물을 60°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 2N HCl로 산성화시키고, 디클로로메탄 내로 추출한 다음, MgSO₄로 건조시키고, 농축한 후, 플래쉬 크로마토그래피(5% 내지 20% 디에틸 에테르/디클로로메탄의 용출액을 사용함)로 정제하여 표제 화합물(1.77 g, 74%)을 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ7.99 (d, 1H, J=7Hz), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (t, 1H, J=2Hz), 4.03 (t, 2H, J=6Hz), 3.82 (t, 2H, J=6Hz), 2.27 (s, 3H), 2.20 (pentet, 2H, J=6Hz).

c) N-[3-[3-(2-니트로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]프탈이미드: 디에틸 아조디카르복실레이트(910 μ l, 5.78 mmol)를, 0°C에서 테트라히드로푸란(10 mL) 중에 용해된, 3-[3-(2-니트로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올 (1.77 g, 4.82 mmol, 전단계에서 제조됨), N-히드록시프탈이미드(864 mg, 5.30 mmol) 및 트리페닐포스핀(1.52 g, 5.80 mmol)의 용액에 시서히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물(2.33 g, 95%)을 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (dd, 1H, J=7, 1Hz), 7.67-7.88 (m, 7H), 6.67 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.55 (t, 1H, J=2Hz), 4.36 (t, 2H, J=6Hz), 4.12 (t, 2H, J=6Hz), 2.28 (s, 3H), 2.18 (pentet, 2H, J=6Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: 이론치 535.1(M+ Na). 실측치 535.0.

d) 3-[3-(2-니트로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민:

에탄올(30 mL)과 테트라히드로푸란(30 mL) 중에 용해된, N-[3-[3-(2-니트로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]프탈이미드(2.33 g, 4.55 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액을 붕소수소화나트륨(524 mg, 13.9 mmol)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 동안 교반하고, 2N HCl(14 mL)로 유의하여 급냉시킨 다음, 50°C에서 90 분 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1/4 부피로 농축하고, 2N NaOH에 의해 염기성으로 만든 후, 에틸 아세테이트 내로 추출하였다. 유기 층을 K_2CO_3 로 건조시키고, 플래쉬 크로마토그래피(1:4 내지 1:2 디에틸 에테르/디클로로메탄)로 정제하여 표제 생성물(1.12 g, 64%)을 담황색 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98-8.01 (m, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (t, 1H, J=2Hz), 3.96 (t, 2H, J=6Hz), 3.80 (t, 2H, J=6Hz), 2.27 (s, 3H), 2.02 (pentet, 2H, J=6Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: 이론치 405.1(M+ Na). 실측치 405.2.

e) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-[3-[3-(2-니트로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]구아니딘: N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중에 용해된 3-[3-(2-니트로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시아민(1.12 g, 2.93 mmol, 전단계에서 제조됨)을 비스(1,3-t-부틸)-2-메틸-2-티오슈도우레아(894 mg, 3.08 mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 동안, 이어서 65°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 비스(1,3-t-부틸)-2-메틸-2-티오슈도우레아(113 mg)를 반응물에 더 첨가하였다. 65°C에서 12 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(3% 디에틸 에테르/디클로로메탄을 사용함)로 정제하여 표제 화합물(833 mg, 46%)을 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.52 (t, 1H, J=2Hz), 4.18 (t, 2H, J=6Hz), 3.97 (t, 2H, J=6Hz), 2.27 (s, 3H), 2.11 (pentet, 2H, J=6Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 이론치 447(M-2 t-BOC+ 3H). 실측치 447.

f) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-[3-[3-(2-N-히드록시)아미노페닐-설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]구아니딘: 탄소상의 10% 팔라듐(160 mg)을 함유하는 테트라히드로푸란(5 mL) 중에 용해된 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-[3-[3-(2-니트로페닐설폰닐)-5-메틸페녹시]프로폭시]구아니딘(833 mg, 1.3 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액을 대기압에서 3 시간 동안 수소 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 545를 통해 여과하고, 농축한 다음, 테트라히드로푸란(5 mL) 중의 새로운 촉매(123 mg)로 수소 첨가 처리하였다. 이 반응은 출발 물질을 전혀 소비하지 않았다. 반응 혼합물을 농축하고, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(5% 내지 10% 디에틸 에테르/ CH_2Cl_2)로 정제하여 표제 화합물(571 mg, 71% 수율)을 포움으로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50-7.61 (m, 4H), 6.89 (t, 1H, J=7Hz), 6.57 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.16 (t, 2H, J=6Hz), 3.90 (t, 2H, J=6Hz), 2.23 (s, 3H), 2.06 (pentet, 2H, J=6Hz), 1.50 (s, 9H), 1.48 (s, 9H).

g) 3-[5-메틸-3-[2-(N-히드록시)아미노페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 디클로로메탄(1 mL) 중에 용해된 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-[3-[3-(2-(N-히드록시)아미노페닐-설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]구아니딘(85 mg, 0.14 mmol)의 용액을 HCl(디옥산 중의 4N)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. HCl(300 μ l)를 더 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 4N HCl 3 mL를 더 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 디에틸 에테르/디클로로메탄/헥산의 혼합물 중에 현탁시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 디에틸 에테르/디클로로메탄/헥산으로부터 농축을 수회 반복하여 표제 화합물(74 mg)을 오렌지색

고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (td, 1H, $J=7, 1\text{Hz}$), 7.40–7.50 (m, 2H), 6.80–6.85 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.95–4.15 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.05–2.17 (m, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 이론치 411.1(M+H). 실측치 411.0.

실시예 30

3-[5-메틸-3-[2-아미노페닐설폰일옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

탄소상의 10% 팔라듐을 함유하는 테트라히드로푸란(2 mL) 중에 용해된 $\text{N,N}'$ -(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-[3-[3-(2-(N-히드록시)아미노페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시]구아니딘(289 mg, 실시예 29의 f) 단계에서 제조됨)의 용액을 대기압에서 20 시간 동안 수소 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 HCl (1.5 mL, 디옥산 중의 4N)로 처리하였다. 4 시간 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄/메탄올/디에틸 에테르로부터 농축하여 불순한 표제 화합물(52 mg, 26% 수율)을 얻었다. 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 이론치 395.1(M+H). 실측치 395.2.

실시예 31

3-[3-(2-(4-비페닐메톡시)페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘

a) 4-(브로모메틸)비페닐: 4-페닐톨루엔(4.83 g, 28.7 mmol), N -브로모숙신이미드(5.64 g, 31.7 mmol), 벤조일 피옥사이드(촉매) 및 무수 사염화탄소(35 mL)의 혼합물을 24 시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 4-(디브로모메틸)비페닐, 4-(브로모메틸)비페닐 및 4-페닐톨루엔의 혼합물(7.32 g, $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 몰비가 14:82:4 임)을 얻었다. 생성물을 다음 단계 에 직접 사용하기 위해 더 이상 정제하지 않았다. 표제 화합물의 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56–7.60 (m, 4H), 7.33–7.48 (m, 5H), 4.55 (s, 2H). 4-(디브로모메틸)비페닐의 일부 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.71(s, 1H).

b) 1-(4-비페닐메톡시)-2-요오도벤젠: 2-요오도페놀(6.35 g, 28.8 mmol), 아세트니트릴(150 mL), 탄산세슘(11.25 g, 34.5 mmol) 및 4-(브로모메틸)비페닐[7.26 g, 전단계에서 제조한 4-(디브로모메틸)비페닐, 4-(브로모메틸)비페닐 및 4-페닐톨루엔의 혼합물(14:82:4 몰비)]의 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 진공 하에 농축하였다. 잔류 고체를 물(200 mL)과 에틸 아세테이트(250 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 NaOH 수용액(0.1N, 2×200 mL)과 염수(200 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켰다. 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 200 g, 헥산 중의 0% 내지 10% 디클로로메탄을 사용함)로 정제하여 표제 화합물(8.38 g, 4-페닐톨루엔으로부터 76%의 수율을 얻음)을 백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (dd, 1H, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$), 7.56–7.64 (m, 6H), 7.26–7.47 (m, 4H), 6.89 (dd, 1H, $J=8.2, 1.2\text{Hz}$), 6.74 (td, 1H, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$), 5.20 (s, 2H).

c) 2-(4-비페닐메톡시)벤젠설폰일 클로라이드: 무수 THF(40 mL) 중에 용해된 1-(4-비페닐메톡시)-2-요오도벤젠(6.04 g, 15.6 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액을 무수 THF(75 mL) 중에 용해된 N -부틸리튬(헥산 중의 0.89M, 14.0 mL, 12.5 mmol)의 냉각된(-78°C) 용액에 45 분에 걸쳐 첨가하였다. N -부틸리튬(13 mL, 11.6 mmol)을 더 첨가하여 반응을 완결시켰다. 반응물을 -78°C 에서 3시간 동안 교반한 후, 무수 테트라히드로푸란(55 mL) 중에 용해된 SO_2 (18 g, 280 mmol)의 냉각된(0°C) 용액을 15 분에 걸쳐 첨가하였다. 이 용액을 -78°C 내지 0°C 에서 3 시간 동안 가온한 후, 0°C 에서 30 분 동안 교반하였다. 염화설폰(sulfonyl chloride)(디클로로메탄 중의 1.0M, 72 mL, 72 mmol)을 상기 냉각된(0°C) 반응 혼합물에 45 분에 걸쳐 첨가하였다. 이 용액을 0°C 에서 45 분간 교반한 후, 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 이 반응물을 다시 0°C 로 냉각시키고, 염화설폰(디클로로메탄 중의 1.0M, 47 mL, 47 mmol)을 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 이 용액을 0°C 에서 30 분 동안 교반한 후, 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. THF를 회전식 증발에 의해 제거하고, 잔류 용액을 물(1 L)과 디에틸 에테르(600 mL)에 부어 넣어 분리시켰다. 유기층을 물(2×1 L) 과 염수(600 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켰다. 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔 800 g, 헥산 중의 20% 내지 35% CH_2Cl_2 를 사용함)로 정제하였다. 형성된 고체를 헥산으로 분쇄하고, 여과하여 표제 화합물(2.23 g, 40%)을 보풀한 백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (dd, 1H, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$), 7.74–7.84 (m, 7H), 7.48–7.63 (m, 3H), 7.33 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 5.56 (s, 2H).

d) [3-(2-(4-비페닐메톡시)페닐설폰닐옥시)-5-메틸페닐]아세트산염: 오르시놀 모노아세테이트(185 mg, 1.11 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(272 μ l, 1.56 mmol) 및 디클로로메탄(5.6 mL)의 용액에 2-(4-비페닐메톡시)벤젠설폰닐 클로라이드(399 mg, 1.11 mmol, 전단계에서 제조됨)를 첨가하였다. 주위 온도에서 밤새 동안 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축하였다. 잔류 오일을 에틸 아세테이트(45 mL)와 희석된 염산 수용액(0.02N, 45 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수(45 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(534 mg, 98%)을 백색 고체로 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.57-7.64 (m, 7H), 7.32-7.47 (m, 3H), 7.15 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.05 (t, 1H, J=7.7Hz), 6.79 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, 젠티스산 매트릭스) C₂₈H₂₄O₆S: 이론치 511.1(M+ Na). 실측치 511.0.

e) 3-(2-(4-비페닐메톡시)페닐설폰닐옥시)-5-메틸페닐: [3-(2-(4-비페닐메톡시)페닐설폰닐옥시)-5-메틸페닐]아세트산염(503 mg, 1.03 mmol, 전단계에서 제조됨), 메탄올(10 mL), 테트라히드로푸란(5 mL) 및 NaOH 수용액(2N, 0.52 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 20분 동안 교반한 후, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 희석된 HCl 수용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(468 mg, 정량적 수율)을 무색 포움으로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.57-7.63 (m, 7H), 7.33-7.47 (m, 3H), 7.16 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.05 (t, 1H, J=7.6Hz), 6.49 (br s, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.30 (t, 1H, J=2.1Hz), 5.35 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, 젠티스산 매트릭스) C₂₆H₂₂O₅S: 이론치 469.1 (M+ Na). 실측치: 469.2.

f) 3-[3-(2-(4-비페닐메톡시)페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-(2-(4-비페닐메톡시)페닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀로부터 실시예 10의 b), c), d) 및 e) 단계와 유사한 방식으로 제조하였다. 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₃₀H₃₁N₃O₆S: 이론치 562.2(M+ H). 실측치 562.0.

실시예 32

3-[3-(2-(3-비페닐메톡시)페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 3-(브로모메틸)비페닐: 표제 화합물을, 3-(디브로모메틸)비페닐, 3-(브로모메틸)비페닐 및 3-페닐톨루엔의 혼합물(22:69:9 몰비, 3-페닐톨루엔 29.4 mmol)으로부터 7.77 g을 얻음)로서 실시예 31의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하였다. 이 혼합물을 다음 단계에 사용하기 위해 더 이상 정제하지 않았다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.62 (m, 9H), 4.56 (s, 2H).

b) 1-(3-비페닐메톡시)-2-요오도벤젠: 표제 화합물을, 실시예 31의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 68% 수율(2 단계 이상을 수행함)로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, 1H, J=7.8, 1.6Hz), 7.77 (br s, 1H), 7.26-7.65 (m, 9H), 6.90 (dd, 1H, J=8.2, 1.3Hz), 6.74 (td, 1H, J=7.6, 1.3Hz), 5.22 (s, 2H).

c) 2-(3-비페닐메톡시)벤젠설폰닐 클로라이드: 표제 화합물인 담황색 오일을, 실시예 31의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 23% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, 1H, J=8.0, 1.7Hz), 7.81 (br s, 1H), 7.33-7.68 (m, 9H), 7.17 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.11 (t, 1H, J=7.7Hz), 5.42 (s, 2H).

d) [3-(2-(3-비페닐메톡시)페닐설폰닐옥시)-5-메틸페닐]아세트산염: 표제 화합물을, 2-(3-비페닐메톡시)벤젠설폰닐 클로라이드로부터 실시예 31의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 71% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.81 (br s, 1H), 7.31-7.63 (m, 9H), 7.14 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.05 (t, 1H, J=7.6Hz), 6.76 (br s, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.64 (t, 1H, J=2.2Hz), 5.35 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, 젠티스산 매트릭스) C₂₈H₂₄O₆S: 이론치 511.1(M+ Na). 실측치 510.9.

e) 3-(2-(3-비페닐메톡시)페닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀: 표제 화합물을, [3-(2-(3-비페닐메톡시)페닐설폰닐옥시)-5-메틸페닐]아세트산염로부터 실시예 31의 e) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 정량적 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.91 (dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.85 (br s, 1H), 7.32-7.63 (m, 9H), 7.16 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.05 (t, 1H, J=7.8Hz), 6.48 (br s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 6.25 (t, 1H, J=2.2Hz), 5.36 (s, 2H), 2.11 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₆H₂₂O₅S: 이론치 469.1(M+Na). 실측치:469.1.

f) 3-[3-(2-(3-비페닐메톡시)페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-(2-(3-비페닐메톡시)페닐설폰닐옥시)-5-메틸페놀로부터 실시예 10의 b), c), d) 및 e) 단계와 유사한 방식으로 제조하였다. 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₃₀H₃₁N₃O₆S: 이론치 562.2(M+H), 584.2(M+Na). 실측치: 561.9, 584.0.

실시예 33

1-[(3-벤질옥시-5-메틸페녹시)메틸]시클로프로필메톡시구아니딘

a) 1-[(3-벤질옥시-5-메틸페녹시)메틸]시클로프로필메탄올: 표제 화합물을, 실시예 20의 a) 단계에서 제조한 3-벤질옥시-5-메틸페놀로부터 실시예 11의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 72% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.34-7.44 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.63 (s, 4H).

b) N-{1-[(3-벤질옥시-5-메틸페녹시)메틸]시클로프로필메톡시}프탈이미드: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 1-[(3-벤질옥시-5-메틸페녹시)메틸]시클로프로필메탄올로부터 실시예 11의 a) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 72% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.81 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.31-7.45 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.71 (m, 4H).

c) 1-[(3-벤질옥시-5-메틸페녹시)메틸]시클로프로필메톡시아민: N-{1-[(3-벤질옥시-5-메틸페녹시)메틸]시클로프로필메톡시}프탈이미드(419 mg, 0.945 mmol, 전단계에서 제조됨), 테트라히드로푸란(3.5 mL), 에탄올(25 mL) 및 40% 수성 메틸아민(0.81 mL, 9.45 mmol)의 용액을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반 한후, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 8:2 에틸 아세테이트/헥산(15 mL)과 함께 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하였다. 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 표제 화합물(271 mg, 92%)을 무색 액체로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.32-7.45 (m, 2H), 6.41 (br s, 1H), 6.39 (t, 1H, J=2.2Hz), 6.37 (br s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.64 (s, 4H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₉H₂₃NO₃: 이론치 314.2(M+H), 336.2(M+Na). 실측치 314.3, 336.3.

d) 1-[(3-벤질옥시-5-메틸페녹시)메틸]시클로프로필메톡시구아니딘: 1-[(3-벤질옥시-5-메틸페녹시)메틸]시클로프로필메톡시아민(245 mg, 0.782 mmol, 전단계에서 제조됨), 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(228 mg, 1.56 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(5 mL)의 용액을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류 무색 오일을 아세트니트릴(5 mL) 중에 용해시켰다. 이 혼합물을 여과하고, 수집한 고체를 버린 다음, 여과액을 농축하였다. 이 미정제 생성물을 희석된 HCl 수용액(15 mL, pH 2)과 디에틸 에테르(10 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 다시 디에틸 에테르(10 mL)로 추출하고, 이어서 에테르 층을 버렸다. 이 수층을 2N의 NaOH 수용액에 의해 중화(pH 6~7)시키고, 에틸 아세테이트(2 x 25 mL)로 추출하였다. 수집한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켰다. 이 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 7% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(123 mg, 44%)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ7.26-7.43 (m, 5H), 6.41 (br s, 1H), 6.35 (br s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 0.64 (s, 4H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₀H₂₅N₃O₃: 이론치 356.2(M+H), 378.2(M+Na). 실측치 356.1, 378.1.

실시예 34

{3-[5-메틸-3-비스(2-메톡시에틸)아미노설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-비스(2-메톡시에틸)아미노설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 비스(2-메톡시에틸)아민으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 29% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.05 (s, 1H), 8.28 (dd, J=4.9, 1.3Hz, 1H), 8.10 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.58-7.76 (m, 3H), 6.51-6.57 (m, 3H), 4.15 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.65 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.50 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (pentet, 2H, J=6Hz), 1.47 (s, 18H).

b) {3-[5-메틸-3-비스(2-메톡시에틸)아미노설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-비스(2-메톡시에틸)아미노설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 87% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.24 (d, J=6.6Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.69-7.79 (m, 2H), 6.64 (br s, 1H), 6.59 (br s, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.65 (br s, 4H), 3.52 (br s, 4H), 3.27 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₃H₃₄N₄O₉S₂: 이론치 575.2(M+H), 597.2 (M+Na). 실측치 575.1, 597.3.

실시예 35

{3-[5-메틸-3-(N-에틸-3,4-(메틸렌디옥시)아닐리노설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(N-에틸-3,4-(메틸렌디옥시)아닐리노설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, N-에틸-3,4-(메틸렌디옥시)아닐린으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 35% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.07 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 6.71 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.65-6.66 (m, 5H), 5.95 (s, 2H), 4.12 (q, J=7.0Hz, 4H), 3.94 (q, J=6.9Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (pentet, 2H, J=6Hz), 1.49 (s, 18H), 1.16 (t, J=7.1Hz, 3H).

b) {3-[5-메틸-3-(N-에틸-3,4-(메틸렌디옥시)아닐리노설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(N-에틸-3,4-(메틸렌디옥시)아닐리노설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 61% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ10.83 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 6.56-6.69 (m, 6H), 5.95 (s, 2H), 3.85-4.07 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.1Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₆H₃₀N₄O₉S₂: 이론치 607.2(M+H), 629.1(M+Na). 실측치 607.0, 629.1.

실시예 36

{3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-(3,4-디메톡시페닐)에틸아미노설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-(3,4-디메톡시페닐)에틸아미노설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, N-메틸호모베라트릴아민로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 46% 수율로서 얻었다.

b) {3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-(3,4-디메톡시페닐)에틸아미노설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-(3,4-디메톡시페닐)에틸아미노설폰닐페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 63% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ10.85 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.75 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.53-6.76 (m, 6H), 4.06 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.96 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.55 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.84 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₈H₃₆N₄O₉S₂: 이론치 637.2(M+H), 659.2(M+Na). 실측치 637.3, 659.5.

실시예 37

{3-[5-메틸-3-((3-에톡시카르보닐-1-피페리디노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-((3-에톡시카르보닐-1-피페리디노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 에틸 니페코테이트로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 51% 수율로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₃₅H₅₀N₄O₁₃S₂: 이론치: 599.3(M-2 t-BOC + 3H). 실측치: 599.5.

b) {3-[5-메틸-3-((3-에톡시카르보닐-1-피페리디노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-((3-에톡시카르보닐-1-피페리디노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 63% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ10.84 (s, 1H), 8.22 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 8.15 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.80 (td, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 7.68 (td, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.03-1.12 (m, 4H), 3.90-3.97 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02-2.14 (m, 3H), 1.48-1.79 (m, 3H), 1.21 (t, J=7.0Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₅H₃₄N₄O₉S₂: 이론치 599.2(M+H), 621.2(M+Na). 실측치: 599.0, 620.9.

실시예 38

{3-[5-메틸-3-((3-카르복시피페리디노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

메탄올(3 mL)과 0.25N NaOH(1.5 mL) 중에 용해된, {3-[5-메틸-3-((3-에톡시카르보닐-1-피페리디노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염 (0.056 g, 0.09 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시켰다. 이 농축물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 세척한 다음, 10% HCl에 의해 pH 7로 조정하였다. 이 수층을 에틸 아세테이트 (4×10 mL)로 추출하였다. 이 에틸 아세테이트 추출물을 수집하고, 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 증발 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(0.035 g, 69% 수율)로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆) δ8.07 (dd, J=7.9, 1.1Hz, 1H), 8.00 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.81 (td, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.65 (td, J=7.7, 1.2Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.30 (t, J=2.0Hz, 1H), 3.92-4.02 (m, 5H), 3.73-3.84 (m, 1H), 2.94-3.04 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.85-2.16 (m, 4H), 1.51-1.73 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₃H₃₀N₄O₉S₂: 이론치 571.2(M+H), 593.1(M+Na). 실측치 571.2, 593.3.

실시예 39

{3-[5-메틸-3-((2-메톡시카르보닐-1-피롤리디노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-((2-메톡시카르보닐-1-피롤리디노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, L-프롤린 메틸 에스테르 염산염로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 35% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.05 (s, 1H), 8.36 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 8.11 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.76 (td, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 6.51-6.56 (m, 3H), 4.79 (dd, J=8.3, 2.8Hz, 1H), 4.15 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.91 (td, J=6.2, 1.3Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.2-2.30 (m, 4H), 1.91-2.17 (m, 7H), 1.47 (s, 18H), 1.24 (t, J=7.1Hz, 2H).

b) {3-[5-메틸-3-((2-메톡시카르보닐-1-피롤리디노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-((2-메톡시카르보닐-1-피롤리디노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 45% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.35 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 8.19 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.84 (td, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 7.71 (td, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 6.57-6.66 (m, 1H), 4.78 (dd, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 4.08 (t, J=5.8Hz, 2H),

3.99 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.60-3.66 (m, 4H), 3.42 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.91-2.20 (m, 4H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₃H₃₀N₄O₉S₂: 이론치 571.2(M+ H), 593.1(M+ Na). 실측치 571.0, 593.3.

실시예 40

{3-[5-메틸-3-(2-(2-카르복시-1-피롤리디노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

메탄올(3 mL)과 0.25N NaOH(1.0 mL) 중에 용해된 {3-[5-메틸-3-(2-(2-카르복시-1-피롤리디노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염(0.037 g, 0.065 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시켰다. 이 농축물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 세척한 다음, 10% HCl에 의해 pH 7로 조정하였다. 수집한 수층을 에틸 아세테이트(4×10 mL)로 추출하였다. 이 에틸 아세테이트 추출물을 수집하고, 염수로 세척한 다음, 건조시키고 증발 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(0.015 g, 43% 수율)로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆) 8.41 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.05 (dd, J=7.8, 1.0Hz, 1H), 7.79 (td, J=7.7, 1.2Hz, 1H), 7.64 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.60 (dd, J=7.7, 2.9Hz, 1H), 3.88-4.03 (m, 4H), 3.54-3.67 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.94-2.27 (m, 6H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₂H₂₈N₄O₉S₂: 이론치 557.1(M+ H), 579.1(M+ Na). 실측치 557.0, 579.0.

실시예 41

{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(N-메틸-N-에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 살코신(sarcosine) 에틸 에스테르 염산염으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 67% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 89.08 (s, 1H), 8.37 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 8.14 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.81 (dt, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 6.51-6.59 (m, 3H), 4.09-4.20 (m, 4H), 3.94 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.49 (s, 18H), 1.20-1.28 (m, 5H).

b) {3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(N-메틸-N-에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 72% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 88.34 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 8.18 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.85 (td, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 7.71 (td, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.54 (t, J=2.0Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.06-4.17 (m, 4H), 3.98 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06-2.17 (m, 2H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₂H₃₀N₄O₉S₂: 이론치 559.2(M+ H), 581.1 (M+ Na). 실측치 559.2, 581.2.

실시예 42

{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

메탄올(3 mL)과 0.25N NaOH(1.5 mL) 중에 용해된 {3-[5-메틸-3-(N-메틸-N-에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염 (0.076 g, 0.136 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시켰다. 이 농축물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 세척한 다음, 10% HCl에 의해 pH 7로 조정하였다. 이 수층을 에틸 아세테이트 (4×10 mL)로 추출하였다. 이 에틸 아세테이트 추출물을 수집하고, 염수로 세척한 다음, 건조시키고, 증발 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(0.055 g, 76% 수율)로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 88.26 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 8.11 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.99 (td, J=7.7, 1.2Hz, 1H), 7.85 (td, J=7.7, 1.2Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.47-6.56 (m,

2H), 4.13 (s, 2H), 3.97 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.96-2.02 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $C_{20}H_{26}N_4O_9S_2$: 이론치 531.1(M+H), 553.1(M+Na). 실측치 531.3, 553.3.

실시예 43

3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸설포닐피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸설포닐피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 디클로로메탄(20 mL) 중에 용해된, 1,2-벤젠디설포산 무수물(440 mg, 2.0 mmol, 실시예 20의 g) 단계에서 제조됨)과 N,N-디이소프로필에틸아민(720 mL, 4.0 mmol)의 용액에 (N-메틸설포닐)피페라진 염산염(400 mg, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반한 후, 옥살릴 클로라이드(160 mL, 2.0 mmol)와 N,N-디메틸포름아미드 5 방울을 첨가하였다. 이 혼합물을 4 시간 더 교반하였다. 혼합물에 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[(3-히드록시-5-메틸)페녹시]프로폭시}구아니딘(560 mg, 1.4 mmol, 실시예 20의 f) 단계에서 제조됨)과 N,N-디이소프로필에틸아민(360 mL, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 디클로로메탄(100 mL)을 더 첨가하고, 이 용액을 10% 시트르산(3×50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄에서 디클로로메탄 중의 5% 에틸 아세테이트에 이르는 구배)로 정제하여 표제 화합물을 무색의 포움(1.0 g, 89%)으로서 얻었다. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.72 (t, J=7.7Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.18 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.95 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.49 (s, 18H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸설포닐피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 디클로로메탄(20 mL) 중에 용해된 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸설포닐피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘(725 mg, 0.9 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 트리플루오로아세트산(5 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반하고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(100 mL) 중에 용해시키고, 2N K_2CO_3 (2×50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 HCl염(1당량 메탄올성 HCl 및 농도)으로 전환시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 무색 포움(530 mg, 91%)으로서 얻었다. 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.97 (br s, 1H), 8.22 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.03 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.91 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.23 (br s, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.98 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.88 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (pentet, J=6.3Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $C_{22}H_{31}N_5O_9S_3$: 이론치 606.1(M+H), 628.1(M+Na). 실측치 605.9, 628.1.

실시예 44

{3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리미디닐)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리미디닐)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 디클로로메탄(10 mL) 중에 용해된, 1,2-벤젠디설포산 무수물(110 mg, 0.5 mmol, 실시예 20의 g) 단계에서 제조됨)과 N,N-디이소프로필에틸아민(90 mL, 0.5 mmol)의 용액에 2-(1-피페라지닐)피리미딘(82 mg, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반한 후, 옥살릴 클로라이드(40 mL, 0.5 mmol)와 N,N-디메틸포름아미드 2 방울을 첨가하였다. 이 혼합물을 4 시간 동안 더 교반하였다. 혼합물에 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[(3-히드록시-5-메틸)페녹시]프로폭시}구아니딘(180 mg, 0.4 mmol, 실시예 20의 f) 단계에서 제조됨)과 N,N-디이소프로필에틸아민(180 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 디클로로메탄(50 mL)을 더 첨가하고, 10% 시트르산(3×20 mL)과 염수(20 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시킨 후, 잔류물을 Waters Sep-Pak(실리카 5 g, 3:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 포움(185 mg, 64%)으로서 얻었다. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.29 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.81 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.18 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.93 (m, 6H), 3.43 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.49 (s, 18H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리미디닐)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 디클로로메탄(6 mL) 중에 용해된 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리미디닐)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘(170 mg, 0.235 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 트리플루오로아세트산(3 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(50 mL) 중에 용해시키고, 2N K₂CO₃(2×30 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 HCl 메탄올에 의해 HCl 염으로 전환시켜 표제 화합물을 무색 포움(140 mg, 93%)으로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.09 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.0Hz, 2H), 8.16-8.24 (m, 2H), 8.01 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.90 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.69 (br s, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (t, J=4.8Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.99 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.36 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.01(pentet, J=6.3Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₅H₃₁N₇O₇S₂: 이론치 606.2(M+H), 628.2(M+Na). 실측치 606.0, 627.9.

실시예 45

3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(2-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(2-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 2-(2-메틸아미노에틸)피리딘으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 수율 67%로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.17 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.92 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.75 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.11 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.49 (s, 18H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(2-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(2-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 수율 89%로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.14 (br s, 2H), 8.58 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.57 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.71 (br s, 4H), 7.56 (br s, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.97 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.74 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.17 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01(pentet, J=6.2Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₅H₃₁N₅O₇S₂: 이론치 578.2(M+H), 600.2(M+Na). 실측치 578.2, 600.0.

실시예 46

3-[5-메틸-3-(2-(N-프로필-N-(2-(2-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-프로필-N-(2-(2-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 2-[2-(N-프로필아미노)에틸]피리딘으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 수율 53%로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.43 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.22 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.61 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.17 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.92 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.82 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.39 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.15 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (t, J=6.1Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.49 (s, 18H), 0.84 (pentet, J=7.4Hz, 3H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(N-프로필-N-(2-(2-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-프로필-N-(2-(2-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 수율 89%로서 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.08 (br s, 2H), 8.43 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.95 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.68 (br s, 5H), 7.27 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.97 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.71 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.34 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.01 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.54 (m, 2H), 0.77 (t, J=7.4Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₇H₃₅N₅O₇S₂: 이론치 606.2(M+H), 628.2(M+Na). 실측치 606.2, 628.3.

실시예 47

3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(4-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(4-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 4-(N-에틸)아미노메틸피리딘으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 48% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.7Hz, 2H), 8.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.17 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.93 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.32 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (pentet, J=6.1Hz, 2H), 1.49 (s, 18H), 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H).

b) {3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(4-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(4-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 수율 84%로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ8.54 (d, J=4.5Hz, 2H), 8.23 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.01 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.42 (br s, 4H), 7.34 (d, J=5.8Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.97 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.87 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.36 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (pentet, J=6.1Hz, 2H), 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₅H₃₁N₅O₇S₂: 이론치 578.2(M+H), 600.2(M+Na), 616.1(M+K). 실측치 578.1, 599.9, 616.0.

실시예 48

3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, N-메틸-p-아니시딘으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 80% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.57 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.18 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.94 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (pentet, J=6.1Hz, 2H), 1.49 (s, 18H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 수율 92%로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.04 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.66 (br s, 4H), 7.16 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.673 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.97 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (pentet, J=6.3Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₅H₃₀N₄O₈S₂: 이론치 579.2(M+H), 601.1(M+Na), 617.1(M+K). 실측치 579.1, 601.3, 617.2.

실시예 49

3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸피페라진

-1-일설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시}프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, N-에틸피페라진으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식을 제조하여 23% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.20 (t, J=8.2Hz, 2H), 7.80 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 6.57 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.18 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.94 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.40 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.51 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.43 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.49 (s, 18H), 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염: 표제 화합물을,

전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 수율 80%로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.06 (br s, 1H), 10.89 (br s, 1H), 8.29 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.94 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.66 (br s, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.99 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.52 (br s, 2H), 3.33 (br s, 4H), 3.26 (br s, 2H), 3.13 (br s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₃H₃₃N₅O₇S₂: 이론치 556.2(M+H), 578.2(M+Na), 594.1(M+K). 실측치 555.9, 577.9, 593.7.

실시예 50

3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시카르보닐페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시카르보닐페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 메틸 4-메틸아미노벤조에이트로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방법으로 제조하여 80% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.11 (s, 1H), 8.14 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.94 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.86 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.18 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.93 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (pentet, J=6.0Hz, 2H), 1.49 (s, 18H).

b) {3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시카르보닐페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시카르보닐페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 92% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.07 (br s, 1H), 8.17 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.88-7.99 (m, 5H), 7.67 (br s, 4H), 7.43 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (pentet, J=6.2Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₆H₃₀N₄O₉S₂: 이론치 607.2(M+H), 629.1(M+Na). 실측치 606.9, 628.8.

실시예 51

3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(3-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(3-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 3-(3-피리딜메틸아미노)프로피오니트릴로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 66% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.35 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.81 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.29 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.17 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.94 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.65 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.50 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.24(s, 3H), 2.12 (pentet, J=6.3Hz, 2H), 1.49 (s, 18H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(3-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(3-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염

-N-(3-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시} 구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 91% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.09 (s, 1H), 8.70 (m, 2H), 8.27 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.15 (t, J=7.8Hz, 2H), 8.01 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.91 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.75 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.68 (br s, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.99 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.68 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.73(t, J=6.6Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (pentet, J=6.3Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₆H₃₀N₆O₇S₂: 이론치 603.2(M+H), 625.1(M+Na). 실측치 603.0, 624.9.

실시예 52

3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스-(2-시아노에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-N"-{3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스-(2-시아노에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 3,3'-이미노디프로피오니트릴로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 46% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.39 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.17 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.94 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.8Hz, 4H), 2.73 (t, J=6.8Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.49 (s, 18H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스-(2-시아노에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-N"-{3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스-(2-시아노에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 85% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.05 (br s, 1H), 8.25 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.01 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.90 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.66 (br s, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.99 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.71 (t, J=6.8Hz, 4H), 2.84 (t, J=6.8Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (pentet, J=6.2Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₃H₂₈N₆O₇S₂: 이론치 565.2 (M+H), 587.1(M+Na). 실측치 565.2, 587.0.

실시예 53

3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-에톡시카르보닐에틸)-N-벤질아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-에톡시카르보닐에틸)-N-(벤질아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, N-벤질-3-아미노프로피온산 에틸 에스테르로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 74% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.02 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.16 (t, J=8.1Hz, 2H), 7.98 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.91 (m, 6H), 3.53 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.3Hz, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.09 (t, J=7.1Hz, 3H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-에톡시카르보닐에틸)-N-벤질아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-에톡시카르보닐에틸)-N-벤질아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 92% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.10 (br s, 1H), 8.18 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.99 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.69 (br s, 4H), 7.34 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.91 (q, J=7.0Hz, 4H), 3.53 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.38 (t, J=7.3Hz, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (pentet, J=6.2Hz, 2H) 1.09 (t, J=7.1Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₉H₃₆N₄O₉S₂: 이론치: 649.2(M+H), 671.2(M+Na). 실측치: 649.0, 671.0.

실시예 54

3-[5-메틸-3-(2-(4-(피페리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(4-피페리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시}프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 4-피페리디노피페리딘으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 37% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.17 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.94 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.88 (m, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.51-1.96 (m, 10H), 1.49 (s, 18H), 1.25 (m, 2H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(4-(피페리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(4-(피페리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 88% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.10 (br s, 1H), 10.29 (br s, 1H), 8.24 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.03 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.91 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.68 (br s, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.98 (t, J=6.2Hz, 4H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.35 (m, 5H), 2.88 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.02 (pentet, J=6.3Hz, 2H) 1.67-1.79 (m, 6H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₇H₃₉N₅O₇S₂: 이론치 610.2(M+H), 632.2(M+Na), 648.2(M+K). 실측치 610.1, 632.0, 648.1.

실시예 55

{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(4-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(4-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 4-[(2-메틸아미노)에틸]피리딘으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 15% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.1Hz, 2H), 8.24 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.18 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.92 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.65 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.05 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.49 (s, 18H).

b) {3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(4-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(4-피리딜)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 83% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ8.72 (br s, 2H), 8.15 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.65-7.95 (m, 3H), 7.74 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₅H₃₁N₅O₇S₂: 이론치 578.2(M+H), 600.2(M+Na). 실측치 578.0, 599.9.

실시예 56

3-[5-메틸-3-(2-(N-(에톡시카르보닐메틸)-N-(2-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-(에톡시카르보닐메틸)-N-(2-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, N-(피리딜메틸)글리신 에틸 에스테르로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 38% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.05 (s, 1H), 8.47 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.75 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.73 (s, 3H), 4.31 (s, 3H), 4.16 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.02 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.92 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.49 (s, 18H), 1.15 (t, J=7.1Hz, 3H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(N-(에톡시카르보닐메틸)-N-(2-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N-(에톡시

카르보닐메틸)-N-(2-피리딜메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 90% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.39 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.97 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.87 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.67 (br s, 4H), 7.43 (t, J=7.7Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.76 (s, 3H), 4.36 (s, 3H), 3.97 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.5Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (pentet, J=6.4Hz, 2H) 1.06 (t, J=7.1Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₇H₃₃N₅O₉S₂: 이론치 636.2(M+H), 658.2(M+Na). 실측치 636.0, 658.0.

실시예 57

3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스(에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스(에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 디에틸 이미노디아세테이트로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 76% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.18 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 4H), 3.94 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.49 (s, 18H), 1.21 (t, J=7.1Hz, 6H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스(에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스(에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 74% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.65 (br s, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.30 (s, 4H), 4.99 (q, J=7.1Hz, 6H), 3.91 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.10 (t, J=7.1Hz, 6H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₅H₃₄N₄O₁₁S₂: 이론치 631.2(M+H), 653.2(M+Na). 실측치: 630.9, 653.1.

실시예 58

3-[5-메틸-3-(2-(4-(에톡시카르보닐메틸)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(4-(에톡시카르보닐메틸)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 1-(에톡시카르보닐메틸)피페라진으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 74% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.80 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.17 (m, 4H), 3.94 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.47 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.25 (s, 2H), 2.72 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.49 (s, 18H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(4-(에톡시카르보닐메틸)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-{3-[5-메틸-3-(2-(4-(에톡시카르보닐메틸)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 82% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.07 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.94 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.71 (br s, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.18 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.98 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.56 (br s, 6H), 3.20 (br s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (pentet, J=6.2Hz, 2H) 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₅H₃₅N₅O₉S₂: 이론치 614.2(M+H), 636.2(M+Na), 652.2(M+K). 실측치 614.1, 636.0, 652.1.

실시예 59

3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스(카르복시메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘

표제 화합물을, 실시예 57의 b) 단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스(에톡시카르보닐메틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염으로부터 실시예 27과 유사한 방식으로 제조하여 87% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ8.29 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.97 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.63 (br s, 4H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.13 (s, 4H), 3.97 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (pentet, J=6.2Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₁H₂₆N₄O₁₁S₂: 이론치 575.1(M+H), 597.1(M+Na), 613.1(M+K). 실측치 575.1, 597.0, 613.1.

실시예 60

3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-카르복시페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘

표제 화합물을, 실시예 50의 b) 단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시카르보닐페닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염로부터 실시예 27과 유사한 방식으로 제조하여 84% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ8.17 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.97 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.90 (m, 4H), 7.61 (br s, 4H), 7.40 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (pentet, J=6.2Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₅H₂₈N₄O₉S₂: 이론치 593.1(M+H), 615.1(M+Na), 631.1(M+K). 실측치 593.1, 615.0, 630.9.

실시예 61

3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-카르복시에틸)-N-벤질아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘

표제 화합물을, 실시예 53의 b) 단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-에톡시카르보닐에틸)-N-벤질아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염로부터 실시예 27과 유사한 방식으로 제조하여 97% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ8.19 (t, J=7.9z, 2H), 7.99 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.56 (br s, 4H), 7.34 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.97 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.51 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.28 (t, J=7.5Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (pentet, J=6.1Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₇H₃₂N₄O₉S₂: 이론치 621.2(M+H), 643.2(M+Na). 실측치 621.0, 642.9.

실시예 62

{3-[5-메틸-3-(2-(4-카르복시메틸)피페라진-N-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘

표제 화합물을, 실시예 58의 b) 단계에서 제조한 {3-[5-메틸-3-(2-(4-에톡시카르보닐메틸)피페라진-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염으로부터 실시예 27과 유사한 방식으로 제조하여 85% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ11.12 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.08 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.94 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.69 (br s, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.99 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.43 (br s, 6H), 3.25 (br s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (pentet, J=6.2Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₃H₃₁N₅O₉S₂: 이론치 586.2(M+H), 608.1(M+Na). 실측치 586.2, 608.0.

실시예 63

3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리딜)피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) N,N'-비스-(tert-부톡시카르보닐)-3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리딜)피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘: 표제 화합물을, 1-(2-피리딜)피페라진으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 67% 수

율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H, J=7.9, 1.3Hz), 8.16 (m, 2H), 7.81 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.68 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 6.61 (m, 4H), 6.51 (t, 1H, J=2.1Hz), 4.18 (m, 2H), 3.94 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.63 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.49 (s, 18H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리딜)피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-비스-(tert-부톡시카르보닐)-3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리딜)피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘으로부터 실시예 20(크로마토그래피로 정제하지 않음)의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 정량적 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ8.33 (d, 1H, J=6.9Hz), 8.20 (dd, 1H, J=7.8, 1.1Hz), 8.11 (dd, 1H, J=6.0, 1.5Hz), 7.90 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, J=8.9Hz), 6.93 (t, 1H, J=6.6Hz), 6.63 (m, 2H), 6.50 (t, 1H, J=2.1Hz), 4.06 (t, 2H, J=6.0Hz), 4.01 (t, 2H, J=5.9Hz), 3.89 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (pentet, 2H, J=5.9Hz). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₆H₃₂N₆O₇S₂: 이론치 605.2(M+H), 627.2(M+Na). 실측치 605.0, 627.1.

실시예 64

3-[5-메틸-3-(2-(4-페닐피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시] 프로폭 시구아니딘 염산염

a) N,N'-비스-(tert-부톡시카르보닐)-3-[5-메틸-3-(2-(4-페닐피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘: 표제 화합물을, 1-페닐피페라진으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 40% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H, J=7.9, 1.3Hz), 8.19 (dd, 1H, J=7.9, 1.4Hz), 7.81 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.69 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 6.89 (m, 3H), 6.58 (br s, 2H), 6.52 (t, 1H, J=2.1Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.94 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.53 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.49 (s, 18H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(4-페닐피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-비스-(tert-부톡시카르보닐)-3-[5-메틸-3-(2-(4-페닐피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘으로부터 실시예 20(크로마토그래피로 정제하지 않음)의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 정량적 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ8.34 (d, 1H, J=7.3Hz), 8.21 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.94 (m, 1H), 7.83 (t, 1H, J=7.4Hz), 7.74 (d, 2H, J=7.7Hz), 7.50 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.03 (m, 18H), 3.67 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (m, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₇H₃₃N₅O₇S₂: 이론치 604.2 (M+H), 626.2 (M+Na). 실측치 604.2, 626.3.

실시예 65

3-[5-메틸-3-(2-(4-벤질피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시] 프로폭시구아니딘 염산염

a) N,N'-비스-(tert-부톡시카르보닐)-3-[5-메틸-3-(2-(4-벤질피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘: 표제 화합물을, 1-벤질피페라진으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 75% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.17 (dd, 1H, J=6.6, 1.4Hz), 7.78 (td, 1H, J=7.7, 1.5Hz), 7.70 (s, 1H), 7.66 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.28 (m, 5H), 6.57 (m, 2H), 6.51 (t, 1H, J=2.1Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.94 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.52 (br s, 2H), 3.40 (br s, 4H), 2.53 (br s, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.49 (s, 18H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(4-벤질피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-비스-(tert-부톡시카르보닐)-3-[5-메틸-3-(2-(4-벤질피페라지닐설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘으로부터 실시예 20(크로마토그래피로 정제하지 않음)의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 정량적 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ8.26 (d, 1H, J=7.6Hz), 8.16 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.91 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₈H₃₅N₅O₇S₂: 이론치 618.2 (M+H). 실측치: 618.2.

실시예 66

3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시]구아니딘 염산염

a) N,N'-비스-(tert-부톡시카르보닐)-3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시]구아니딘: 표제 화합물을, 1-(2-메톡시페닐)피페라진으로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 79% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ9.09 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H, J=7.9, 1.3Hz), 8.21 (dd, 1H, J=8.0, 1.4Hz), 7.81 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.69 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.90 (m, 3H), 6.59 (m, 2H), 6.53 (t, 1H, J=2.1Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.95 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.83 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 3.13 (br t, 4H, J=4.8Hz), 2.24 (s, 3H), 2.10 (pentet, 2H, J=6.2Hz), 1.49 (s, 18H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시]구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-비스-(tert-부톡시카르보닐)-3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시]구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계(HCl-메탄올로 산성화시키지 않음)와 유사한 방식으로 제조하여 33% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.21 (m, 2H), 7.81 (t, 1H, J=7.5Hz), 7.69 (t, 1H, J=7.5Hz), 7.00 (m, 1H), 6.89 (m, 3H), 6.58 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₈H₃₅N₅O₈S₂: 이론치 634.2 (M+H), 656.2(M+Na). 실측치 634.2, 656.3.

실시예 67

3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(2-푸라닐메틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시]구아니딘

a) N,N'-비스-(tert-부톡시카르보닐)-3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(2-푸라닐메틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시]구아니딘: 표제 화합물을, 3-(푸르푸릴아미노)프로피오니트릴로부터 실시예 20의 h) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 49% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ9.08 (s, 1H), 8.29 (dd, 1H, J=7.9, 1.4Hz), 8.16 (dd, 1H, J=7.8, 1.5Hz), 7.79 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.33 (t, 1H, J=1.3Hz), 6.60 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.52 (t, 1H, J=2.1Hz), 6.32 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.18 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.94 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.65 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (pentet, 2H, J=6.2Hz), 1.49 (s, 18H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(2-푸라닐메틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시]구아니딘: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-비스-(tert-부톡시카르보닐)-3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(2-푸라닐메틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시]구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계(HCl-메탄올로 산성화시키지 않음)와 유사한 방식으로 제조하여 42% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ8.23 (dd, 1H, J=7.9, 1.3Hz), 8.14 (dd, 1H, J=7.9, 1.4Hz), 7.76 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.67 (td, 1H, J=7.7, 1.3Hz), 7.29 (t, 1H, J=1.3Hz), 6.56 (m, 2H), 6.51 (m, 1H), 6.28 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.62 (t, 2H, J=7.1Hz), 2.53 (t, 2H, J=7.1Hz), 2.20 (s, 3H), 2.00 (pentet, 2H, J=6.1Hz). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₅H₂₉N₅O₈S₂: 이론치 592.2 (M+H), 614.1 (M+Na). 실측치 592.2, 614.4.

실시예 68

3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸피페리디닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시]구아니딘 염산염

a) N-3-[(3-히드록시-5-메틸)페녹시]프로폭시프탈이미드: 테트라히드로푸란(100 mL)과 에탄올(100 mL) 중에 혼합된, N-3-[(3-벤질옥시-5-메틸)페녹시]프로폭시프탈이미드(9.19 g, 22.0 mmol, 실시예 20의 c) 단계에서 제조됨)와 탄소상의 10% 팔라듐(516 mg)의 혼합물을 실온에서 수소(밸룬) 하에 3 시간 동안 교반하였다. 이 촉매를 셀라이트에 여과하여 제거하고, 그 여과액을 농축한 다음, 잔류 고체를 차가운 메탄올로 분쇄하고, 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체(5.72 g, 79%)로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃/CO₃OD) δ7.83 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 6.26 (m, 3H), 4.40 (t, 2H, J=6.3Hz), 4.17 (t, 2H, J=6.2Hz), 2.23 (m, 5H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-클로로설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시프탈이미드: 무수 디클로로메탄(100mL) 중에 혼합된, 1,2-벤젠디설포산 무수물(1.74 g, 7.91 mmol, 실시예 20의 g) 단계에서 제조됨), N-3-[(3-히드록시-5-메틸)페녹시]프로폭시프탈이미드(2.59 g, 7.92 mmol, 전단계에서 제조됨) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.40 mL, 8.05 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소(백룬) 하에 18 시간 동안 교반하였다. 옥살릴 클로라이드(1.40 mL, 16.0 mmol)와 N,N-디메틸포름아미드 (0.02 mL)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 4 시간 동안 더 교반하였다. 이 용액을 농축하고, 그 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(3.31 g, 74%)로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, MHz, CDCl₃) δ8.48 (dd, 1H, J=7.6, 1.7Hz), 8.25 (dd, 1H, J=7.5, 1.8Hz), 7.90 (m, 4H), 7.77 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.53 (t, 1H, J=2.2Hz), 4.37 (t, 2H, J=6.1Hz), 4.13 (t, 2H, J=6.1Hz), 2.27 (s, 3H), 2.19 (pentet, 2H, J=6.1Hz). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₇H₃₃N₅O₇S₂: 이론치 588.0 (M+Na) . 실측치: 588.2.

c) 3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드: 무수 CH₂Cl₂(10 mL) 중에 용해된, 3-[5-메틸-3-(2-클로로설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시프탈이미드(181 mg, 0.32 mmol, 전단계에서 제조됨), 1-메틸피페라진(34 mg, 0.34 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.06 mL, 0.35 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소(백룬) 하에 4시간 동안 교반하였다. 이 용액을 농축하고, 그 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 2.5% 내지 5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(161 mg, 80%)로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.24 (dd, 1H, J=7.9, 1.3Hz), 8.19 (dd, 1H, J=7.9, 1.4Hz), 7.84 (m, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.68 (td, 1H, J=7.7, 1.3Hz), 6.62 (br s, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.51 (t, 1H, J=2.2Hz), 4.36 (t, 2H, J=6.2Hz), 4.10 (t, 2H, J=6.1Hz), 3.40 (m, 4H), 2.47(br t, 4H, J=4.9Hz), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (pentet, 2H, J=6.1Hz).

d) 3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시아민: 테트라히드로푸란 (5 mL)과 에탄올(5 mL) 중에 혼합된, 3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드(156 mg, 0.25 mmol, 전단계에서 제조됨)와 40% 수성 메틸아민(1.50 mL, 21 mmol)의 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이 용액을 농축하고, 그 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 10% 메탄올)로 정제하여 슬러리를 생성시킨 다음, 그 슬러리를 디에틸 에테르 중에 2회 용해시키고, 여과한 후 농축하여 표제 화합물을 투명한 오일(113 mg, 91%)로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ8.22 (dd, 1H, J=7.9, 1.3Hz), 8.18 (dd, 1H, J=7.9, 1.4Hz), 7.83 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.70 (td, 1H, J=1.3Hz), 6.60 (br s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.53 (t, 1H, J=2.1Hz), 3.93 (t, 2H, J=6.3Hz), 3.80 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.41 (m, 5H), 2.50 (br t, 4H, J=4.9Hz), 2.30(s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (pentet, 2H, J=6.2Hz).

e) 3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 무수 N,N-디메틸포름아미드(10mL) 중에 혼합된, 3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸피페라지닐설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시아민(113 mg, 0.23 mmol, 전단계에서 제조됨)과 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(62 mg, 0.42 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소(백룬) 하에 18 시간 동안 교반하였다. 이 용액을 가열하면서 고진공 하에 농축하고, 그 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 10% 내지 20% 메탄올)로 정제한 후, 디클로로메탄 중에 용해시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 백색 고체(105 mg, 80%)로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.20 (m, 2H), 7.83 (td, 1H, J=7.7, 1.3Hz), 7.70 (td, 1H, J=7.7, 1.2Hz), 6.59 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 6.28 (m, 3H), 4.04 (t, 2H, J=5.8Hz), 3.96 (t, 2H, J=5.8Hz), 3.43 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.00(m, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₂H₃₁N₅O₇S₂: 이론치 542.2 (M+H). 564.2 (M+Na). 실측치 542.3, 564.3.

실시예 69

{3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(1-벤질-3-피롤리디닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염

a) N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-에틸-N-(1-벤질-3-피롤리디닐)아미노설포닐)페닐설포닐옥시]페녹시]프로폭시}프탈이미드: 표제 화합물을, 1-벤질-3-(에틸아미노)피롤리딘으로부터 실시예 68의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 98%

수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.36 (br s, 1H), 8.13 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.75-7.86 (m, 5H), 7.68 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.34-7.57 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.36 (t, J=6.1Hz, 2H), 4.10 (m, 4H), 3.50-4.16 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (pentet, J=6.1Hz, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H).

b) N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-에틸-N-(1-벤질-3-피롤리디닐)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-에틸-N-(1-벤질-3-피롤리디닐)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}프탈이미드로부터 실시예 68의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 83% 수율로서 얻었다.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.26 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.26 (m, 5H), 6.57 (s, 3H), 5.37 (br s, 2H), 4.56 (br s, 1H), 3.91 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.96 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.62 (br s, 2H), 1.22(t, J=7.1Hz, 3H).

c) N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-에틸-N-(1-벤질-3-피롤리디닐)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-에틸-N-(1-벤질-3-피롤리디닐)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}아민로부터 실시예 1의 f) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 83% 수율로서 얻었다.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.15 (br s, 2H), 8.18 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.00 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.68 (br s, 4H), 7.38 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.97 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.75-3.20 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.01 (pnetet, J=6.2Hz, 2H), 1.10 (t, J=6.9Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₃₀H₃₉N₅O₇S₂: 이론치 646.2 (M+H). 실측치 646.0.

실시예 70

3-[5-메틸-3-(2-(N-벤질-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설폰

닐)페닐설폰닐옥시]페녹시] 프로폭시구아니딘 2염산염

a) N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-벤질-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}프탈이미드: 표제 화합물을, N'-벤질-N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 실시예 68의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 100% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.26 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.67 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.32 (m, 5H), 6.62 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.35 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.10 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.65 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.55 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (pentet, J=6.2Hz, 2H).

b) N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-벤질-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-벤질-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}프탈이미드로부터 실시예 68의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 95% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.36 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.63 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.37 (br s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.92 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.38 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.26 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.99 (pentet, J=6.2Hz, 2H).

c) 3-[5-메틸-3-(2-(N-벤질-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-벤질-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}아민으로부터 실시예 1의 f) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 76% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.98 (br s, 2H), 8.18 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.96 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.69 (br s, 4H), 7.34 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.69 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.51 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (pentet, J=6.3Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₈H₃₇N₅O₇S₂: 이론치 620.2 (M+H), 642.2 (M+Na). 실측치 620.2, 642.1.

실시예 71

{3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(1-메틸-4-피페리디닐)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염

a) N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-메틸-N-(1-메틸-4-피페리디닐)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}프탈이미드: 표제 화합물을, 1-메틸-4-(메틸아미노)피페리딘으로부터 실시예 68의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 96% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.33 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 7.69 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.36 (t, J=6.1Hz, 2H), 4.10 (t, J=6.1Hz, 2H), 4.39 (m, 2H), 2.92 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (pentet, J=6.1Hz, 2H), 1.99 (m, 2H).

b) N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-메틸-N-(1-메틸-4-피페리디닐)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-메틸-N-(1-메틸-4-피페리디닐)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}프탈이미드로부터 실시예 68의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 88% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.30 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.78 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.36 (br s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.79 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.99 (pentet, J=6.1Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

c) N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-메틸-N-(1-메틸-4-피페리디닐)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-메틸-N-(1-메틸-4-피페리디닐)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}아민으로부터 실시예 1의 f) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 76% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.25 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.02 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.37 (br s, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.97 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.87 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.72 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (pentet, J=6.3Hz, 4H), 1.60 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₄H₃₅N₅O₇S₂: 이론치 570.2 (M+ H), 592.2 (M+ Na). 실측치: 570.1, 592.1.

실시예 72

3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(3-피리딜메틸)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염

a) N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-메틸-N-(3-피리딜메틸)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}프탈이미드: 표제 화합물을, 3-(메틸아미노메틸)피리딘으로부터 실시예 68의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 88% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.56 (m, 2H), 8.35 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.69-7.86 (m, 7H), 7.32 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.36 (t, J=6.1Hz, 2H), 4.11 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (pentet, J=6.1Hz, 2H).

b) 3-[5-메틸-3-[(2-(N-메틸-N-(3-피리딜메틸)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-메틸-3-[(2-(N-메틸-N-(3-피리딜메틸)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}프탈이미드로부터 실시예 68의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 90% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.56 (m, 2H), 8.34 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.81 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.70 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.93 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (pentet, J=6.2Hz, 2H).

c) 3-[5-메틸-3-[(2-(N-메틸-N-(3-피리딜메틸)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시}구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-[(2-(N-메틸-N-(3-피리딜메틸)아미노설폰닐)페닐설폰닐옥시]페녹시]프로폭시아민으로부터 실시예 1의 f) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 76% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz,

DMSO-d₆) 88.78 (t, J=5.2Hz, 2H), 8.23 (m, 3H), 8.06 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.94 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.71 (br s, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.72 (s, 2H) 3.99 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (pentet, J=6.4Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₄H₂₉N₅O₇S₂: 이론치 564.2 (M+H), 586.1 (M+Na). 실측치 564.1, 586.2.

실시예 73

3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염

a) 3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시 프탈이미드: 표제 화합물을, N,N-디메틸-N'-에틸에틸렌디아민으로부터 실시예 68의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여

100% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 88.27 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.75-7.86 (m, 5H), 7.69 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.36 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.10 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.45 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (pentet, J=6.1Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.1Hz, 3H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시 프탈이미드로부터 실시예 68의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 97% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 88.32 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.39 (br s, 2H), 3.92 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.46 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.99 (pentet, J=6.2Hz, 2H), 1.16 (t, J=7.1Hz, 3H).

c) 3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시아민으로부터 실시예 1의 f) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 52% 수율로서 얻었다.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) 88.19 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.03 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.90 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.69 (br s, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.98 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.78 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.44 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.30 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (pentet, J=6.3Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.1Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₃H₃₅N₅O₇S₂: 이론치 558.2(M+H), 580.2(M+Na). 실측치 558.3, 580.3.

실시예 74

3-[5-메틸-3-(2-(2-(4-모르폴리닐)에틸아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염

a) 3-[5-메틸-3-(2-(2-(4-모르폴리닐)에틸아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드: 표제 화합물을, 4-(2-아미노에틸)모르폴린으로부터 실시예 68의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 96% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 88.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.75-7.86 (m, 5H), 7.70 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.36 (t, J=6.1Hz, 2H), 4.11 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.89 (m, 6H), 3.48 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (pentet, J=6.1Hz, 2H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(2-(4-모르폴리닐)에틸아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(2-(4-모르폴리닐)에틸아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드로부터 실시예 68의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 96% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 88.36 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.81 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.90 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.79 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.67 (br s, 4H), 3.14 (br s, 2H), 2.36 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (pentet, J=6.2Hz, 2H).

c) 3-[5-메틸-3-(2-(2-(4-모르폴리닐)에틸아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(2-(4-모르폴리닐)에틸아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시아민으로부터 실시예 1의 f) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 60% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.28 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.11 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.05 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.90 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.72 (br s, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.98 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.25 (br s, 4H), 3.17 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (pentet, J=6.3Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₃H₃₃N₅O₈S₂: 이론치 572.2(M+H), 594.2(M+Na). 실측치 572.3, 594.4.

실시예 75

3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염

a) 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드: 표제 화합물을, N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민으로부터 실시예 68의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 98% 수율로서 얻고, 이것을 특성화하지 않고 사용하였다.

b) 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드로부터 실시예 68의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 66% 수율로서 얻고, 이것을 특성화하지 않고 사용하였다.

c) 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 2염산염: N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중에 혼합된, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시아민(94 mg, 0.19 mmol)과 1H-피라졸-1-카르복사미딘 염산염(57 mg, 0.39 mmol)의 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반한 후 진공 하에 농축하였다. 그 잔류물을 아세트니트릴 중에 용해시키고, 여과한 다음, 그 여과액을 오일 형태로 농축하였다. 이것을 희석된 HCl(pH 3) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르로 세척한 후, NaHCO₃ 수용액으로 염기성으로 만들고, CH₂Cl₂로 추출하였다. CH₂Cl₂ 층을 pH 7 완충제와 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 여과하였다. 그 여과액을 HCl-메탄올로 산성화시키고, 농축하여 표제 화합물을 백색 고체(100 mg, 92%)로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 8.20 (m, 2H), 7.93 (d, J=7.7Hz, 1.4H), 7.78 (td, 1H, J=7.7, 1.2Hz), 6.62 (m, 2H), 6.51 (t, 1H, J=2.2Hz), 4.05 (t, 2H, J=6.1Hz), 3.99 (t, 2H, J=6.0Hz), 3.87 (t, 2H, J=6.9Hz), 3.44 (t, 2H, J=6.9Hz), 3.04 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₂H₃₃N₅O₇S₂: 이론치 544.2 (M+H). 실측치 544.0.

실시예 76

3-[5-메틸-3-(2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘

a) 3-[5-메틸-3-(2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드: 표제 화합물을, 4-(1-피롤리디닐)피페리딘으로부터 실시예 68의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 99% 수율로서 얻고, 이것을 특성화하지 않고 사용하였다.

b) 3-[5-메틸-3-(2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드로부터 실시예 68의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 66% 수율로서 얻고, 이것을 특성화하지 않고 사용하였다.

c) 3-[5-메틸-3-(2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시아민으로부터 실시예 75의 c) 단계(HCl-MeOH로 산성화시키지 않음)와 유사한 방식으로 제조하여 76% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 8.25 (dd, 1H, J=7.9, 1.3Hz), 8.17 (dd, 1H, J=7.9, 1.4Hz), 7.78 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz),

7.66 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 6.59 (m, 2H), 6.54 (t, 1H, J=2.2Hz), 3.92 (m, 6H), 2.93 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (m, 5H), 1.79 (m, 4H), 1.65 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₆H₃₇N₅O₇S₂: 이론치 596.2(M+H). 실측치: 595.9.

실시예 77

3-[5-메틸-3-(2-(4-에톡시카르보닐-1-피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 3-[5-메틸-3-(2-(4-에톡시카르보닐-1-피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드: 표제 화합물을, 에틸 N-피페라진카르복실레이트로부터 실시예 68의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 97% 수율로서 얻었다.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.29 (dd, 1H, J=7.9, 1.4Hz), 8.18 (dd, 1H, J=7.8, 1.4Hz), 7.81 (m, 5H), 7.70 (td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 6.63 (m, 1H) 6.58 (m, 1H), 6.49 (t, 1H, J=2.2Hz), 4.12 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.36 (br s, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (pentet, 2H, J=6.1Hz), 1.24 (t, 3H, J=7.1Hz).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(4-에톡시카르보닐-1-피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시아민: 표제 화합물을, 전 단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(4-에톡시카르보닐-1-피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드로부터 실시예 68의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 정량적 수율로서 얻고, 이것을 특성화하지 않고 사용하였다.

c) 3-[5-메틸-3-(2-(4-에톡시카르보닐-1-피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전 단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(4-에톡시카르보닐-1-피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시아민으로부터 실시예 75의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 78% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, 1H, J=7.6Hz), 8.18 (dd, 1H, J=7.6Hz), 7.84 (t, 1H, J=7.5Hz), 7.73 (t, 1H, J=7.5Hz) 6.58 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.11 (q, 2H, J=7.1Hz), 4.07 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, J=7.1Hz). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₄H₃₃N₅O₉S₂: 이론치 600.2 (M+H), 622.6 (M+Na). 실측치 600.3, 622.2.

실시예 78

3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(3-(N,N-디메틸아미노)프로필)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘

a) 3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-N-(3-(N,N-디메틸아미노)프로필)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드: 표제 화합물을, N,N,N'-트리메틸-1,3-프로판디아민으로부터 실시예 68의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 97% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.23(dd, 1H, J=7.9, 1.3Hz), 8.16(dd, 1H, J=7.9, 1.4Hz), 7.81(m, 5H), 7.66(td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 6.61(m, 2H), 6.53(t, 1H, J=2.1Hz), 4.36(t, 2H, J=6.2Hz), 4.10(t, 2H, J=6.1Hz), 3.39(t, 2H, J=7.3Hz), 2.95(s, 3H), 2.32(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.21(s, 6H), 2.16(m, 2H), 1.80(m, 2H).

b) 3-[5-메틸-2-(2-N-메틸-N-(3-(N,N-디메틸아미노)프로필)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시아민: 표제 화합물을, 전 단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-N-(3-(N,N-디메틸아미노)프로필)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드로부터 실시예 68의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 정량적 수율로서 얻고, 이것을 특성화하지 않고 사용하였다.

c) 3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-N-(3-(N,N-디메틸아미노)프로필)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘: 표제 화합물을, 3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-N-(3-(N,N-디메틸아미노)프로필)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시아민으로부터 실시예 75의 c) 단계(HCl-메탄올로 산성화시키지 않음)와 유사한 방식으로 제조하여 78% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8.18(dd, 1H, J=5.2, 1.4Hz), 8.15(dd, 1H, J=5.2, 1.4Hz), 7.83(td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 7.70(td, 1H, J=7.7, 1.4Hz), 6.60(m, 1H), 6.57(m, 1H), 6.52(t, 1H, J=2.2Hz), 3.95(t, 2H, J=6.3Hz), 3.92(t, 2H, J=6.1Hz), 3.37(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.38(m, 2H), 2.27(s, 6H), 2.24(s, 3H), 2.03(pentet, 2H, J=6.2Hz), 1.81(pentet, 2H, J=7.4Hz). 질량 스펙트럼 (MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₂₃H₃₅N₅O₇S₂: 이론치 558.2(M+H), 실측치 558.0.

실시예 79

3-[5-메틸-3-(2-(4-피리딜메틸아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘

a) 3-[5-메틸-3-(2-(4-피리딜메틸아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드: 표제 화합물을, 4-(아미노메틸)피리딘으로부터 실시예 68의 c) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 97% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46(dd, 2H, $J=4.5, 1.6\text{Hz}$), 8.23(dd, 1H, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$), 8.04(dd, 1H, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$), 7.84(m, 2H), 7.75(m, 3H), 7.65(td, 1H, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$), 7.16(dd, 2H, $J=4.5, 1.5\text{Hz}$), 6.64(br s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.59(br s, 1H), 6.54(t, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 4.36(t, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 4.22(d, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), 4.10(t, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 2.24(s, 3H), 2.17(pentet, 2H, $J=6.1\text{Hz}$).

b) 3-[5-메틸-3-(2-(4-피리딜메틸아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(4-피리딜메틸아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시프탈이미드로부터 실시예 68의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 정량적인 수율로서 얻고, 이것을 특성하지 않고 사용하였다.

c) 3-[5-메틸-3-(2-(4-피리딜메틸아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-(2-(4-피리딜메틸아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시아민으로부터 실시예 75의 c) 단계(HCl-메탄올로 산성화시키지 않음)와 유사한 방식으로 제조하여, 78% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46(dd, 1H, $J=4.5, 1.6\text{Hz}$), 8.21(dd, 1H, $J=7.8, 1.4\text{Hz}$), 8.03(dd, 1H, $J=7.7, 1.4\text{Hz}$), 7.73(td, 1H, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$), 7.64(td, 1H, $J=7.7, 1.4\text{Hz}$), 7.15(m, 2H), 6.60(br s, 1H), 6.58(br s, 1H), 6.54(t, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 3.95(m, 4H), 2.23(s, 3H), 2.02(m, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$: 이론치 550.1(M+H), 572.1(M+Na). 실측치 550.2, 572.1.

실시예 80

N-메틸-N-{3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘 염산염

a) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-N"-{3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 표제 화합물을, 2-메틸설포닐벤젠설포닐 클로라이드로부터 실시예 19의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 70% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.08(s, 1H), 8.45(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.10(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.88(t, 1H, $J=7.7, 1\text{H}$), 7.74(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.70(s, 1H), 6.59(s, 2H), 6.54(s, 1H), 4.18(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.94(t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.45(s, 3H), 2.10(pentet, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 1.49(s, 18H).

b) N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-N"-메틸-N"-{3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘: 테트라히드로푸란(5 mL) 중에 용해된, N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-N"-{3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘(220 mg, 0.334 mmol, 전단계에서 제조됨), 트리페닐포스핀(105 mg, 0.4 mmol) 및 무수 메탄올(1.3 mg, 17 mL, 0.4 mmol)의 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트(70 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시킨 후, 잔류물을 Waters Sep Pak (10 g 실리카, 디클로로메탄에서 디클로로메탄 중의 2% 에틸 아세테이트에 이르는 구배)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(100 mg, 45%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.13(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.88(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.75(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.30(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.58(s, 1H), 4.17(t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.94(t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.45(s, 3H), 3.09(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.10(pentet, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 1.48(s, 9H), 1.44(s, 9H).

c) N-메틸-N-{3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)벤질설포닐옥시)페녹시]프로필}프로폭시}구아니딘 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N,N'-(비스-tert-부틸옥시카르보닐)-N"-메틸-N"-{3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘으로부터 실시예 20의 i) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 89% 수율로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0(s, 1H), 8.37(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.13(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.11(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.96(t,

J=7.7Hz, 1H), 7.53(br s, 3H), 6.75(s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.50(s, 1H), 3.98(t, J=6.2Hz, 2H), 3.87(t, J=6.2Hz, 2H), 3.47(s, 3H), 2.72(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.00(pentet, J=6.3Hz, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₉H₂₅N₃O₇S₂: 이론치 472.1(M+H), 494.1(M+Na). 실측치 472.1, 494.0.

실시예 81

3-[3-메틸-5-(N-메틸-2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염

a) 2-브로모-2-메틸프로판아미드: 0℃에서 경질 페트롤륨 에테르(250 mL) 중에 강력하게 교반된 2-브로모-2-메틸프로판오일 브로마이드(11 mL)의 용액에 암모니아 수용액(50 mL)을 적가하였다. 30 분 동안 교반을 더 계속하고, 형성된 침전물을 수집한 다음, 물(2×50 mL)로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체(14.1 g, 96%)로서 얻고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하기 위하여 더 이상 정제하지 않았다.

b) (3-벤질옥시-5-메틸)페녹시-2-메틸프로판아미드: 실시예 20의 a) 단계에서 제조한 3-벤질옥시-5-메틸페놀(2.14 g, 10 mmol)을 수소화나트륨(265 mg, 11 mmol)과 함께 무수 1,4-디옥산(50 mL) 중에 1 시간 동안 교반하였다. 전단계 a)에서 제조한 2-브로모-2-메틸프로판아미드(1.66 g, 10 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 80℃로 6 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 침전된 염화나트륨을 여과하여 제거하고, 여과액을 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 7% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체(2.50 g, 83%)로서 얻었다.

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.40(m, 5H), 6.61(br s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.38(s, 2H), 5.69(br s, 1H), 5.29(s, 2H), 2.28(s, 3H), 1.97(s, 3H), 1.52(s, 3H).

c) N-1-(3-벤질옥시-5-메틸페닐)-2-히드록시-2-메틸프로판아미드: 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미딘논(DMPU)(2 mL)과 N,N-디메틸폼아미드(18 mL) 중에 용해된 2-(3-벤질옥시-5-메틸)페녹시-2-메틸프로판아미드(1.50 g, 5.0 mmol)의 용액에 수소화나트륨(360 mg, 15 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 100℃로 3 시간 동안 가열하였다. 용액을 물(200 mL) 내로 붓고, 에틸 아세테이트(3×100 mL)로 추출하였다. 유기 상을 물(3×100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 5% 에틸 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(870 mg, 58%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 7.42(m, 5H), 7.28(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.59(s, 1H), 5.05(s, 2H), 2.30(s, 3H), 2.18(s, 1H), 1.58(s, 3H), 1.56(s, 3H).

d) 벤질옥시-5-메틸아닐린: 전단계에서 제조한 N-1-(3-벤질옥시-5-메틸페닐)-2-히드록시-2-메틸프로판아미드(600 mg, 2.0 mmol)를 10N NaOH(25 mL) 및 에탄올(10 mL)과 혼합하고, 이 혼합물을 가열하여 2 일 동안 환류시켰다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(60 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(3×60 mL)로 추출하였다. 디클로로메탄 용액을 염수(2×50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(265 mg, 61%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.37(m, 5H), 6.24(s, 1H), 6.14(s, 2H), 5.00(s, 2H), 3.59(br s, 2H), 2.23(s, 3H).

e) 3-벤질-5-메틸-1-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)벤젠: 2-메틸설포닐벤젠설포닐 클로라이드(765 mg, 3.0 mmol)를, 디클로로메탄(20 mL) 중에 용해된 3-벤질옥시-5-메틸아닐린(640 mg, 3.0 mmol, 전단계에서 제조됨)과 N-메틸모르폴린(0.7 mL)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 디클로로메탄(100 mL)을 더 첨가한 후, 디클로로메탄 용액을 NaHCO₃ 포화 수용액(2×50 mL), 10% HCl(2×50 mL), 염수(2×50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(3:1 디클로로메탄:헥산)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(700 mg, 83%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.28(d, J=7.8Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.90(d, J=7.8Hz, 1H), 7.72(t, J=7.6Hz, 1H), 7.61(t, J=7.6Hz, 1H), 7.38(m, 5H), 6.69(s, 1H), 6.65(s, 1H), 6.48(s, 1H), 4.98(s, 2H), 3.48(s, 3H), 2.18(s, 3H).

f) N-메틸-3-벤질옥시-5-메틸-1-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)벤젠: 3-벤질옥시-5-메틸-1-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)벤젠(1.1 g, 2.5 mmol, 전단계에서 제조됨), 요오도메탄(710 mg, 5.0 mmol) 및 Cs₂CO₃(1.65 g, 5.0 mmol)를 아세트니트릴(20 mL) 중에 혼합하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃ 포화 수용

액(2×50 mL), 염수(2×50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물을 황색 검(1.08 g, 98%)으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.37(d, J=7.7Hz, 1H), 7.68(d, J=8.1Hz, 2H), 7.68(t, J=8.1Hz, 2H), 7.51(t, J=8.2Hz, 1H), 7.37(m, 5H), 6.69(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.58(s, 1H), 4.93(s, 2H), 3.45(s, 3H), 3.40(s, 3H), 2.22(s, 3H).

g) 3-메틸-5-(N-메틸-2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)페놀: N-메틸-3-벤질옥시-5-메틸-1-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)벤젠(1.07 mg, 2.4 mmol)을 에탄올(20 mL) 중의 탄소상의 10% 팔라듐(110 mg)과 혼합하고, 이 혼합물을 수소(밸룬) 하에 2 시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트에 여과하여 제거하였다. 여과액을 진공 중에 증발시켜 표제 화합물을 담황색 오일(68 mg, 80%)로서 얻고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하기 위해 더 이상 정제하지 않았다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.38(d, J=7.8Hz, 1H), 7.75(d, J=7.8Hz, 1H), 7.72(t, J=7.7Hz, 1H), 7.57(t, J=7.7Hz, 1H), 6.55(s, 2H), 6.51(s, 1H), 5.16(s, 1H), 3.46(s, 3H), 3.39(s, 3H), 2.20(s, 3H).

h) 3-{5-메틸-3-[N-메틸-2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노]페녹시}프로판올: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-메틸-5-(N-메틸-2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)페놀로부터 실시예 20의 b) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 91% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.39(d, J=7.8Hz, 1H), 7.72(t, J=7.7Hz, 2H), 7.57(t, J=7.7Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 6.56(s, 2H), 3.99(t, J=6.0Hz, 2H), 3.81(t, J=6.0Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 3.40(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.97(pentet, J=6.0Hz, 2H).

i) N-{3-[5-메틸-3-N'-메틸-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)페녹시]프로폭시}프탈이미드: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-{5-메틸-3-[N-메틸-2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노]페녹시}프로판올로부터 실시예 1의 d) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 86% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.39(d, J=7.9Hz, 1H), 7.85(m, 2H), 7.77(m, 3H), 7.72(t, J=7.7Hz, 2H), 7.57(t, J=7.7Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 6.56(s, 2H), 3.99(t, J=6.0Hz, 2H), 3.81(t, J=6.0Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 3.40(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.97(pentet, J=6.0Hz, 2H).

j) 3-[5-메틸-3-N-메틸-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)페녹시]프로폭시아민: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 N-{3-[5-메틸-3-N-메틸-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)페녹시]프로폭시}프탈이미드로부터 실시예 1의 e) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 89% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.39(d, J=7.9Hz, 1H), 7.71(t, J=7.9Hz, 2H), 7.56(t, J=7.8Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 6.56(s, 1H), 6.53(s, 1H), 5.39(br s, 2H), 3.91(t, J=6.3Hz, 2H), 3.79(t, J=6.1Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 3.40(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.97(pentet, J=6.2Hz, 2H).

k) 3-[3-메틸-5-(N-메틸-2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)페녹시]프로폭시아닌 염산염: 표제 화합물을, 전단계에서 제조한 3-[5-메틸-3-N-메틸-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)페녹시]프로폭시아민으로부터 실시예 1의 f) 단계와 유사한 방식으로 제조하여 85% 수율로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29(d, J=7.8Hz, 1H), 7.95(t, J=7.7Hz, 1H), 7.78(t, J=7.7Hz, 2H), 7.82(t, J=7.8Hz, 1H), 7.71(br s, 4H), 6.71(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.59(s, 1H), 3.98(t, J=6.3Hz, 2H), 3.91(t, J=6.3Hz, 2H), 3.42(s, 3H), 3.32(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.02(pentet, J=6.2Hz, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₉H₂₆N₄O₆S₂: 이론치 471.1(M+ H), 493.1(M+ Na), 실측치 471.1, 492.9.

실시예 82

3-[3-(2-클로로페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로필아미노구아니딘 2아세트산염

a) 3-[3-(2-클로로페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로피온알데히드: 삼산화황 피리딘 복합체(847 mg, 5.36 mmol)를, 디클로로메탄(10 mL) 중에 용해된, 3-[3-(2-클로로페닐설포닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올(619 mg, 1.74 mmol, 실시예 1의 c) 단계에서 제조됨), N,N-디이소프로필에틸아민(1,411 μl, 3.23 mmol) 및 디메틸설포사이드(230 μl, 3.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 10% 시트르산(20 mL)으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(3×30 mL)로 추출하고, MgSO₄로 건조시킨 다음, 플래쉬 크로마토그래피(디에틸 에

테르/페트롤륨 에테르(2:1 내지 4:1))로 정제하여 표제 화합물(289 mg, 47% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.83(t, 1H, $J=1.4\text{Hz}$), 7.97(dd, 1H), 7.56-7.65(m, 2H), 7.35-7.42(m, 1H), 6.60(br s, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.49(br s, 1H), 4.19(t, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 2.86(dt, 2H, $J=6, 1.4\text{Hz}$) 및 2.25(s, 1H).

b) 2-[2-[3-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시미드아미드 염산염: 에탄올(3 mL) 중에 용해된, 3-[3-(2-클로로페닐설폰닐)-5-메틸페녹시옥시]프로피온알데히드(289 mg, 0.82 mmol, 전단계에서 제조됨), 아미노구아니딘 질산염(223 mg, 1.62 mmol) 및 4N HCl/디옥산(200 μl , 0.80 mmol)의 용액을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물 10 mL로 처리하고, 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N 수산화나트륨 1.2 mL로 처리한 후, 디클로로메탄(3×20 mL) 내로 추출하였다. 유기 상을 물(3×20 mL)로 세척하고, K_2CO_3 로 건조시킨 다음, 농축하여 유리 염기로서 미정제 생성물(321 mg)을 얻었다. 잔류물을 디클로로메탄(1 mL) 중에 용해시키고, 4N HCl/디옥산 용액(800 μl , 3.2 mmol)으로 처리하였다. 용매를 제거하고, 생성물을 디클로로메탄/에테르/헥산의 혼합물로부터 분쇄하여 표제 화합물(190 mg)을 무색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58(br s, 1H), 7.95 (dd, 1H, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$), 7.90-7.80(m, 2H), 7.52-7.61(m, 6H), 6.77(s, 1H), 6.49(s, 1H), 6.46(br t, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 4.14(t, 2H), 2.67(q, 2H) 및 2.21(s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 이론치 411.1(M+H), 실측치 411.1.

c) [3-[3-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로필아미노]구아니딘 2아세트산염: 테트라히드로푸란(2 mL) 중에 용해된 2-[2-[3-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시미드아미드 염산염 (300 mg, 전단계에서 제조됨)의 용액에 테트라히드로푸란 중의 2N 붕소수소화나트륨(3 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새 동안 교반하고, 2N 수산화나트륨으로 급냉시킨 다음, 디클로로메탄 내로 추출하였다. 유기 상을 K_2CO_3 로 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 빙초산 1 mL로 처리하였다. 용액을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을, 2-[2-[3-(2-클로로페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시미드아미드 염산염(300 mg)을 사용하여 또다른 반응으로부터 얻은 미정제 생성물과 함께 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올/아세트산(85:9.5:1.5 내지 78:19:3)의 용출액을 사용함)로 정제하여 표제 생성물(228 mg)을 검으로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92(dd, 1H), 7.67-7.77(m, 2H), 7.44-7.51(ddd, 1H), 6.66-6.68(m, 1H), 6.47-6.48(m, 2H), 3.97 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 2.94(t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 2.21(s, 3H), 1.91(pentet, 2H), 1.91(s, 6H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 이론치 413.1(M+H), 실측치 413.1.

실시에 83

3-[5-메틸-3-(2-트리플루오로메틸페닐설폰닐옥시)페녹시]프로필아미노구아니딘 염산염

a) 5-메틸-3-(2-트리플루오로메틸페닐설폰닐옥시)페놀: 오르시놀 1수화물(2.84 g, 20.0 mmol)과 2-트리플루오로메틸벤젠설폰닐 클로라이드(4.90 g, 20.0 mmol)를 NaHCO_3 포화 수용액(70 mL) 및 디에틸 에테르(70 mL) 중에 혼합하였다. 이 2상 혼합물을 실온에서 밤새 동안 강력하게 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 급냉시키고, 에틸 아세테이트 (3×80 mL) 내로 추출하였다. 유기 상을 염수(2×50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 진공 중에 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄에서 디클로로메탄 중의 2% 에틸 아세테이트에 이르는 구배)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(3.65 g, 55%)로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.98(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.80(t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.69(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.55(s, 1H), 6.48(s, 1H), 6.39(s, 1H), 5.11(s, 1H), 2.23 (s, 3H).

b) 3-[5-메틸-3-(2-트리플루오로메틸페닐설폰닐옥시)페녹시]프로판올: 테트라히드로푸란(20 mL) 중에 용해된, 5-메틸-3-(2-트리플루오로메틸페닐설폰닐옥시)페놀(665 mg, 2.0 mmol, 전단계에서 제조됨), 트리-N-부틸포스핀(607 mg, 3.0 mmol) 및 1,3-프로판올(760 mg, 10 mmol)의 용액에 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(757 mg, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 동안 교반하였다. 혼합물에 헥산(30 mL)을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2:1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(745 mg, 94%)로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.99(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.80(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.70(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.63(s, 1H), 6.48(s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.02(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.25(s, 3H), 1.99(m, 2H), 1.61(s, 1H).

c) 3-[5-메틸-3-(2-트리플루오로메틸페닐설폰일옥시)페녹시]프로피온알데히드: 삼산화황 피리딘 복합체(1.12 mg, 7.0 mmol)를, CH₂Cl₂(20 mL) 중에 용해된, 3-[5-메틸-3-(2-트리플루오로메틸페닐설폰일옥시)페녹시]프로판올(700 mg, 1.80 mmol, 전단계에서 제조됨), N,N-디이소프로필에틸아민(0.7 mL, 5.5 mmol) 및 디메틸설폰사이드(0.4 mL, 5.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 10% 시트르산(50 mL)으로 급냉시켰다. 혼합물을 디클로로메탄(3×50 mL) 내로 추출한 후, 이 디클로로메탄 용액을 10% 시트르산(40 mL)으로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(595 mg, 85%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.84(s, 1H), 8.13(d, J=7.5Hz, 1H), 7.99(d, J=7.5Hz, 1H), 7.80(t, J=7.6Hz, 1H), 7.70(t, J=7.3Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 6.51(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.21(t, H=6.0Hz, 2H), 2.87(t, J=6.0Hz, 2H), 2.25(s, 3H).

d) 2-[2-[5-메틸-3-(2-트리플루오로메틸페닐설폰일옥시)페녹시]에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시미드아미드 질산염: 에탄올(10 mL) 중에 용해된, 3-[5-메틸-3-(2-트리플루오로메틸페닐설폰일옥시)페녹시]프로피온알데히드(583 mg, 1.5 mmol, 전단계에서 제조됨)와 아미노구아니딘 질산염(412 mg, 3.0 mmol)의 용액을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(50 mL)을 첨가하였다. 침전물을 수집하고, 물(2×30 mL)과 디에틸 에테르(2×30 mL)로 세척한 다음, 고진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 무색 고체(465 mg, 61%)를 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19(d, J=7.7Hz, 1H), 8.11(d, J=7.8Hz, 1H), 8.06(t, J=7.6Hz, 1H), 7.94(t, J=7.6Hz, 1H), 7.74(br s, 1H), 7.55(br s, 4H), 4.14(t, J=6.3Hz, 2H), 2.68(t, J=9.0Hz, 2H), 2.21(s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₈H₁₉F₃N₄O₄S: 이론치 445.1(M+H), 467.1(M+Na), 실측치 445.0, 466.8.

e) [3-[5-메틸-3-(2-트리플루오로메틸페닐설폰일옥시)페녹시]프로필아미노]구아니딘 염산염: 에탄올(5 mL) 중에 혼합된, 2-[2-[5-메틸-3-(2-트리플루오로메틸페닐설폰일옥시)페녹시]에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시미드아미드 질산염(76 mg, 0.15 mmol)과 탄소상의 10% 팔라듐(10 mg)의 혼합물을 수소(밸룬) 하에 밤새 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트에 여과하여 제거하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄(50 mL) 중에 용해시키고, 2N NaOH(10 mL)와 염수(10 mL)로 세척한 다음, K₂CO₃로 건조시켰다. 디클로로메탄을 제거한 후, 잔류물을 HCl-메탄올(10 mL) 중에 용해시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 10% 메탄올)로 정제하여 표제 생성물(38 mg, 47%)을 무색 포움으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90(s, 1H), 8.19(d, J=7.7Hz, 1H), 8.11(d, J=7.8Hz, 1H), 8.06(t, J=7.6Hz, 1H), 7.94(t, J=7.6Hz, 1H), 6.90-7.70(m, 4H), 6.76(s, 1H), 6.41(s, 2H), 5.29(br s, 1H), 3.99(t, J=9.0Hz, 2H), 2.82(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.78(m, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₈H₂₁F₃N₄O₄S: 이론치 447.1(M+H), 실측치 446.9.

실시예 84

[3-[3-(5-클로로티오펜-2-설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로필아미노]구아니딘 아세트산염

a) 3-[3-(5-클로로티오펜-2-설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로피온알데히드: 디메틸설폰사이드(760 μl, 9.08 mmol)과 N,N-디이소프로필에틸아민(4 mL, 23 mmol)을 함유하는 디클로로메탄(30 mL) 중에 혼합된 3-[3-(5-클로로티오펜-2-설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로판올(1.77 g, 4.88 mmol, 실시예 5의 b) 단계에서 제조됨)의 혼합물에 삼산화황 피리딘 복합체(1.55 mg, 9.8 mmol)를 서서히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20 분 동안 교반하고, 과량의 5% 시트르산(pH 페이퍼에 의하면 산성임)로 급냉시킨 다음, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 상을 5% 시트르산으로 더 세척하고, MgSO₄로 건조시킨 다음, 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄에서 디클로로메탄 중의 3% 디에틸 에테르에 이르는 구배)로 정제하여 표제 화합물(1.13 g)을 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.84(t, 1H, J=4Hz), 7.40(d, 1H, J=1Hz), 6.95(d, 1H, J=4Hz), 6.65(br s, 1H), 6.51(br s, 1H), 6.44(t, 1H, J=2Hz), 4.22(t, 2H, J=6Hz), 2.89(dt, 2H, J=6,1Hz), 2.28(s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₄H₁₃ClO₅S₂: 이론치 383.0(M+Na), 실측치 382.9.

b) 2-[2-[3-(5-클로로티오펜-2-설폰일옥시)-5-메틸페녹시]에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시미드아미드 질산염: 에탄올(15 mL) 중에 혼합된, 3-[3-(5-클로로티오펜-2-설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로피온알데히드(1.60 g, 4.4 mmol, 전단계에서 제조됨)와 아미노구아니딘 질산염(0.73 g, 0.53 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 밤새 동안 교반하였

다. 물(25 mL)을 15 분에 걸쳐 적가하였다. 이 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 여과하여 표제 화합물(1.75 g, 87%)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76(d, 1H, J=4.2Hz), 7.55(t, 1H, J=5.0Hz), 7.40(d, 1H, J=4.2Hz), 6.81(br s, 1H), 6.55(br s, 1H), 6.52(t, 1H, J=2.2Hz), 4.17(t, 2H, J=6.4Hz), 2.70(dt, 2H, J=6.4, 5.0Hz), 2.26(s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₅H₁₇ClN₄O₄S₂: 이론치 417.0 (M+H), 실측치 416.5.

c) [3-[3-(5-클로로티오펜-2-설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로필아미노]구아니딘 아세트산염: 테트라히드로푸란(1 mL) 중에 용해된 2-[2-[3-(5-클로로티오펜-2-설폰일옥시)-5-메틸페녹시]에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시미드 이미드 질산염(137.5 mg, 0.29 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액에 테트라히드로푸란 중의 2M 붕소수소화나트륨(1 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 5 분 동안 교반하고, 10% 탄산칼륨으로 염기성으로 만든 다음, 디클로로메탄 내로 추출하고, K₂CO₃로 건조시켜 농축하였다. 잔류물을 아세트산(0.4 mL)으로 처리하고 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피(10 g Waters Sep-Pak 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄/메탄올/아세트산(89:9.8:1.2 내지 78:19:3)을 사용하여 용출시킴)로 정제하여 회수된 2-[2-[3-(5-클로로티오펜-2-설폰일옥시)-5-메틸페녹시]에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시미드 아세트산염(106 mg)과 표제 화합물(27 mg)을 얻었다. 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₅H₁₉ClN₄O₄S₂: 이론치 419.1(M+H), 실측치 418.8.

실시에 85

[3-[3-(2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로필아미노]구아니딘 2아세트산염

a) 3-[3-(2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로피온알데히드: 삼산화황 피리딘 복합체(1.87 g, 11.7 mmol)를, 무수 디클로로메탄(14 mL) 중에 용해된, 3-[3-(2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로판올(2.07 g, 5.9 mmol, 실시예 2의 c) 단계에서 제조됨), N,N-디이소프로필에틸아민(2.15 mL, 12.3 mmol) 및 무수 디메틸설포사이드(1.25 mL, 17.6 mmol)의 용액에 0°C에서 질소 대기 하에 첨가하였다. 이 용액을 0°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응물을 5% 시트르산 수용액(15 mL)로 급냉시켰다. 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄(15 mL)으로 추출하였다. 수집한 유기 추출물을 5% 시트르산 수용액(50 mL), pH 7 완충제(40 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물인 금색 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(3:2 디에틸 에테르/헥산)로 정제하여 표제 화합물(1.28 g, 62%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.82(t, 1H, J=1.5Hz), 7.82(dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.62(ddd, 1H, J=8.4, 7.4, 1.8Hz), 7.09(dd, 1H, J=8.4, 0.8Hz), 7.02(m, 1H), 6.58(br s, 1H), 6.54(br s, 1H), 6.45(t, 1H, J=2Hz), 4.18(t, 1H, J=6.1Hz), 4.02(s, 3H), 2.85(dt, 2H, J=6.1, 1.5Hz), 2.24(s, 3H), 2.25(s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₇H₁₈O₆S: 이론치 373.1(M+Na), 실측치 373.0.

b) 2-[2-[3-(2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시드아미드 아세트산염: 에탄올(30 mL) 중에 혼합된, 아미노구아니딘 염산염(0.811 g, 7.33 mmol)과 3-[3-(2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로피온알데히드(1.28 g, 3.66 mmol, 전단계에서 제조됨)의 혼합물을 밤새 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 하에 농축하여 대략 15 mL로 만든 후, 디클로로메탄(60 mL)을 첨가하여 과량의 아미노구아니딘 염산염을 침전시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄(30 mL) 중에 용해시키고, NaOH 수용액(물 90 mL 중에 용해된 2N NaOH 수용액 1.85 mL)으로 추출하였다. 수층을 CH₂Cl₂(2×30 mL)로 추출하였다. 수집한 유기 추출물을 물(50 mL)과 염수(2×50 mL)로 세척하고, K₂CO₃로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(1.38 g, 93%)의 유리 염기를 금색 포움으로서 얻었다.

표제 화합물의 아세트산염은, 디클로로메탄(10 mL) 중의 유리 염기, 즉 2-[2-[3-(2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]-에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시드아미드(1.03 g, 2.53 mmol, 상기 제조됨)에 빙초산(0.75 mL, 30 mmol)을 적가함으로써, 제조하였다. 용매를 주위 온도에서 진공 하에 제거하였다. 미정제 아세트산염을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중의 1:20:40 아세트산:메탄올:디클로로메탄 20% 내지 100%)로 정제하여 표제 화합물(0.91 g, 77%)을 백색 포움으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.81(dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.62(ddd, 1H, J=8.4, 7.5, 1.7Hz), 7.54(t, 1H, J=5Hz), 7.09(d, 1H, J=8.4Hz), 7.02(dt, 1H, J=7.9, 0.9Hz), 6.57(br s, 1H), 6.50(br s, 1H), 6.46(br s, 1H), 4.05(t, 2H, J=6Hz), 4.01(s, 3H), 2.68(q, 2H, J=6Hz), 2.23(s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α-시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₈H₂₂N₄O₅S: 이론치 407.1(M+H), 실측치 407.0.

c) [3-[3-(2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로필아미노]구아니딘 2아세트산염: THF(1 mL) 중에 용해된 2-[2-[3-(2-메톡시페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시드아미드 아세트산염(239 mg, 0.522 mmol, 전단계에서 제조됨)의 용액을 THF 중의 2M 붕소수소화리튬(1.5 mL)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 밤새 동안 교반하고, 유의하여 10% 염산으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 10% 탄산칼륨 용액으로 염기성으로 만들고, 디클로로메탄 내로 추출한 다음, K₂CO₃로 건조시키고, 농축하였다. 잔류물(174 mg)을 아세트산 500 μ l로 처리하고, 농축하였다. 이것을 크로마토그래피(10 g Waters Sep-Pak 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄/메탄올/아세트산(89:9.8:1.2)으로 용출시킴)로 정제하여 표제 화합물(102 mg)을 검으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67-7.74(m, 2H), 7.28(d, 1H, J=8Hz), 7.05(dt, 1H, J=7.1Hz), 6.65(br s, 1H), 6.46(t, 1H, J=2Hz), 6.43(br s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.97(t, 2H, J=6Hz), 2.95(t, 2H, J=7Hz), (s, 3H), 1.92(s, 6H), 1.90(pentet, 2H, J=6Hz). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₈H₂₄N₄O₅S: 이론치 409.2(M+H), 실측치 408.8.

실시예 86

[3-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로필아미노]구아니딘 아세트산염

a) [3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로피온알데히드: 삼산화황 피리딘 복합체(480 mg, 3.0 mmol)를, 디클로로메탄(10 mL) 중에 용해된, 3-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로판올(315 mg, 0.9 mmol, 실시예 6의 b) 단계에서 제조됨), N,N-디이소프로필에틸아민(0.5 mL, 3.9 mmol) 및 디메틸설포사이드(0.2 mL, 2.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 10% 시트르산(30 mL)로 급냉시켰다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 \times 40 mL) 내로 추출하고, 디클로로메탄 용액을 10% 시트르산(30 mL)으로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(260 mg, 83%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.84(s, 1H), 8.11(m, 1H), 7.94(m, 1H), 7.78-7.81(m, 2H), 6.65(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.57(s, 1H), 4.24(t, J=6.1Hz, 2H), 2.88(t, J=6.0Hz, 2H), 2.27(s, 3H).

b) [2-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시드아미드 염산염: 에탄올(8 mL) 중에 용해된, 3-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로피온알데히드(240 mg, 0.7 mmol, 전단계에서 제조됨)와 아미노구아니딘 염산염(200 mg, 1.5 mmol)의 용액을 밤새 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(20 mL)을 첨가하였다. 침전물을 수집하고, 물(2 \times 15 mL)과 디에틸 에테르(2 \times 20 mL)로 세척한 다음, 고진공 하에 건조시켰다. 고체를 물(40 mL)에 현탁시키고, 2N 수산화나트륨(1.0 mL)로 처리한 다음, 디클로로메탄(3 \times 50 mL) 내로 추출하였다. 유기 상을 K₂CO₃로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 디클로로메탄(1 mL) 중에 용해시키고, 이 디클로로메탄 용액을 디에틸 에테르(50 mL) 중의 0.6M HCl 메탄올의 용액(1.5 mL)에 첨가하여 표제 화합물을 무색 오일(245 mg, 80%)로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28(m, 2H), 8.09(m, 1H), 7.97-8.04(m, 2H), 7.55(br s, 5H), 6.80(s, 1H), 6.50(s, 2H), 4.15(t, J=6.3Hz, 2H), 2.68(m, 2H), 2.22(s, 3H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₈H₁₉N₅O₄S: 이론치 402.1(M+H), 402.1(M+Na), 440(M+K), 실측치 402.1, 424.1, 440.1.

c) [3-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]프로필아미노]구아니딘 아세트산염: THF(5 mL) 중에 현탁된 2-[2-[3-(2-시아노페닐설폰닐옥시)-5-메틸페녹시]에틸-1-메틸렌]히드라진카르복시드아미드 염산염(190 mg, 0.4 mmol, 전단계에서 제조됨)의 현탁액에 붕소수소화리튬(2M, 3.0 mL, 6.0 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 하에 주위 온도에서 2 일 동안 교반하였다. 용액을 10% HCl 용액에 의해 산성(pH 2)으로 만들고, 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 용액을 2N NaOH에 의해 염기성(pH 8~9)으로 만들고, 혼합물을 디클로로메탄(3 \times 50 mL) 내로 추출하였다. 이 디클로로메탄 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, K₂CO₃로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(90:9:1 디클로로메탄/메탄올/아세트산)로 정제하여 표제 화합물을 무색 검(65 mg, 35%)으로서 얻었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.30(br s, 2H), 7.94-8.11(m, 4H), 6.78(s, 1H), 6.49(s, 1H), 6.43(s, 1H), 4.09(t, J=8.0Hz, 1H), 2.75(t, J=6.7Hz, 2H), 2.22(s, 3H), 1.78(m, 2H). 질량 스펙트럼(MALDI-TOF, α -시아노-4-히드록시신남산 매트릭스) C₁₈H₂₁N₅O₄S: 404.1(M+H), 실측치 404.5.

실시예 87

정제된 효소의 시험관내 억제

시약: 모든 완충제 염을 Sigma Chemical Company(미조리주 세인트 루이스 소재)로부터 구입하였는데, 이것은 이용 가능할 수 있는 것 중 가장 순도가 큰 것들이다. 효소 기질, N-벤조일-Phe-Val-Arg-p-니트로아닐리드(Sigma B7632), N-벤조일-Ile-Glu-Gly-Arg-p-니트로아닐리드 염산염(Sigma B2291), N-p-토실-Gly-Pro-Lys-p-니트로아닐리드(Sigma T6140), N-숙시닐-Ala-Ala-Pro-Phe-p-니트로아닐리드(Sigma S7388) 및 N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-니트로아닐리드(Sigma C7271)를 Sigma로부터 구입하였다. N-숙시닐-Ala-Ala-Pro-Arg-p-니트로아닐리드(BACHEM L-1720)과 N-숙시닐-Ala-Ala-Pro-Val-p-니트로아닐리드(BACHEM L-1770)를 BACHEM(펜실베이니아주 프루시아의 킹 소재)로부터 구입하였다.

사람 α-트롬빈, 사람 인자 Xa 및 사람 플라스민을 Enzyme Research Laboratories(인도 사우스 벤드 소재)로부터 구입하였다. 소 α-키모트립신(Sigma C429), 소 트립신(Sigma T8642) 및 사람 신장 세포 우로키나제(Sigma U5004)를 Sigma로부터 구입하였다. 사람 백혈구 엘라스타제를 Elastin Products(미주리주 패시픽 소재)로부터 구입하였다.

K_i 측정: 모든 측정검사는 펩티드 p-니트로아닐리드 기질의 효소 촉매 가수 분해를 억제할 수 있는 시험 화합물의 성능을 기본으로 하였다. 전형적인 K_i 측정에서는, 기질을 DMSO 중에 제조하고, 50 mM HEPES, 200 mM NaCl, pH 7.5로 이루어진 측정검사용 완충제 내로 희석시켰다. 각 기질의 최종 농도를 후술하는 표 1에 기재하였다. 일반적으로, 기질 농도는 실험상으로 측정된 K_m 값보다 낮았다. 시험 화합물을 DMSO 중의 1.0 mg/mL 용액으로서 제조하였다. 희석액을 DMSO 중에서 제조하여 200배 농도 범위를 포함하는 8가지 최종 농도로 만들었다. 효소 용액을 후술하는 표 1에 기재된 농도로 제조하였다.

전형적인 K_i 측정에서, 기질 용액 280 μl와 시험 화합물 10 μl를 96 웰 평판의 각각의 웰내로 피펫을 사용하여 옮기고, 평판을 Molecular Devices 평판 판독기 내에서 15 분 이상 동안 37°C로 열 평형시켰다. 반응을 효소 10 μl 분취액을 첨가하여 개시시키고, 405 nm에서 흡광도 증가를 15 분 동안 기록하였다. 총 기질 가수분해의 10% 미만에 해당하는 데이터를 계산에 사용하였다. 시험 화합물을 전혀 함유하지 않은 샘플에 대한 속도의 변화율(시간의 함수로서 흡광도의 변화율)을, 시험 화합물을 함유하는 샘플의 속도로 나누어 시험 화합물 농도의 함수로서 도시하였다. 데이터는 선형 회귀 분석에 적용하여 기울기 값을 계산하였다. 기울기의 역수가 실험적으로 측정된 K_i 값이었다.

트롬빈: 트롬빈 활성을, 기질 N-숙시닐-Ala-Ala-Pro-Arg-p-니트로아닐리드를 가수 분해할 수 있는 성능으로서 평가하였다. 기질 용액을 측정검사용 완충제 중의 농도 32μM(32 μM ≪ K_m=180 μM)로 제조하였다. 최종 DMSO 농도는 4.3%이었다. 정제된 사람 α-트롬빈을 측정검사용 완충제로 희석하여 농도 15 nM으로 만들었다. 최종 시약 농도는 [트롬빈]=0.5 nM이고, [기질 N-숙시닐-Ala-Ala-Pro-Arg-p-니트로아닐리드]=32 μM이었다.

인자 X[FXa]: FXa 활성을, 기질 N-벤조일-Ile-Glu-Gly-Arg-p-니트로아닐리드 염산염을 가수 분해할 수 있는 성능으로서 평가하였다. 기질 용액을 측정검사용 완충제 중의 농도 51 μM(51 ≪ K_m=1.3 mM)로 제조하였다. 최종 DMSO 농도는 4.3%이었다. 정제된 활성 사람 인자 X를 측정검사용 완충제로 희석하여 농도 300 nM으로 만들었다. 최종 시약 농도는 [FXa]=10 nM이고, [기질 N-벤조일-Ile-Glu-Gly-Arg-p-니트로아닐리드 염산염]=51 μM이었다.

플라스민: 플라스민 활성을, 기질 N-p-토실-Gly-Pro-Lys-p-니트로아닐리드를 가수 분해할 수 있는 성능으로서 평가하였다. 기질 용액을 측정검사용 완충제 중의 농도 37 μM(37 μM ≪ K_m=243 μM)로 제조하였다. 최종 DMSO 농도는 4.3%이었다. 정제된 사람 플라스민을 측정검사용 완충제로 희석하여 농도 240 nM으로 만들었다. 최종 시약 농도는 [플라스민]=8 nM이고, [기질 N-p-토실-Gly-Pro-Lys-p-니트로아닐리드]=37 μM이었다.

키모트립신: 키모트립신 활성을, 기질 N-숙시닐-Ile-Ala-Ala-Pro-Phe-p-니트로아닐리드를 가수 분해할 수 있는 성능으로서 평가하였다. 기질 용액을 측정검사용 완충제 중의 농도 14 μM(14 μM ≪ K_m=62 μM)로 제조하였다. 최종 DMSO 농도는 4.3%이었다. 정제된 소의 키모트립신을 측정검사용 완충제로 희석하여 농도 81 nM으로 만들었다. 최종 시약 농도는 [키모트립신]=2.7 nM이고, [기질 N-숙시닐-Ala-Ala-Pro-Phe-p-니트로아닐리드]=14 μM이었다.

트립신: 트립신 활성을, 기질 N-벤조일-Phe-Val-Arg-p-니트로아닐리드를 가수 분해할 수 있는 성능으로서 평가하였다. 기질 용액을 측정검사용 완충제 중의 농도 13 μM ($13 \mu\text{M} \ll K_m = 291 \mu\text{M}$)로 제조하였다. 최종 DMSO 농도는 4.3%이었다. 정제된 소의 트립신을 측정검사용 완충제로 희석하여 농도 120 nM으로 만들었다. 최종 시약 농도는 [트립신]=4 nM이고, [기질 N-벤조일-Phe-Val-Arg-p-니트로아닐리드]=13 μM 이었다.

엘라스타제: 엘라스타제 활성을, 기질 N-숙시닐-Ala-Ala-Pro-Val-p-니트로아닐리드를 가수 분해할 수 있는 성능으로서 평가하였다. 기질 용액을 측정검사용 완충제 중의 농도 19 μM ($19 \mu\text{M} \ll K_m = 89 \mu\text{M}$)로 제조하였다. 최종 DMSO 농도는 4.3%이었다. 정제된 사람 백혈구 엘라스타제를 측정검사용 완충제로 희석하여 농도 750 nM으로 만들었다. 최종 시약 농도는 [엘라스타제]=25 nM이고, [기질 N-숙시닐-Ala-Ala-Pro-Val-p-니트로아닐리드]=19 μM 이었다.

우로키나제: 우로키나제 활성을, 기질 N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-니트로아닐리드를 가수 분해할 수 있는 성능으로서 평가하였다. 기질 용액을 측정검사용 완충제 중의 농도 100 μM ($100 \mu\text{M} \ll K_m = 1.2 \text{ mM}$)로 제조하였다. 최종 DMSO 농도는 4.3%이었다. 정제된 사람의 신장 우로키나제를 측정검사용 완충제로 희석하여 농도 1.2 μM 으로 만들었다. 최종 시약 농도는 [우로키나제]=40 nM이고, [기질 N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-니트로아닐리드]=100 mM이었다.

실시에 1,2,3,8,11,82 및 83의 화합물에 대한 결과를 하기 표 1에 기재하였다.

[표 1]

측정검사, K_i (nM) 또는 ([nM]에서 % 억제)						
화합물 (실시에)	트롬빈	FXa	키모트립신	엘라스타제	플라스민	트립신
82	2.6	45000	(12500에서 0%)	(12500에서 0%)	(12500에서 0%)	36000
83	7.2	(1400에서 0%)				
1	7.5	(13300에서 0%)	(13300에서 0%)	(13300에서 0%)	(13300에서 0%)	37000
2	10	(2600에서 0%)				
3	7	(21870에서 0%)	(21870에서 0%)	(21870에서 0%)	(21870에서 0%)	21000
8	10	(22490에서 0%)	(22490에서 0%)	(22490에서 0%)	(22490에서 0%)	25000
11	11	(21360에서 0%)				

상기 결과에 의하면, 본 발명의 화합물은 트롬빈을 비롯한 프로테아제의 억제제이었다. 또한, 실시에 1, 2, 3, 8, 11, 82 및 83의 화합물은 유효하고, 고도로 선택적인 트롬빈의 억제제이었다.

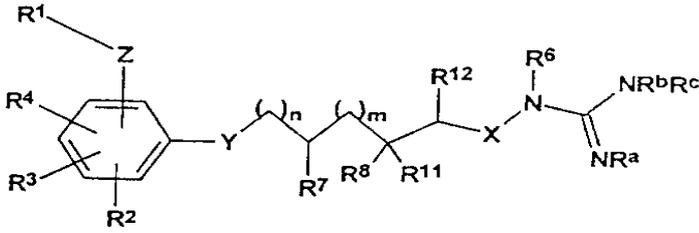
이상 본 발명을 충분히 설명하였으므로, 당업자라면은 본 발명 또는 본 발명의 모든 실시양태의 보호 범위에 영향을 미치지 일 없이 조건, 제제 및 기타 파라미터의 광범위하고 균등한 범위내에서 본 발명을 실시할 수 있는 있다는 사실을 이해할 수 있을 것이다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 공개 문헌은 본 명세서에서 그 전체 내용을 참고 인용하고 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 I



상기 식 중에서,

R^1 은 C_{3-8} 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 중의 하나이고, 이들은 임의로 치환될 수 있으며,

Z는 $-NR^{10}SO_2-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-NR^{10}C(R^YR^Z)-$, $-C(R^YR^Z)NR^{10}-$, $-OSO_2-$, $-SO_2O-$, $-OC(R^YR^Z)-$, $-C(R^YR^Z)O-$, $-NR^{10}CO-$ 또는 $-CONR^{10}-$ 중의 하나이고,

R^Y 와 R^Z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, 아미노알킬, 모노알킬 아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 카르복시 중의 하나이며,

R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 트리플루오로메틸, 할로젠, 히드록시알킬, 시아노, 니트로, 카르복사미도, $-CO_2R^X$, $-CH_2OR^X$ 또는 $-OR^X$ 중의 하나이거나, 또는 인접한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, R^2 와 R^3 은 함께 $-CH=CH-CH=CH-$ 또는 $-(CH_2)_q-$ (여기서, q는 2 내지 6임) 중의 하나를 형성할 수도 있고, R^4 는 상기 정의한 바와 같으며,

R^X 는, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬 중의 하나이고, 상기 알킬기 또는 시클로알킬기는 1개 이상의 불포화를 임의로 가질 수 있으며,

Y는 $-O-$, $-NR^{10}-$, $-S-$, $-CHR^{10}-$ 또는 공유 결합 중의 하나이고,

X는 산소 또는 NR^9 이며,

R^9 는 수소, 알킬, 시클로알킬 또는 아릴 중의 하나이고, 상기 알킬, 시클로알킬 또는 아릴은 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 히드록시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아르알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 아실아미노, 시아노 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의로 치환될 수 있으며,

R^6 은 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노(C_{2-10})알킬, 디알킬아미노(C_{2-10})알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는 R^6 과 R^{12} 는 함께 $-(CH_2)_w-$ (여기서, w는 1 내지 5임)를 형성하고,

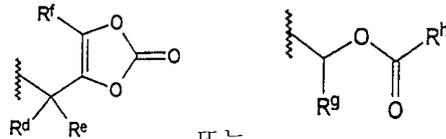
R^7 은 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 카르복시알킬, 히드록시, 알콕시, 아르알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노 중의 하나이며, 단 R^7 이 히드록시, 알콕시, 아르알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노인 경우 n은 0 이외의 것이어야 하고,

R^8 , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는 R^7 과 R^8 은 함께 $-(CH_2)_y-$ (여기서, y는 0(결합), 1 또는 2임)를 형성

하고, 한편 R¹¹과 R¹²는 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁷과 R¹²는 함께 -(CH₂)_q- (여기서, q는 0(결합) 또는 1 내지 8임)를 형성하고, 한편 R⁸과 R¹¹은 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁸과 R¹¹은 함께 -(CH₂)_r- (여기서, r은 2 내지 8임)를 형성하고, 한편 R⁷과 R¹²는 상기 정의한 바와 같으며,

R¹⁰은, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노(C₂₋₁₀)알킬, 디알킬아미노(C₂₋₁₀)알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이고,

R^a, R^b 및 R^c는 독립적으로 수소, 알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 시아노 또는 -CO₂R^w 중의 하나이며,



R^w는 알킬, 시아노알킬, 페닐, 벤질, 또는 이고, 여기서 R^d와 R^e는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐 또는 페닐이며, R^f는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐 또는 페닐이고, R^g는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐 또는 페닐이며, R^h는 아르알킬 또는 C₁₋₆알킬이고,

n은 0 내지 8이며,

m은 0 내지 4이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R¹은 C₃₋₈알킬, C₄₋₇시클로알킬, C₂₋₈알케닐, C₂₋₈알키닐 또는 C₆₋₁₄아릴 중의 하나이고, 이들은 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, R¹은 C₃₋₈알킬, C₄₋₇시클로알킬, C₂₋₈알케닐, C₂₋₈알키닐 또는 C₆₋₁₄아릴 중의 하나이고, 이들은 알킬, 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 할로겐, 알콕시, 아미노알콕시, 아미노알킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 시아노, 아릴, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복시, 카르복시알킬, 카르복시알콕시, 모노(히드록시알킬)아미노, 비스(히드록시알킬)아미노, 모노(카르복시알킬)아미노, 비스(카르복시알킬)아미노, 알콕시카르보닐아미노, 알콕시카르보닐, 아르알콕시카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설포닐, 알케닐설포닐, 알키닐설포닐, 아릴설포닐, 아르알킬설포닐, 알킬설포닐, 알킬설포나미도, 아릴설포나미도, 아르알킬설포나미도, 아미디노, 구아니디노, 알킬이미노아미노, 포르밀이미노아미노, 트리플루오로메톡시, 퍼플루오로에톡시 및 R¹³R¹⁴NSO₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 부위에 의해 임의로 치환되며,

여기서 R¹³과 R¹⁴는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 모노알킬아미노알킬 및 디알킬아미노알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹³과 R¹⁴는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 상기 질소 이외에도 산소, 황 또는 질소(NR¹⁵)와 같은 1개 이상의 헤테로 원자를 임의로 함유하는 3원 내지 7원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 포화되는 것이 바람직하며, 상기 고리는 1개 또는 2개의 임의의 치환체를 가지며, 여기서 상기 임의의 치환체와 R¹⁵는 각각 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시알킬, 알콕시

카르보닐알킬, 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르복사미도, 포르밀, 알카노일, 아로일, 아르알카노일, 알킬설폰닐, 알콕시설폰닐, 설펜아미도, 포스포닐, 포스포르아미도 또는 포스포닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, R¹이 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 할로젠, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, 아미노, 모노(C₁₋₆)알킬아미노, 디(C₁₋₆)알킬아미노, 시아노, 아미디노, 구아니디노, 카르복시알콕시, 트리플루오로메톡시 또는 퍼플루오로에톡시 중 1개 이상에 의해 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, R¹은 피리딜, 피라졸릴, 티에닐, 크로메닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 테트라히드로퀴놀리닐이고, 이들은 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 할로젠, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, 아미노, 모노(C₁₋₆)알킬아미노, 디(C₁₋₆)알킬아미노, 시아노, 아미디노, 구아니디노, 카르복시알콕시, 트리플루오로메톡시 및 퍼플루오로에톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, Y가 -O-, -NR¹⁰- 또는 공유 결합 중의 하나이고, R¹⁰이 각 경우에 있어서 수소, C₁₋₆알킬, 벤질, 펜에틸, C₂₋₁₀히드록시알킬 또는 C₂₋₇카르복시알킬 중의 하나인 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서, Y가 -O-인 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, Z가 -SO₂NR¹⁰-, -SO₂O- 또는 -CH₂O-인 화합물.

청구항 9.

제1항에 있어서, R^a, R^b 및 R^c가 수소인 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서, R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²가 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬, C₆₋₁₀아릴, C₂₋₁₀히드록시알킬 또는 C₂₋₁₀카르복시알킬인 화합물.

청구항 11.

제1항에 있어서, R⁷과 R⁸은 함께 -(CH₂)_y- (여기서, y는 0, 1 또는 2임)를 형성하는 것인 화합물.

청구항 12.

제1항에 있어서, n이 1 내지 4인 화합물.

청구항 13.

제1항에 있어서, m이 0, 1, 2 또는 3인 화합물.

청구항 14.

제1항에 있어서, m과 n이 각각 0이고, R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²가 각각 수소인 화합물.

청구항 15.

제1항에 있어서, R²와 R⁴가 수소이고, R³이 메틸인 화합물.

청구항 16.

제1항에 있어서, R¹은 C₆₋₁₀아릴, 피리디닐, 티에닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐 또는 테트라히드로퀴놀리닐 중의 하나이고, 이들은 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알콕시, C₁₋₆아미노알킬, C₁₋₆아미노알콕시, 아미노, 모노(C₁₋₄)알킬아미노, 디(C₁₋₄)알킬아미노, C₂₋₆알콕시카르보닐아미노, C₂₋₆알콕시카르보닐, 카르복시, C₁₋₆히드록시알킬, C₂₋₆히드록시알콕시, (C₁₋₆)알콕시(C₂₋₆)알콕시, 모노- 및 디-C₁₋₄알킬아미노(C₂₋₆)알콕시, C₂₋₁₀모노(카르복시알킬)아미노, 비스(C₂₋₁₀카르복시알킬)아미노, C₆₋₁₄아르(C₁₋₆)알콕시카르보닐, C₂₋₆알킬닐카르보닐, C₁₋₆알킬설포닐, C₂₋₆알케닐설포닐, C₂₋₆알킬닐설포닐, C₆₋₁₀아릴설포닐, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬설포닐, C₁₋₆알킬설포닐, C₁₋₆알킬설포니아미도, C₆₋₁₀아릴설포니아미도, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬설포니아미도, 아미디노, 구아니디노, C₁₋₆알킬이미노아미노, 포르밀이미노아미노, C₂₋₆카르복시알콕시, C₂₋₆카르복시알킬, 카르복시알킬아미노, 시아노, 트리플루오로메톡시, 퍼플루오로에톡시 및 R¹³R¹⁴NSO₂⁻ 중의 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환되며,

여기서 R¹³과 R¹⁴는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 시아노(C₂₋₁₀)알킬, 히드록시(C₂₋₁₀)알킬, 알콕시(C₂₋₁₀)알킬, 모노알킬아미노(C₂₋₁₀)알킬 및 디알킬아미노(C₂₋₁₀)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹³과 R¹⁴는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 상기 질소 이외에도 산소, 황 또는 질소(NR¹⁵)와 같은 1개 이상의 헤테로 원자를 임의로 함유하는 3원 내지 7원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 포화되는 것이 바람직하며, 상기 고리는 1개 또는 2개의 임의의 치환체를 지니고, 여기서 상기 임의의 치환체는 히드록시, 아실옥시, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 시아노(C₂₋₁₀)알킬, 히드록시(C₂₋₁₀)알킬, 알콕시(C₂₋₁₀)알킬, 모노알킬아미노(C₂₋₁₀)알킬, 디알킬아미노(C₂₋₁₀)알킬, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르복사미도, 포르밀, 알카노일, 아로일, 아르알카노일, 알킬설포닐, 알콕시설포닐, 설포아미도, 포스포닐, 포스포리아미도 및 포스포닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, R¹⁵는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케

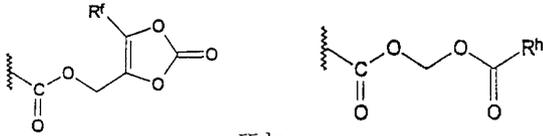
닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 시아노(C₂₋₁₀)알킬, 히드록시(C₂₋₁₀)알킬, 알콕시(C₂₋₁₀)알킬, 모노알킬아미노(C₂₋₁₀)알킬, 디알킬아미노(C₂₋₁₀)알킬, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르복사미도, 포르밀, 알카노일, 아로일, 아르알카노일, 알킬설포닐, 설포닐, 알콕시설포닐, 설펜아미도, 포스포닐, 포스포르아미도 및 포스피닐로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Z는 -SO₂O-, -SO₂NR¹⁰-, -C(R^yR^z)O- 또는 -OC(R^yR^z)- 중의 하나이며, 여기서 R^y와 R^z는 각각 수소이고,

R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₈시클로알킬, 페닐, 벤질, 트리플루오로메틸, 할로젠, 히드록시(C₁₋₄)알킬, 시아노, 니트로, 카르복사미도, 카르복시, C₁₋₄알콕시카르보닐, C₁₋₄알콕시메틸 또는 C₁₋₄알콕시 중의 하나이거나, 또는 대안으로 인접한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, R²와 R³은 함께 -CH=CH-CH=CH- 또는 -(CH₂)_q- (여기서, q는 2 내지 6임) 중의 하나를 형성할 수도 있고, R⁴는 상기 정의한 바와 같으며,

Y는 -O-, -S-, -NR¹⁰- 또는 공유 결합 중의 하나이고,

R^a, R^b 및 R^c는 각각 수소, C₁₋₄알킬, 히드록시, C₁₋₄알콕시, 페녹시, C₁₋₄알킬옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 시아노,



또는

중의 하나이며, 여기서 R^h는 벤질, 메틸, 에틸, 이소프로필, sec-부틸 또는 t-부틸이고, R^f는 수소 또는 C₁₋₆알킬이며,

R⁶은 수소, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬, C₆₋₁₀아릴, C₂₋₁₀히드록시알킬, C₂₋₁₀아미노알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₈)알킬, 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₈)알킬 또는 C₂₋₁₀카르복시알킬 중의 하나이고,

R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₁₀카르복시알킬 또는 C₂₋₁₀히드록시알킬 중의 하나이거나, 또는 R⁷과 R⁸은 함께 -(CH₂)_y- (여기서, y는 0, 1 또는 2임)를 형성하고, 한편 R¹¹과 R¹²는 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁷과 R¹²는 함께 -(CH₂)_q- (여기서 q는 0(결합), 1, 2 또는 3임)를 형성하고, 한편 R⁸과 R¹¹은 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁸과 R¹¹은 함께 -(CH₂)_r- (여기서, r은 2, 3 또는 4임)를 형성하고, 한편 R⁷과 R¹²는 상기 정의한 바와 같으며,

R⁹는 수소이거나, 또는 아미노, 모노(C₁₋₄)알킬아미노, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 카르복시, 페닐, C₁₋₄알킬옥시카르보닐, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알콕시카르보닐, C₁₋₆아실아미노, 시아노 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의로 치환된 C₁₋₁₀알킬이며,

R¹⁰은, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 벤질, 페닐, C₂₋₁₀히드록시알킬, C₂₋₁₀아미노알킬, C₁₋₄모노알킬아미노(C₂₋₈)알킬, C₁₋₄디알킬아미노(C₂₋₈)알킬 또는 C₂₋₁₀카르복시알킬이고,

n은 0 내지 8이며,

m은 0 내지 4인 것인 화합물.

청구항 17.

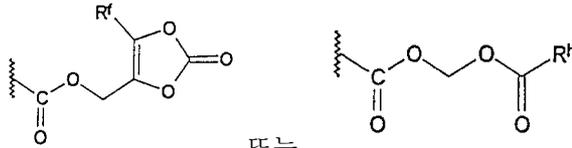
제1항에 있어서, R¹은 페닐, 나프틸, 피리딜, 티에닐, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐 중의 하나이고, 클로로, 메톡시, 메틸, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 아미노 또는 디메틸아미노 중의 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환되며,

Z는 $-SO_2O-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$ 중의 하나이고,

R^2 와 R^3 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R^2 와 R^3 은 함께 $-CH=CH-CH=CH-$ 를 형성할 수도 있고,

R^4 는 수소, 메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메틸 중의 하나이며,

Y는 O, NR^{10} 또는 공유 결합 중의 하나이고,



R^a , R^b 및 R^c 는 수소, 히드록시, 이고, R^f 는 수소 또는 메틸이며, 또는 이며, 여기서 R^h 는 벤질 또는 t-부틸

R^6 은 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 히드록시알킬, C_{2-4} 카르복시알킬, C_{2-4} 아미노알킬, 디메틸아미노(C_{2-8})알킬 또는 메틸아미노(C_{2-8})알킬이고,

R^7 , R^8 , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-10} 히드록시알킬 또는 C_{2-10} 카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는 R^7 과 R^8 은 함께 $-(CH_2)_y-$ (여기서, y는 0, 1 또는 2임)를 형성하고, 한편 R^{11} 과 R^{12} 는 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R^7 과 R^{12} 는 함께 $-(CH_2)_q-$ (여기서, q는 0(결합), 1, 2 또는 3임)를 형성하고, 한편 R^8 과 R^{11} 은 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R^8 과 R^{11} 은 함께 $-(CH_2)_r-$ (여기서, r은 2, 3 또는 4임)를 형성하고, 한편 R^7 과 R^{12} 는 상기 정의한 바와 같으며,

R^9 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

R^{10} 은, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 히드록시알킬, C_{2-4} 카르복시알킬, C_{2-4} 아미노알킬, 디메틸아미노(C_{2-8})알킬, 메틸아미노(C_{2-8})알킬이며,

n은 0 내지 4이고,

m은 0, 1, 2 또는 3인 것인 화합물.

청구항 18.

제1항에 있어서, R^1 은 C_{1-6} 알킬설포닐, C_{6-10} 아릴설포닐, C_{6-10} 아릴설포닐, C_{6-10} 아르(C_{1-6})알킬설포닐, C_{6-10} 아릴설포나미도, C_{6-10} 아르(C_{1-6})알킬설포나미도 또는 $R^{13}R^{14}NSO_2-$ 에 의해 치환된 페닐이고,

여기서 R^{13} 과 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아르(C_{1-4})알킬, 피리딜, 피리딜(C_{1-4})알킬, 카르복시(C_{1-6})알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐(C_{1-4})알킬, 시아노(C_{2-6})알킬, 히드록시(C_{2-6})알킬, C_{1-4} 알콕시(C_{2-6})알킬, 모노(C_{1-4})알킬아미노(C_{2-6})알킬 및 디(C_{1-4})알킬아미노(C_{2-6})알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{13} 과 R^{14} 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며, 이 헤테로시클릭 고리는 N-모르폴리노, N-피페라지닐(C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴(C_{1-6})알킬, C_{1-6} 알킬설포

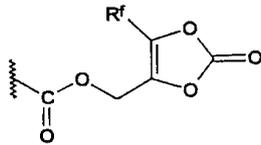
포닐, C₆₋₁₀아릴설포닐, C₁₋₆알킬카르보닐, 모르폴리노 또는 C₆₋₁₀아릴카르보닐에 의해 임의로 N' 치환됨), N-피롤릴, N-피페리디닐, N-피롤리디닐, N-디히드로피리딜 및 N-인돌릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릭 고리는 히드록시, C₁₋₈알카노일옥시, C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴옥시, 아미노, 모노(C₁₋₆)알킬아미노, 디(C₁₋₆)알킬아미노, C₁₋₈알카노일아미노, C₁₋₄알킬, C₃₋₇시클로알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬, 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬, 카르복시, C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르복사미도, 포르밀, C₁₋₆알카노일, C₆₋₁₀아로일, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알카노일, C₁₋₆알킬설포닐, C₁₋₆알콕시설포닐, 설펜아미도, 포스포닐, 포스포르아미도 또는 포스피닐 중의 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있으며,

Z는 -SO₂O-, -SO₂NR¹⁰-, -CH₂O- 또는 -OCH₂- 중의 하나이고,

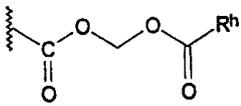
R²와 R³은 수소 또는 C₁₋₄알킬이거나, 또는 R²와 R³은 함께 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수도 있으며,

R⁴는 수소, 메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메틸 중의 하나이고,

Y는 O, NR¹⁰ 또는 공유 결합 중의 하나이며,



R^a, R^b 및 R^c는 수소, 히드록시, 또는



이고, 여기서 R^h는 벤질 또는 t-부틸이며, R^f는 수소 또는 메틸이고,

R⁶은 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄히드록시알킬, C₂₋₄카르복시알킬, C₂₋₄아미노알킬, 디메틸아미노(C₂₋₈)알킬 또는 메틸아미노(C₂₋₈)알킬이며,

R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₁₀히드록시알킬 또는 C₂₋₁₀카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는 R⁷과 R⁸은 함께 -(CH₂)_y- (여기서, y는 0, 1 또는 2임)를 형성하고, 한편 R¹¹과 R¹²는 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁷과 R¹²는 함께 -(CH₂)_q- (여기서, q는 0(결합), 1, 2 또는 3임)를 형성하고, 한편 R⁸과 R¹¹은 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R⁸과 R¹¹은 함께 -(CH₂)_r- (여기서, r은 2, 3 또는 4임)를 형성하고, 한편 R⁷과 R¹²는 상기 정의한 바와 같으며,

R⁹는 수소 또는 C₁₋₄알킬이고,

R¹⁰은, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄히드록시알킬, C₂₋₄카르복시알킬, C₂₋₄아미노알킬, 디메틸아미노(C₂₋₈)알킬, 메틸아미노(C₂₋₈)알킬이며,

n은 0 내지 4이고,

m은 0, 1, 2 또는 3인 것인 화합물.

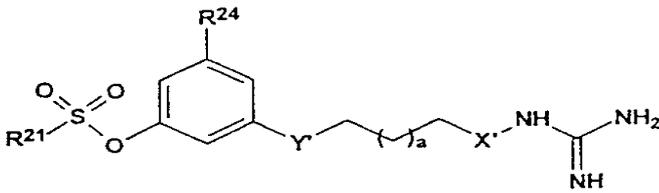
청구항 19.

제1항에 있어서, -Z-R¹ 부위는 Y에 대하여 메타 위치로 벤젠 고리에 결합된 것인 화합물.

청구항 20.

하기 화학식 IIA로 표시되는 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 IIA



상기 식 중에서,

R²¹은 페닐, 나프틸, 티에닐, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐 중의 하나이고, 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 아미노 또는 디메틸아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환되며, R²¹이 페닐인 경우, 상기 페닐은 C₁₋₆알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포닐, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포나미도, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬설포나미도 또는 R²²R²³NSO₂-에 의해 임의로 치환될 수 있고, 여기서 R²²와 R²³은 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 피리딜, 피리딜(C₁₋₄)알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬 및 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R²²와 R²³은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이 헤테로시클릭 고리는 N-모르폴리노, N-피페라지닐(C₁₋₆알킬, C₁₋₆히드록시알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴(C₁₋₆)알킬, C₁₋₆알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포닐, C₁₋₆알킬카르보닐, 모르폴리노 또는 C₆₋₁₀아릴카르보닐에 의해 임의로 N' 치환됨), N-피롤릴, N-피페리디닐, N-피롤리디닐, N-디히드로피리딜 및 N-인돌릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 헤테로시클릭 고리는 히드록시, C₁₋₈알카노일옥시, C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴옥시, 아미노, 모노(C₁₋₆)알킬아미노, 디(C₁₋₆)알킬아미노, C₁₋₈알카노일아미노, C₁₋₄알킬, C₃₋₇시클로알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬, 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬, 카르복시, C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르복사미도, 포르밀, C₁₋₆알카노일, C₆₋₁₀아로일, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알카노일, C₁₋₆알킬설포닐, C₁₋₆알콕시설포닐, 설포나미도, 포스포닐, 포스포르아미도 또는 포스포닐 중의 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있고,

R²⁴는 수소 또는 C₁₋₄알킬이며,

Y'는 O, NR¹⁰ 또는 공유 결합 중의 하나이며, 여기서 R¹⁰은 수소, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬, C₆₋₁₀아릴, C₂₋₁₀히드록시알킬, C₂₋₁₀아미노알킬, C₂₋₇카르복시알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₁₋₈)알킬 또는 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₁₋₈)알킬이고,

a는 0, 1 또는 2이며,

X'는 O 또는 NR²⁹이고,

R²⁹는 수소 또는 C₁₋₄알킬이다.

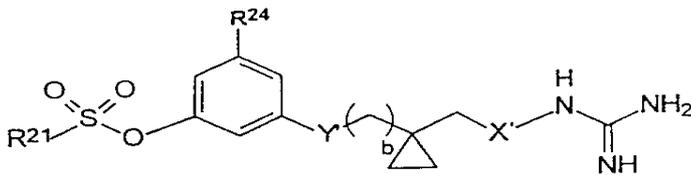
청구항 21.

제20항에 있어서, R²⁴가 메틸이고, Y'가 O이며, a가 1이고, X'가 O 또는 NH인 화합물.

청구항 22.

하기 화학식 IIB로 표시되는 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 IIB



상기 식 중에서,

R²¹은 페닐, 나프틸, 티에닐, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐 중의 하나이고, 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 아미노 또는 디메틸아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환되며, R²¹이 페닐인 경우, 상기 페닐은 C₁₋₆알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포닐, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포나미도, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬설포나미도 또는 R²²R²³NSO₂-에 의해 임의로 치환될 수 있고, 여기서 R²²와 R²³은 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 피리딜, 피리딜(C₁₋₄)알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬 및 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R²²와 R²³은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이 헤테로시클릭 고리는 N-모르폴리노, N-피페라지닐(C₁₋₆알킬, C₁₋₆히드록시알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴(C₁₋₆)알킬, C₁₋₆알킬설포닐, C₆₋₁₀아릴설포닐, C₁₋₆알킬카르보닐, 모르폴리노 또는 C₆₋₁₀아릴카르보닐에 의해 임의로 N' 치환됨), N-피롤리, N-피페리디닐, N-피롤리디닐, N-디히드로피리딜 및 N-인돌릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 헤테로시클릭 고리는 히드록시, C₁₋₈알카노일옥시, C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴옥시, 아미노, 모노(C₁₋₆)알킬아미노, 디(C₁₋₆)알킬아미노, C₁₋₈알카노일아미노, C₁₋₄알킬, C₃₋₇시클로알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬, 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬, 카르복시, C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르복사미도, 포르밀, C₁₋₆알카노일, C₆₋₁₀아로일, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알카노일, C₁₋₆알킬설포닐, C₁₋₆알콕시설포닐, 설포나미도, 포스포닐, 포스포르아미도 또는 포스피닐 중의 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있고,

R²⁴는 수소 또는 C₁₋₄알킬이며,

X'는 O 또는 NR²⁹이고,

R²⁹는 수소 또는 C₁₋₄알킬이며,

Y'는 O, NR¹⁰ 또는 공유 결합 중의 하나이고, 여기서 R¹⁰은 수소, C₁₋₆알킬,

C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알킬, C₆₋₁₀아릴, C₂₋₁₀히드록시알킬, C₂₋₁₀아미노알킬, C₂₋₇카르복시알킬, 모노(C₁₋₄알킬)아미노(C₁₋₈)알킬 및 디(C₁₋₄알킬)아미노(C₁₋₈)알킬이며,

b는 0, 1 또는 2이다.

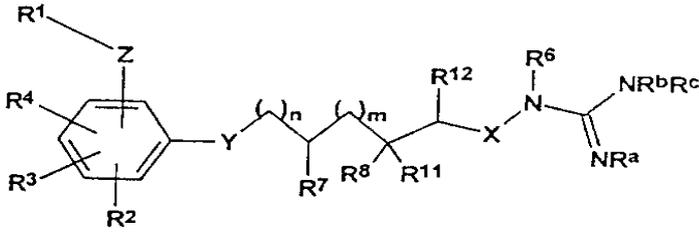
청구항 23.

제1항에 있어서, 3-[3-(2-클로로페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[3-(2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[3-(5-클로로-2-메톡시페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[3-(5-이소퀴놀리닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-[2-(메틸설폰일)페닐설폰일옥시]페녹시]프로폭시구아니딘, 1-[[5-메틸-3-(2-메틸설폰일페닐설폰일옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-모르폴리닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸옥시카르보닐)피페리딘-1-일설폰일)페닐설폰일옥시]페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-카르복시피페리딘-1-일설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(3-메틸퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸설폰일피페라진-1-일설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리미디닐)피페라진-1-일설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(4-피리딜메틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-에틸피페라진-1-일설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(3-피리딜메틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-에톡시카르보닐에틸)-N-벤질아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-(에톡시카르보닐메틸)-N-(2-피리딜메틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-(에톡시카르보닐메틸)피페라진-1-일설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-카르복시메틸)피페라진-1-일설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-피리딜)피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-페닐피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-벤질피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-(2-시아노에틸)-N-(2-푸라닐메틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-메틸피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-N-벤질-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(3-피리딜메틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(2-(4-모르폴리닐)에틸아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-에톡시카르보닐-1-피페라지닐설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-피리디닐메틸아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 또는 이들의 염산염 또는 아세트산염 중의 하나인 화합물.

청구항 24.

하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 I



상기 식 중에서,

R^1 은 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 중의 하나이고, 이들은 임의로 치환될 수 있으며,

Z는 $-NR^{10}SO_2-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-NR^{10}C(R^YR^Z)-$, $-C(R^YR^Z)NR^{10}-$, $-OSO_2-$, $-SO_2O-$, $-OC(R^YR^Z)-$, $-C(R^YR^Z)O-$, $-NR^{10}CO-$ 또는 $-CONR^{10}-$ 중의 하나이고,

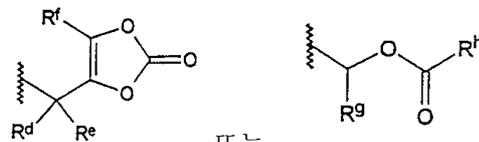
R^Y 와 R^Z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, 아미노알킬, 모노알킬 아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 카르복시 중의 하나이며,

R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 트리플루오로메틸, 할로젠, 히드록시알킬, 시아노, 니트로, 카르복사미도, $-CO_2R^X$, $-CH_2OR^X$ 또는 $-OR^X$ 중의 하나이거나, 또는 인접한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, R^2 와 R^3 은 함께 $-CH=CH-CH=CH-$ 또는 $-(CH_2)_q-$ (여기서, q는 2 내지 6임) 중의 하나를 형성 할 수도 있고, R^4 는 상기 정의한 바와 같으며,

R^X 는, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬 중의 하나이고, 상기 알킬기 또는 시클로알킬기는 1 이상의 불포화를 임의로 가질 수 있고,

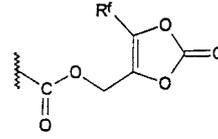
Y는 $-O-$, $-NR^{10}-$, $-S-$, $-CHR^{10}-$ 또는 공유 결합 중의 하나이며,

R^{10} 은, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노(C_{2-10})알킬, 디알킬아미노(C_{2-10})알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이고,



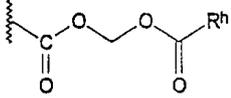
R^w 는 알킬, 시클로알킬, 페닐, 벤질, 또는 R^d 와 R^e 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 페닐이고, R^f 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 페닐이며, R^g 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 페닐이고, R^h 는 아르알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며,

A. R⁷과 R¹²는 함께 -(CH₂)_o- (여기서, o는 1, 2 또는 3임)를 형성하며, R¹¹은 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬



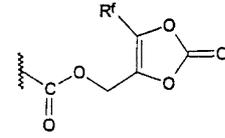
또는 카르복시알킬이고, R⁸은 수소이며, R^a, R^b 및 R^c는 수소, 히드록시,

또는



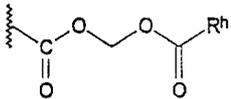
이고, 여기서 R^h는 벤질 또는 t-부틸이며, R^f는 수소 또는 메틸이고, R⁶은 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄히드록시알킬, C₂₋₄카르복시알킬, C₂₋₄아미노알킬, 디메틸아미노(C₂₋₈)알킬 또는 메틸아미노(C₂₋₈)알킬이거나, 또는

B. R¹¹은 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬 또는 카르복시알킬이고, R⁸과 R¹²는 함께 -CH₂-CH₂-(CH₂)_p- (여기



서, p는 1, 2 또는 3임)를 형성하며, R⁷은 수소이고, R^a, R^b 및 R^c는 수소, 히드록시,

또는



이며, 여기서 R^h는 벤질 또는 t-부틸이고, R^f는 수소 또는 메틸이며, R⁶은 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄히드록시알킬, C₂₋₄카르복시알킬, C₂₋₄아미노알킬, 디메틸아미노(C₂₋₈)알킬 또는 메틸아미노(C₂₋₈)알킬이거나, 또는

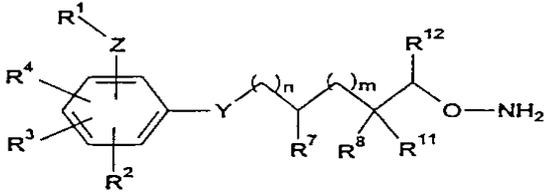
C. R⁶과 R^b는 함께 -CH₂-(CH₂)_r- (여기서, r은 1, 2 또는 3임)를 형성하며, R^a는 수소 또는 히드록시이고, R^c는 수소, 알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 알콕시카르바모일옥시, 시아노 또는 -CO₂R^w (여기서, R^w는 상기 정의한 바와 같음)이며, R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는 R⁷과 R⁸은 함께 -(CH₂)_y- (여기서, y는 0, 1 또는 2임)를 형성하거나, 또는

D. R^a과 R^c는 함께 -CH₂-(CH₂)_s- (여기서, s는 1 또는 2임)를 형성하고, R^b은 수소, 알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 알콕시카르보닐옥시, 시아노 또는 -CO₂R^w (여기서, R^w는 상기 정의한 바와 같음)이며, R⁶은 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄히드록시알킬, C₂₋₄카르복시알킬, C₂₋₄아미노알킬, 디메틸아미노(C₂₋₈)알킬 또는 메틸아미노(C₂₋₈)알킬이고, R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는 R⁷과 R⁸은 함께 -(CH₂)_y- (여기서, y는 0, 1 또는 2임)를 형성한다.

청구항 25.

하기 화학식 IX로 표시되는 화합물:

화학식 IX



상기 식 중에서,

R^1 은 C_{3-8} 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 중의 하나이고, 이들은 임의로 치환될 수 있으며,

Z는 $-NR^{10}SO_2-$, $-SO_2NR^{10}-$, $-NR^{10}C(R^yR^z)-$, $-C(R^yR^z)NR^{10}-$, $-OSO_2-$, $-SO_2O-$, $-OC(R^yR^z)-$, $-C(R^yR^z)O-$, $-NR^{10}CO-$ 또는 $-CONR^{10}-$ 중의 하나이고,

R^y 와 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 카르복시 중의 하나이며,

R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 트리플루오로메틸, 할로젠, 히드록시알킬, 시아노, 니트로, 카르복사미도, $-CO_2R^x$, $-CH_2OR^x$ 또는 $-OR^x$ 중의 하나이거나, 또는 인접한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, R^2 와 R^3 은 함께 $-CH=CH-CH=CH-$ 또는 $-(CH_2)_q-$ (여기서, q는 2 내지 6임) 중의 하나를 형성할 수도 있고, R^4 는 상기 정의한 바와 같으며,

R^x 는, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬 중의 하나이고, 상기 알킬기 또는 시클로알킬기는 1개 이상의 불포화를 임의로 지닐 수 있으며,

Y는 $-O-$, $-NR^{10}-$, $-S-$, $-CHR^{10}-$ 또는 공유 결합 중의 하나이고,

R^7 은 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 카르복시알킬, 히드록시, 알콕시, 아르알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노 중의 하나이며, 단 R^7 이 히드록시, 알콕시, 아르알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노인 경우 n은 0 이외의 것이어야 하고, R^8 , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이거나, 또는 R^7 과 R^8 은 함께 $-(CH_2)_y-$ (여기서, y는 0(결합), 1 또는 2임)를 형성하고, 한편 R^{11} 과 R^{12} 는 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R^7 과 R^{12} 는 함께 $-(CH_2)_q-$ (여기서, q는 0(결합)이거나, 1 내지 8임)를 형성하고, 한편 R^8 과 R^{11} 은 상기 정의한 바와 같거나, 또는 R^8 과 R^{11} 은 함께 $-(CH_2)_r-$ (여기서, r은 2 내지 8임)를 형성하고, R^7 과 R^{12} 는 상기 정의한 바와 같으며,

R^{10} 은, 각 경우에 있어서, 독립적으로 수소, 알킬, 아르알킬, 아릴, 히드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노(C_{2-10})알킬, 디알킬아미노(C_{2-10})알킬 또는 카르복시알킬 중의 하나이며,

n은 0 내지 8이고,

m은 0 내지 4이다.

청구항 26.

제1항에 있어서, Z가 -NR¹⁰CO-인 화합물.

청구항 27.

제26항에 있어서, R¹은 페닐, 나프틸, 피리디닐, 티에닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐 또는 테트라히드로퀴놀리닐 중의 하나이고, 이들은 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 페닐, C₆₋₁₀아르(C₁₋₆)알콕시, 아미노, 히드록시아미노, 모노(C₁₋₄)알킬아미노, 디(C₁₋₄)알킬아미노, C₁₋₆알킬카르보닐, C₁₋₆알킬설포닐, C₁₋₆알킬설피닐, 시아노 및 R¹³R¹⁴NSO₂- 중의 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환되며,

R¹³ 및 R¹⁴는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 아릴, 아르(C₁₋₆)알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로(C₁₋₆)알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₆알콕시카르보닐(C₁₋₆)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₆알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₆)알킬아미노(C₂₋₆)알킬 및 디(C₁₋₆)알킬아미노(C₂₋₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4원 내지 7원 고리를 형성하며, 임의로 상기 질소 이외에도 산소, 황 또는 질소(NR⁵)와 같은 1개 이상의 헤테로 원자를 함유하고, 상기 고리는 포화되어 있으며, 상기 고리는 1개 또는 2개의 임의 치환체를 갖고 있으며, 상기 임의의 치환체 및 R¹⁵는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 아르(C₁₋₆)알킬, 헤테로사이클, C₁₋₆알콕시카르보닐(C₁₋₆)알킬, C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르복시, 카르복사미도, C₁₋₆알카노일, C₁₋₆알킬설포닐, C₁₋₆알콕시설포닐 및 설피온아미도로 이루어진 군 중에서 선택되고,

R⁴는 수소, C₁₋₄알킬, 할로젠, 히드록시(C₁₋₄)알킬 또는 C₁₋₄알콕시이며,

Y는 -O-, -S- 또는 -NH- 중의 하나이고,

R^a, R^b 및 R^c은 각각 수소 또는 C₁₋₄알킬옥시카르보닐 중의 하나인 것인 화합물.

청구항 28.

제26항에 있어서, R¹은 페닐, 나프틸, 피리디닐, 티에닐, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐 중의 하나이고, 임의로 클로로, 메톡시, 메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 니트로 또는 아미노 중의 1개 또는 2개에 의해 치환되며,

R⁴는 수소, 메틸, 메톡시 또는 클로로 중의 하나이고,

Y는 -O- 또는 -NH- 중의 하나이며,

R^a, R^b 및 R^c은 수소이고,

n은 0 내지 4이고,

m은 1, 2 또는 3인 것인 화합물.

청구항 29.

제26항에 있어서, R¹은 C₁₋₆알킬설포닐, 페닐설포닐 또는 R¹³R¹⁴SO₂-에 의해 치환된 페닐이고,

R¹³ 및 R¹⁴는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 피리딜, 피리딜(C₁₋₄)알킬, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 시아노(C₂₋₆)알킬, 히드록시(C₂₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시(C₂₋₆)알킬, 모노(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬 및 디(C₁₋₄)알킬아미노(C₂₋₆)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이 헤테로시클릭 고리는 N-모르폴리노, N-피페라지닐(이것은 C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴(C₁₋₆)알킬, C₁₋₆알킬설포닐 또는 C₁₋₆알킬카르보닐에 임의로 N' 치환됨), N-피롤릴, N-피페리디닐, N-피롤리디닐, N-디히드로피리딜 및 N-인돌릴로부터 선택되며, 상기 헤테로시클릭 고리는 C₁₋₄알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아르(C₁₋₄)알킬, 헤테로사이클, 카르복시(C₁₋₆)알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐(C₁₋₄)알킬, 카르복시, C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르복사미도, C₁₋₆알카노일 또는 C₁₋₆알킬설포닐 중 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있고,

R⁴는 수소, 메틸, 클로로 또는 메톡시이며,

Y는 O 또는 NH 중의 하나이고,

R^a, R^b 및 R^c는 수소, C₁₋₆알킬 또는 -CO₂R^w이며,

R^w는 C₁₋₆알킬이고,

R⁶, R⁷ 및 R¹²는 수소이며,

R⁸ 및 R¹¹는 독립적으로 수소, 히드록시, 히드록시메틸 또는 C₁₋₄알콕시 중의 하나이거나, 또는 R⁸과 R¹¹는 -(CH₂)_r- (여기서, r는 2, 3 또는 4임)를 형성하고,

n은 0 내지 4이며,

m은 0, 1, 2 또는 3인 것인 화합물.

청구항 30.

제1항에 있어서, 3-[[5-메틸-3-(2-메틸설포닐페닐설포닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시구아니딘 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물.

청구항 31.

제30항에 있어서, 1-[[5-메틸-3-(2-메틸설포닐페닐-설포닐옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시구아니딘 염산염인 화합물.

청구항 32.

제1항에 있어서, 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물.

청구항 33.

제32항에 있어서, 3-[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘 염산염인 화합물.

청구항 34.

제1항에 있어서, 3-[5-메틸-3-[2-(메틸설폰일)페닐설폰일옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물.

청구항 35.

제1항에 있어서, 3-[5-메틸-3-[2-(메틸설폰일)페닐설폰일옥시]페녹시]프로폭시구아니딘 염산염인 화합물.

청구항 36.

제1항에 있어서, 3-[3-(5-클로로티오펜일-2-설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[3-(2-시아노페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-히드록시메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 1-[[5-메틸-3-(2-시아노페닐설폰일옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시구아니딘, 1-[[5-메틸-3-(퀴놀리닐-8-설폰일옥시)페녹시]메틸]시클로프로필메톡시구아니딘, 3-[5-메틸-2-(2-(4-아세틸피페라진-1-일설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-(5-메틸-3-(2-N-메틸헩렌아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메톡시-3-(2-메틸설폰일페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-에틸-3-(2-메틸설폰일페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 2-히드록시-3-[5-메틸-3-(2-메틸설폰일)페닐설폰일옥시]페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[3-(2,4-비스(메틸설폰일)페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(3-메틸설폰일)페닐설폰일옥시]페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[3-((2-클로로-4-메틸설폰일)페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 3-(3-(6-(2,3-디히드로-1,1-디옥시벤조 [b]티오펜)설폰일옥시)-5-메틸페녹시)프로폭시]구아니딘 3아세트산염, 3-[5-메틸-3-[2-(N-히드록시)아미노페닐설폰일옥시]페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-[2-아미노페닐설폰일옥시]페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[3-(2-(4-비페닐메톡시)페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[3-(2-(3-비페닐메톡시)페닐설폰일옥시)-5-메틸페녹시]프로폭시구아니딘, 1-[(3-벤질옥시)-5-메틸페녹시]메틸]시클로프로필메톡시구아니딘, 3-[5-메틸-3-비스(2-메톡시에틸)아미노설폰일페닐설폰일옥시]페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(N-에틸-3,4-(메틸렌디옥시)아닐리노설폰일페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-(3,4-디메톡시페닐)에틸아미노설폰일페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-((3-에톡시카르보닐-1-피페리디노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-((3-카르복시피페리디노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-((2-메톡시카르보닐-1-피롤리디노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(2-카르복시-1-피롤리디노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-N-에톡시카르보닐메틸)아미노설폰일페닐설폰일옥시]페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-에톡시카르보닐메틸)아미노설폰일페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-N-(2-(2-피리딜)에틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시페닐)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-메톡시카르보닐페닐)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스-(2-시아노에틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-(피페리딘-1-일)피페리딘-1-일설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(2-(4-피리딜)에틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스(에톡시카르보닐메틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N,N-비스(카르복시메틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(4-카르복시페닐)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-N-(2-카르복시에틸)-N-벤질아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(1-벤질-3-피롤리딘)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(1-메틸-4-피페리딘)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-에틸-N-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아미노설폰일)페닐설폰일옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-N-메틸-(2-(N,N-디메틸아미노)에틸)아

미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, 3-[5-메틸-3-(2-(N-메틸-N-(3-(N,N-디메틸아미노)프로필)아미노설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시구아니딘, N-메틸-N-{3-[5-메틸-3-(2-(메틸설포닐)페닐설포닐옥시)페녹시]프로폭시}구아니딘, 3-[3-메틸-5-(N-메틸-2-(메틸설포닐)페닐설포닐아미노)페녹시]프로폭시구아니딘, 또는 이들의 염산염 또는 아세트산염 중의 하나인 화합물.

청구항 37.

삭제

청구항 38.

삭제

청구항 39.

제1항, 제16항 내지 제18항, 제20항, 제22항 내지 제24항 또는 제26항 내지 제36항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 포유 동물에 있어서 췌장염, 혈전증, 국소 빈혈, 발작, 재발 협착증, 기증 또는 염증을 치료하는 약학 조성물.

청구항 40.

제1항, 제16항 내지 제18항, 제20항, 제22항 내지 제24항 또는 제26항 내지 제36항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 혈장에 있어서 트롬빈 유도된 혈소판 응집(agggregation) 및 피브리노오겐의 응괴(clotting)를 억제하는 약학 조성물.

청구항 41.

제1항에 기재된 화합물을 혈액에 첨가하는 단계를 포함하는, 인체로부터 배출된 혈액에 있어서 트롬빈을 억제하는 방법.

청구항 42.

제1항에 기재된 화합물을 혈액에 첨가하는 단계를 포함하는, 인체로부터 배출된 혈액에 있어서 혈소판 응집물의 형성을 억제하는 방법.

청구항 43.

제1항에 기재된 화합물을 혈액에 첨가하는 단계를 포함하는, 인체로부터 배출된 혈액에 있어서 혈전 형성을 억제하는 방법.

청구항 44.

혈액 수집, 혈액 순환 및 혈액 보관에 사용되는 장치로서, 상기 장치의 구조를 형성하는 1종 이상의 재료내에 매립되어 있거나 또는 그 재료에 물리적으로 결합되어 있는 유효량의 트롬빈 억제 화합물 또는 거대 분자를 항응고제로서 포함하는 장치에 있어서, 제1항에 기재된 1종 이상의 화합물을 상기 트롬빈 억제제로서 사용하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 45.

제44항에 있어서, 카테터, 혈액 투석기, 혈액 수집 주사기, 혈액 수집 튜브, 혈액 라인 또는 체외 혈액 회로인 장치.

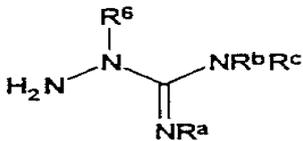
청구항 46.

제44항에 있어서, 포유 동물내로 외과 수술에 의해 삽입될 수 있는 스텐트인 장치.

청구항 47.

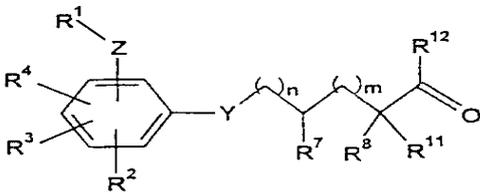
하기 화학식 VII로 표시되는 아미노구아니딘을 하기 화학식 VIII로 표시되는 카르보닐 함유 화합물과 반응시켜 아미디노히드라존을 형성시킨 후, 선택적으로 상기 히드라존 탄소를 아미디노히드라존의 질소 이중 결합으로 환원시키는 단계를 포함하여, 제1항에 기재된 아미노구아니딘 화합물을 제조하는 방법:

화학식 VII



(식 중에서, R⁶, R^a, R^b 및 R^c는 제1항에서 정의한 바와 같음)

화학식 VIII



(식 중에서, R¹ 내지 R⁴, Z, Y, n, m, R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 제1항에서 정의한 바와 같음)

청구항 48.

제47항에 있어서, 화학식 VII로 표시되는 아미노구아니딘은 염산염, 아세트산염 또는 질산염으로서 제공하는 것인 방법.

청구항 49.

제47항에 있어서, 상기 반응은 알콜을 용매로서 사용하여 주위 온도에서 수행하는 것인 방법.

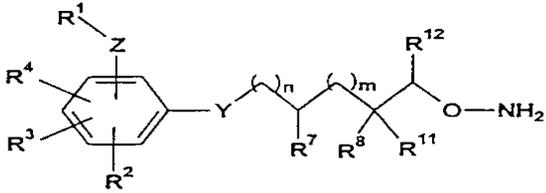
청구항 50.

제47항에 있어서, 산을 반응 혼합물에 첨가하는 것인 방법.

청구항 51.

하기 화학식 IX로 표시되는 알콕시아민 화합물을 구아니디닐화 시약과 반응시키는 것을 포함하여, 제1항에 기재된 알콕시 구아니딘 화합물을 제조하는 방법:

화학식 IX



(식 중에서, R¹ 내지 R⁴, Z, Y, n, m, R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 제1항에서 정의한 바와 같음)

청구항 52.

제51항에 있어서, 상기 구아니디닐화 시약은 아미노이미노설폰산, 임의로 치환된 1H-피라졸-1-카르복사미딘 또는 N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-S-메틸이소티오우레아인 방법.