



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0005871  
(43) 공개일자 2017년01월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 213/89 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)  
C07D 401/10 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01) C07D 413/10 (2006.01)  
C07D 417/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 213/89 (2013.01)  
A61K 31/167 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7036089  
(22) 출원일자(국제) 2015년05월22일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년12월23일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/032091  
(87) 국제공개번호 WO 2015/183709  
국제공개일자 2015년12월03일
- (30) 우선권주장  
62/003,693 2014년05월28일 미국(US)
- (71) 출원인  
머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션  
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스  
트 링컨 애비뉴 126
- (72) 발명자  
리우, 웨이구오  
미국 07033 뉴저지주 케닐워스 갤러핑 힐 로드  
2000  
에드먼드슨, 스코트, 디.  
미국 07033 뉴저지주 케닐워스 갤러핑 힐 로드  
2000  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 심미성

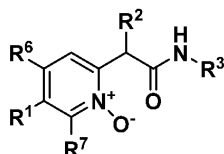
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 인자 XIa 억제제

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 혈전증, 색전증, 응고항진 또는 섬유화 변화를 치료 또는 예방하기 위해 상기 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

<화학식 I>



상기 화합물은 선택적 인자 XIa 억제제 또는 인자 XIa 및 혈장 칼리크레인의 이중 억제제이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/4192** (2013.01)

**A61K 31/44** (2013.01)

**C07D 401/10** (2013.01)

**C07D 401/12** (2013.01)

**C07D 401/14** (2013.01)

**C07D 413/10** (2013.01)

**C07D 417/10** (2013.01)

(72) 발명자

**구오, 주옌**

미국 07033 뉴저지주 케닐워스 갬러핑 힐 로드  
2000

**메르츠, 에릭**

미국 07033 뉴저지주 케닐워스 갬러핑 힐 로드  
2000

**오가와, 앤서니, 케이.**

미국 07033 뉴저지주 케닐워스 갬러핑 힐 로드  
2000

**소, 승-사우**

미국 07033 뉴저지주 케닐워스 갬러핑 힐 로드  
2000

**순, 완잉**

미국 07033 뉴저지주 케닐워스 갬러핑 힐 로드  
2000

**브룩쿠니어, 린다, 엘.**

미국 07033 뉴저지주 케닐워스 갬러핑 힐 로드  
2000

**알리, 암자드**

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애  
비뉴 126

**쿠앙, 룡저**

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애  
비뉴 126

**우, 허평**

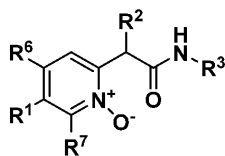
미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애  
비뉴 126

## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서  $R^1$ 은 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$ ,  $OR^4$ ,  $(C=O)R^4$ ,  $(C=O)OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $(C_{1-3}$  알킬) $NR^4R^5$ ,  $NH(C=O)R^4$ ,  $NH(C=O)OR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^5$ ,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 헤테로아릴 (이는 할로, 시아노,  $(C=O)NR^4R^5$  또는  $R^4$ 로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^2$ 는 수소, 히드록시 또는  $CH(R^{2a})(R^{2b})$ 이고;

$R^{2a}$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 알킬 기는 할로, 히드록시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$  및  $OR^4$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^{2b}$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로, 히드록시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^3$ 은 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$ ,  $OR^4$ ,  $(C=O)R^4$ ,  $(C=O)OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NH(C=O)R^4$ ,  $NH(C=O)OR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^5$  및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^4$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

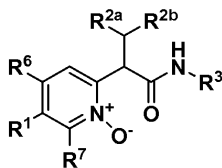
$R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

$R^6$ 은 수소, 시아노, 할로,  $R^4$  또는  $OR^4$ 이고;

$R^7$ 은 수소, 시아노, 할로,  $R^4$  또는  $OR^4$ 이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서  $R^1$ 은 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$ ,  $OR^4$ ,  $(C=O)R^4$ ,  $(C=O)OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $(C_{1-3}$  알킬) $NR^4R^5$ ,  $NH(C=O)R^4$ ,  $NH(C=O)OR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^5$ ,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 헤테로아릴 (이는  $R^4$ 로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^{2a}$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 알킬 기는 할로, 히드록시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$  및  $OR^4$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^{2b}$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로, 히드록시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^3$ 은 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$ ,  $OR^4$ ,  $(C=O)R^4$ ,  $(C=O)OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NH(C=O)R^4$ ,  $NH(C=O)OR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^5$  및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^4$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

$R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

$R^6$ 은 수소, 할로,  $R^4$  또는  $OR^4$ 이고;

$R^7$ 은 수소, 할로,  $R^4$  또는  $OR^4$ 이다.

## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R^1$ 은 아릴이고, 이는 클로로, 플루오로,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 헤테로아릴 (이는  $R^4$ 로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 페닐이고, 이는 할로,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 테트라졸릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{2a}$ 는 아릴이고, 이는 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되고,  $R^{2b}$ 는 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 6

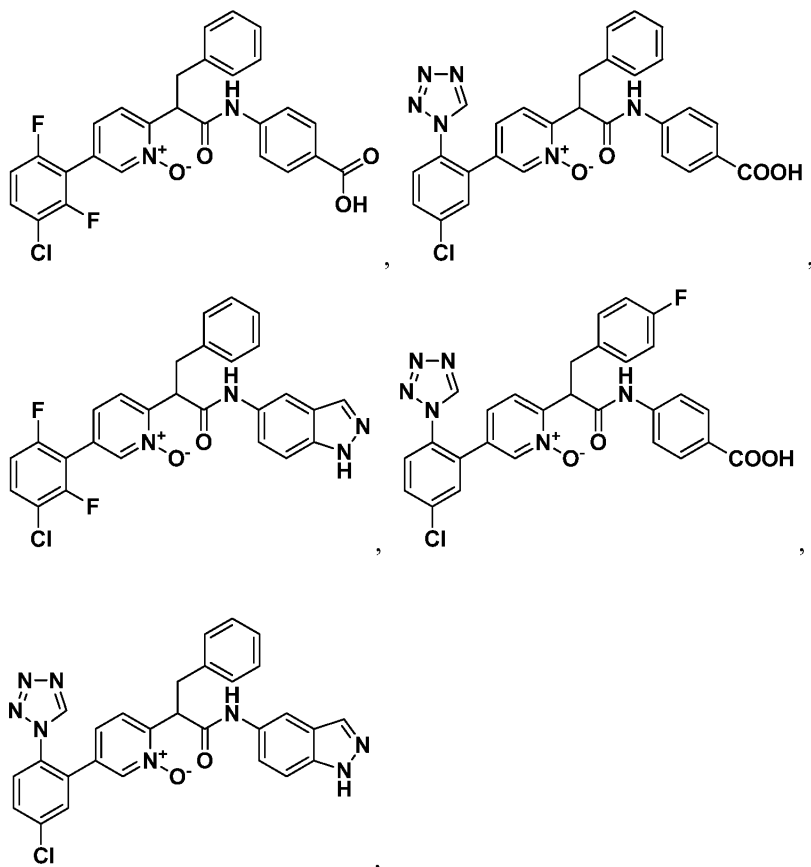
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{2a}$ 는 시클로프로필이고,  $R^{2b}$ 는 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴기는 할로,  $R^4$  및  $(C=O)OR^4$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 것인 화합물:



또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 10

혈액 중 혈전 형성의 억제 또는 혈액 중 혈전 형성의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 제9항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 혈액 중 혈전 형성을 억제하거나 혈액 중 혈전 형성을 치료하는 방법.

#### 청구항 11

혈액 중 혈전 형성의 예방을 필요로 하는 포유동물에게 제9항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 혈액 중 혈전 형성을 예방하는 방법.

#### 청구항 12

정맥 혈전색전증 및 폐 색전증의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 제9항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 정맥 혈전색전증 및 폐 색전증을 치료하는 방법.

#### 청구항 13

심부 정맥 혈전증의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 제9항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 심부 정맥 혈전증을 치료하는 방법.

#### 청구항 14

혈전색전성 졸중의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 제9항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 혈전 색전성 졸중을 치료하는 방법.

#### 청구항 15

포유동물에서 트롬빈의 억제, 혈전 형성의 억제, 혈전 형성의 치료 또는 혈전 형성의 예방을 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

#### 청구항 16

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물.

### 발명의 설명

### 배경 기술

- [0001] 인자 XIa는 혈액 응고의 조절에 관여하는 혈장 세린 프로테아제이다. 혈액 응고는 유기체의 항상성의 조절의 필수적이고 중요한 부분이지만, 비정상적 혈액 응고는 또한 유해 효과를 가질 수 있다. 예를 들어, 혈전증은 심장 혈관 또는 심장강 내부의 혈병의 형성 또는 존재이다. 이러한 혈병은 혈관에 머물러 순환을 차단하고 심장 발작 또는 졸중을 유도할 수 있다. 혈전색전성 장애는 산업화 사회에서 사망률 및 장애의 가장 큰 원인이다.
- [0002] 혈액 응고는 포유동물의 생존에 필수인 혈류의 제어 과정이다. 응고 과정, 및 상처 치유 후 응괴의 후속 용해가 혈관 손상 후 일어나고 시작되며, 이는 4개의 상으로 나뉠 수 있다. 제1 상인 혈관압박 또는 혈관수축은 손상된 영역에서 혈액 손실의 감소를 유발할 수 있다. 다음 상인 트롬빈에 의한 혈소판 활성화에서, 혈소판은 혈관 벽 손상 부위에 부착되어 혈소판 응집체를 형성한다. 제3 상인 응고 복합체의 형성은 트롬빈의 대량 형성으로 이어지며, 이는 가용성 피브리노겐을 2개의 작은 펩티드의 절단에 의해 피브린으로 전환시킨다. 제4 상에서, 상처 치유 후, 혈전은 내인성 섬유소용해 시스템의 주요 효소인 플라스민의 작용에 의해 용해된다.
- [0003] 2개의 대안적 경로는 피브린 응괴, 내인성 및 외인성 경로의 형성으로 이어질 수 있다. 이들 경로는 상이한 메카니즘에 의해 개시되지만, 이후 상에서 이들은 응고 캐스케이드의 공통의 최종 경로를 제공하도록 모인다. 응고의 이러한 최종 경로에서, 응고 인자 X는 활성화된다. 활성화된 인자 X는 혈액 중 불활성 전구체 프로트롬빈 순환으로부터의 트롬빈의 형성을 담당한다. 상처 없이 비정상적으로 혈관 벽의 바닥에 혈전이 형성되는 것은 내인성 경로의 결과이다. 조직 손상 또는 상해에 대한 반응으로서의 피브린 응괴 형성은 외인성 경로의 결과이다. 경로 둘 다는 응고 인자로서 공지되어 있는 비교적 많은 수의 단백질을 포함한다. 내인성 경로는 혈소판으로부터 응고 인자 V, VIII, IX, X, XI 및 XII 및 또한 프리칼리크레인, 고분자량 키니노젠, 칼슘 이온 및 인지질을 요구한다. 따라서, 인자 XIa의 활성화는 응고의 활성화의 2개의 경로 사이의 교차 중심점이다. 인자 XIa는 혈액 응고에서 중요한 역할을 갖는다.
- [0004] 응고는 혈액이 인공 표면에 노출될 때 (예를 들어, 혈액투석, "온-펌프" 심혈관 수술, 혈관 이식편, 박테리아 패혈증 동안) 세포 표면, 세포 수용체, 세포 파편, DNA, RNA, 및 세포외 매트릭스 상에서 개시된다. 이 과정은

또한 접촉 활성화로 칭해진다. 인자 XII의 표면 흡수는 인자 XII 분자에서의 입체형태 변화로 이어지고, 그에 의해 단백질분해 활성 인자 XII 분자 (인자 25 XIIa 및 인자 XIIIf)에 대한 활성화를 용이하게 한다. 인자 XIIa (또는 XIIIf)는 혈장 프리칼리크레인 및 인자 XI를 포함한 다수의 표적 단백질을 갖는다. 활성 혈장 칼리크레인은 추가로 인자 XII를 활성화시켜, 접촉 활성화의 증폭으로 이어진다. 대안적으로, 세린 프로테아제 프롤립타르복실펩티다제는 세포의 표면 및 매트릭스 상에 형성된 다중단백질 복합체에서 고분자량 키니노겐과 복합체화된 혈장 칼리크레인을 활성화시킬 수 있다 (Shariat-Madar et al., Blood, 108:192-199 (2006)). 접촉 활성화는 혈전증 및 염증의 조절에 대해 부분적으로 책임이 있는 표면 매개 과정이고, 적어도 부분적으로 섬유소용해-, 보체-, 키니노겐/키닌-, 및 다른 체액 및 세포 경로에 의해 매개된다 (검토를 위해, 문헌 [Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins(2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, pp. 105-128 (1998)] ). 혈전색전성 5종 질환에 대한 접촉 활성화 시스템의 생물학적 관련성은 인자 XII 결핍 마우스의 표현형에 의해 지지된다. 보다 구체적으로, 인자 XII 결핍 마우스는 여러 혈전증 모델 뿐만 아니라 졸중 모델에서 혈전성 혈관 폐색으로부터 보호되고, XII 결핍 마우스의 표현형은 XI 결핍 마우스와 동일하였다 (Renne et al., J Exp. Med., 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., J Exp. Med., 203:513-518 (2006)). 인자 XI이 인자 XIIa로부터 하류라는 사실은 XII 및 XI 결핍 마우스의 동일한 표현형과 조합되어, 접촉 활성화 시스템이 생체내 인자 XI 활성화에서 주요 역할을 할 수 있음을 시사한다.

[0005] 혈장 칼리크레인은 트립신-유사 세린 프로테아제의 지모겐이고, 혈장에 존재한다. 유전자 구조는 인자 XI의 것과 유사하다. 전체적으로, 혈장 칼리크레인의 아미노산 서열은 인자 XI에 대해 58% 상동성을 갖는다. 내부 I 389-R390 결합에서의 인자 XIIa에 의한 단백질분해 활성화는 중쇄 (371개 아미노산) 및 경쇄 (248개 아미노산)를 제공한다. 혈장 칼리크레인의 활성 부위는 경쇄에 함유되어 있다. 혈장 칼리크레인의 경쇄는 알파 2 마크로글로불린 및 C1-억제제를 포함한 프로테아제 15 억제제와 반응한다. 흥미롭게도, 헤파린은 고분자량 키니노겐 (HMWK)의 존재 하에 항트롬빈 III에 의한 혈장 칼리크레인의 억제를 유의하게 가속화한다. 혈액에서, 혈장 칼리크레인의 대부분은 HMWK와의 복합체로 순환한다. 혈장 칼리크레인은 HMWK를 절단하여 브라디키닌을 유리시킨다. 브라디키닌 방출은 혈관 투과성 및 혈관확장의 증가를 일으킨다 (검토를 위해, 문헌 [Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, pp. 105-128 (1998)] ).

[0006] C1-에스테라제 억제제에 대한 유전적 결핍을 나타내는 환자는 손, 발, 얼굴, 인후, 생식기 및 위장관을 포함한 신체 전반에 걸친 간헐적 종창을 일으키는 평생 질환인 유전성 혈관부종 (HAE)을 앓고 있다. 급성 삽화로부터 발생하는 블리스터의 분석은 높은 수준의 혈장 칼리크레인을 함유하는 것으로 제시된 바 있고, 단백질-기반 가역적 혈장 칼리크레인 억제제인 에칼란티드 (칼비터(Kalbitor))로의 처리는 HAE의 급성 발작의 치료를 위해 FDA에 의해 승인된 바 있다 (Schneider, L, et al., J.Allergy Clin.Immunol., 120: p.416 (2007)).

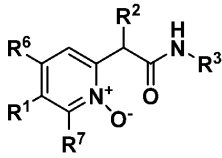
[0007] 추가적으로, 혈장 칼리크레인-키닌 시스템은 진행성 당뇨병성 황반 부종 (DME)으로 진단된 환자에서 비정상적으로 풍부하다. 최근 공개는 혈장 칼리크레인이 당뇨병성 실치류 모델에서 관찰된 망막 혈관 누출 및 기능장애에 기여하고 (A. Clermont, et al., Diabetes, 60:1590 (2011)), 소분자 혈장 칼리크레인 억제제로의 처리가 관찰된 망막 혈관 투과성 및 망막 혈류와 관련된 다른 이상을 호전시킨다는 것을 제시한 바 있다.

[0008] 인자 XIa 억제제 화합물은 WO2014160592, WO2013022814, WO 2013022814, WO 2013022818, WO 2013055984, WO2013056034, WO2013056060, WO2013118805, WO2013093484, WO2002042273, WO2002037937, WO2002060894, WO2003015715, WO2004002405, US20040180855, WO2004080971, WO2004094372, US20050228000, US20050282805, WO2005123680, US20090036438, US20120088758, US20060074103, WO2006062972, WO2006076246, US20060154915, US20090062287, US20060183771, WO2007070818, WO2007070816, WO2007070826, WO2008076805, WO2008157162, WO2009114677, WO2011100402, 및 WO2011100401에 기재되어 있다.

## 발명의 내용

[0009] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0010] <화학식 I>



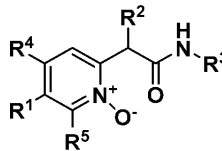
[0011]

[0012] 화학식 I의 화합물은 선택적 인자 XIa 억제제 또는 인자 XIa 및 혈장 칼리크레인의 이중 억제제이고, 그 자체로 혈전증, 색전증, 응고항진 또는 섬유화 변화를 포함한, 인자 XIa 또는 혈장 칼리크레인의 억제로부터 이익을 얻을 수 있는 1종 이상의 질환 상태의 치료, 억제 또는 호전에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 추가로 혈전증, 색전증, 응고항진 또는 섬유화 변화의 치료에 유용한 다른 약물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 다른 치료상 유효한 작용제와 조합으로 사용될 수 있다. 본 발명은 게다가 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법, 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0014] <화학식 I>



[0015]

[0016] 여기서  $R^1$ 은 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$ ,  $OR^4$ ,  $(C=O)R^4$ ,  $(C=O)OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $(C_{1-3}$  알킬) $NR^4R^5$ ,  $NH(C=O)R^4$ ,  $NH(C=O)OR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^5$ ,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 헤테로아릴 (이는 할로, 시아노,  $(C=O)NR^4R^5$  또는  $R^4$ 로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0017]  $R^2$ 는 수소, 히드록시 또는  $CH(R^{2a})(R^{2b})$ 이고;

[0018]  $R^{2a}$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 알킬 기는 할로, 히드록시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$  및  $OR^4$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0019]  $R^{2b}$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로, 히드록시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0020]  $R^3$ 은 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$ ,  $OR^4$ ,  $(C=O)R^4$ ,  $(C=O)OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NH(C=O)R^4$ ,  $NH(C=O)OR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^5$  및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0021]  $R^4$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0022]  $R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

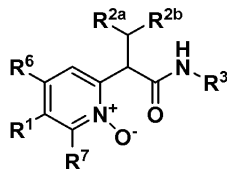


[0023]  $R^6$ 은 수소, 시아노, 할로,  $R^4$  또는  $OR^4$ 이고;

[0024]  $R^7$ 은 수소, 시아노, 할로,  $R^4$  또는  $OR^4$ 이다.

[0025] 본 발명의 한 실시양태는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0026] <화학식 Ia>



[0027]

[0028] 여기서  $R^1$ 은 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$ ,  $OR^4$ ,  $(C=O)R^4$ ,  $(C=O)OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $(C_{1-3} 알킬)NR^4R^5$ ,  $NH(C=O)R^4$ ,  $NH(C=O)OR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^5$ ,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 헤테로아릴 (이는  $R^4$ 로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0029]  $R^{2a}$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 알킬 기는 할로, 히드록시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$  및  $OR^4$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0030]  $R^{2b}$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로, 히드록시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0031]  $R^3$ 은 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$ ,  $OR^4$ ,  $(C=O)R^4$ ,  $(C=O)OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NH(C=O)R^4$ ,  $NH(C=O)OR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^5$  및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0032]  $R^4$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0033]  $R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0034]  $R^6$ 은 수소, 할로,  $R^4$  또는  $OR^4$ 이고;

[0035]  $R^7$ 은 수소, 할로,  $R^4$  또는  $OR^4$ 이다.

[0036] 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^1$ 은 아릴이고, 이는 할로,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 헤테로아릴 (이는 임의로  $R^4$ 로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 실시양태의 한 부류에서,  $R^1$ 은 페닐이고, 이는 할로,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 티아디아졸릴, 피라지닐 및 피라졸릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 실시양태의 한 하위부류에서,  $R^1$ 은 페닐이고, 이는 클로로, 플루오로,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 테트라졸릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

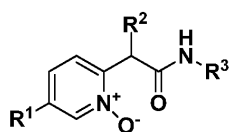
[0037] 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는  $CH(R^{2a})(R^{2b})$ 이다.

[0038] 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^{2a}$ 는 아릴이고, 이는 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환된다. 실시양태의 한 부류에서,  $R^{2a}$ 는 페닐이다. 실시양태의 또 다른 부류에서,  $R^{2a}$ 는 페닐이고, 이는 할로로 치환된다. 실시양태의 또 다른 실시양태에서,  $R^{2a}$ 는 시클로프로필이다.

[0039] 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^{2b}$ 는 수소이다.

[0040] 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로,  $R^4$  및  $(C=O)OR^4$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 실시양태의 한 부류에서,  $R^3$ 은 아릴이고, 이는 임의로 치환된  $(C=O)OR^4$ 이다. 실시양태의 또 다른 부류에서,  $R^3$ 은 헤테로아릴이다.

[0041] 본 발명은 또한 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



[0042]

[0043] 여기서  $R^1$ 은 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$ ,  $OR^4$ ,  $(C=O)R^4$ ,  $(C=O)OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NH(C=O)R^4$ ,  $NH(C=O)OR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^5$ ,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 헤테로아릴 (이는  $R^4$ 로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0044]  $R^2$ 는 수소 또는  $CH(R^{2a})(R^{2b})$ 이고;

[0045]  $R^{2a}$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 알킬 기는 할로, 히드록시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$  및  $OR^4$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0046]  $R^{2b}$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로, 히드록시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0047]  $R^3$ 은 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^4$ ,  $OR^4$ ,  $(C=O)R^4$ ,  $(C=O)OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NH(C=O)R^4$ ,  $NH(C=O)OR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^5$  및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0048]  $R^4$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0049]  $R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0050] 상기 제시된 바람직한 부류 및 하위부류에 대한 언급은 달리 언급되지 않는 한 특정하고 바람직한 기의 모든 조합을 포함하는 것을 의미한다.

[0051] 본 발명의 구체적 실시양태는 실시예 1 내지 59로서 본원에 확인된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포

함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0052] 상기 기재된 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물 및 제약상 허용되는 담체로 구성된 제약 조성물이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본원에서 구체적으로 개시된 화합물 중 임의의 것으로 구성된 제약 조성물을 포괄하는 것으로 고려된다. 본 발명의 이들 및 다른 측면은 본원에 함유된 교시로부터 명백할 것이다.
- [0053] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 중에 본 발명의 화합물을 포함하는, 포유동물에서, 혈소판의 손실을 억제하고, 혈소판 응집체의 형성을 억제하고, 피브린의 형성을 억제하고, 혈전 형성을 억제하고, 색전 형성을 억제하고, 염증성 장애를 치료하기 위한 조성물을 포함한다. 이들 조성물은 임의로 항응고제, 항혈소판제, 및 혈전 용해제를 포함할 수 있다. 조성물은 바람직한 억제제를 실시하기 위해 혈액, 혈액 제품, 또는 포유동물 기관에 첨가될 수 있다.
- [0054] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 중에 본 발명의 화합물을 포함하는, 포유동물에서, 불안정형 협심증, 불안정 협심증, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 심방 세동, 혈전성 줄증, 색전성 줄증, 심부 정맥 혈전증, 파종성 혈관내 응고, 피브린의 안구 축적, 및 재소통 혈관의 재폐색 또는 재협착을 예방 또는 치료하기 위한 조성물을 포함한다. 이들 조성물은 임의로 항응고제, 항혈소판제, 및 혈전용해제를 포함할 수 있다.
- [0055] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 공유적으로 또는 비공유적으로 표면에 부착시킴으로써 포유동물에서 표면의 혈전형성성을 감소시키는 방법을 포함한다.
- [0056] 본 발명의 화합물은 인자 XIa 억제제이고, 예를 들어, 관상 동맥 질환을 예방하는데 치료 가치를 가질 수 있다. 화합물은 선택적 인자 XIa 억제제 또는 인자 XIa 및 혈장 칼리크레인의 이중 억제제이다.
- [0057] 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염의 형태로 투여될 수 있다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 무기 또는 유기 염기 및 무기 또는 유기 산을 포함한 제약상 허용되는 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 용어 "제약상 허용되는 염" 내에 포괄되는 염기성 화합물의 염은, 일반적으로 유리 염기를 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시킴으로써 제조되는 본 발명의 화합물의 비독성 염을 지칭한다. 본 발명의 염기성 화합물의 대표적인 염은 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스피레이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비카르보네이트, 비스페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 시클로펜탄 프로피오네이트, 디에틸아세트산, 디글루코네이트, 디히드로클로라이드, 도데실술포네이트, 에테데이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 에탄술포네이트, 포름산, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헤미술포이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥실레조르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 히드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이소니코틴산, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술포에이트, 메탄술포네이트, 뮤케이트, 2-나프탈렌술포네이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄 염, 올레에이트, 옥살레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 펙티네이트, 퍼술포에이트, 포스페이트/디포스페이트, 피멜산, 페닐프로피온산, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 술포에이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 트리플루오로아세테이트, 운데코네이트, 발레레이트 등. 게다가, 본 발명의 화합물이 산성 모이어티를 보유하는 경우에, 그의 적합한 제약상 허용되는 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망가니즈, 제1망가니즈, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한 무기 염기로부터 유도된 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 바람직하다. 제약상 허용되는 유기 비-독성 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급, 및 3급 아민, 시클릭 아민, 디시클로헥실 아민 및 염기성 이온-교환 수지, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등의 염을 포함한다. 또한, 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 디알킬 술포에이트 예컨대 디메틸, 디에틸, 디부틸; 및 디아릴 술포에이트, 장쇄 할라이드 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드, 벤질 및 페네틸 브로마이드와 같은 아르알킬 할라이드 등과 같은 작용제로 4급화될 수 있

다.

- [0058] 이들 염은 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 등량의 본 발명의 화합물 및 목적 산, 염기 등을 함유하는 용액을 혼합한 다음, 염을 여과하거나 용매를 증류하여 목적 염을 수집함으로써 수득될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 그의 염은 용매 예컨대 물, 에탄올, 또는 글리세롤과 용매화물을 형성할 수 있다. 본 발명의 화합물은 측쇄의 치환기의 유형에 따라 동시에 산 부가염 및 염기와의 염을 형성할 수 있다.
- [0059] 본 발명은 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물의 모든 입체이성질체 형태를 포괄한다. 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물에 존재하는 비대칭 중심은 모두 서로 독립적으로 (R) 배위 또는 (S) 배위를 갖는다. 키랄 탄소에 대한 결합이 본 발명의 구조 화학식에서 직선으로 도시되는 경우에, 키랄 탄소의 (R) 및 (S) 배위 둘 다, 및 이에 따른 거울상이성질체 둘 다 및 그의 혼합물이 화학식 내에 포함되는 것으로 이해된다. 유사하게, 화합물 명칭이 키랄 탄소에 대한 키랄 지정 없이 언급되는 경우에, 키랄 탄소의 (R) 및 (S) 배위 둘 다, 및 이에 따른 개별 거울상이성질체 및 그의 혼합물이 명칭에 포함되는 것으로 이해된다. 특정한 입체이성질체 또는 그의 혼합물의 제조는 이러한 입체이성질체 또는 혼합물이 수득되는 실시예에서 확인될 수 있지만, 이는 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주 내에 모든 입체이성질체 및 그의 혼합물이 포함되는 것을 제한하지는 않는다.
- [0060] 본 발명은 모든 가능한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 및 2종 이상의 입체이성질체의 모든 비의 혼합물, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 따라서, 거울상이성질체는, 좌선성 및 우선성 대장체 둘 다로서의 거울상이성질체적으로 순수한 형태, 라세미체 형태, 및 2종의 거울상이성질체의 모든 비의 혼합물의 형태로 본 발명의 대상이다. 시스/트랜스 이성질현상의 경우에, 본 발명은 시스 형태 및 트랜스 형태 둘 다 뿐만 아니라 이들 형태의 모든 비의 혼합물을 포함한다. 개별 입체이성질체의 제조는, 원하는 경우에, 통상적인 방법에 의한, 예를 들어 크로마토그래피 또는 결정화에 의한 혼합물의 분리에 의해, 합성을 위한 입체화학적으로 균일한 출발 물질의 사용에 의해, 또는 입체선택적 합성에 의해 수행될 수 있다. 임의로 유도체화는 입체이성질체의 분리 전에 수행될 수 있다. 입체이성질체의 혼합물의 분리는 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물의 합성 동안 중간 단계에서 수행될 수 있거나, 또는 최종 라세미 생성물에 대해 행해질 수 있다. 절대 입체화학은, 필요한 경우에, 공지된 배위의 입체생성 중심을 함유하는 시약을 사용하여 유도체화된 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X선 결정학에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 화합물이 호변이성질체화 가능한 경우에, 모든 개별 호변이성질체 뿐만 아니라 그의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명은 이러한 모든 이성질체, 뿐만 아니라, 염, 용매화물 (수화물 포함), 및 이러한 라세미체, 거울상이성질체, 부분 입체이성질체 및 호변이성질체 및 그의 혼합물의 용매화된 염을 포함한다.
- [0061] 본 발명의 화합물에서, 원자는 그의 천연 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나, 또는 원자 중 1개 이상은 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 우세하게 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 특정한 동위원소에서 인위적으로 농축될 수 있다. 본 발명은 구체적으로 및 일반적으로 기재된 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소 (H)의 상이한 동위원소 형태는 경수소 ( $^1\text{H}$ ) 및 중수소 ( $^2\text{H}$ )를 포함한다. 경수소는 자연에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다. 중수소에 대한 농축은 특정 치료 이점, 예컨대 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소를 제공할 수 있거나, 또는 생물학적 샘플의 특징화를 위한 표준물로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 동위원소-농축된 화합물은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 적절한 동위원소-농축된 시약 및/또는 중간체를 사용하여 본원에서 일반적인 방법 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 과도한 실험 없이 제조될 수 있다.
- [0062] 임의의 가변기 (예를 들어  $R^4$  등)가 임의의 구성요소에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에 대한 그의 정의는 모든 다른 경우에서 독립적이다. 또한, 치환기 및 가변기의 조합은 단지 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다. 치환기로부터 고리계 안으로 그어진 선은 나타낸 결합이 치환가능한 고리 원자 중 임의의 것에 부착될 수 있다는 것을 나타낸다. 고리계가 비시클릭인 경우에, 결합은 비시클릭 모이어티의 어느 한 고리 상의 적합한 원자 중 임의의 것에 부착될 수 있는 것으로 의도된다.
- [0063] 1개 이상의 규소 (Si) 원자는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 1개 이상의 탄소 원자 대신에 본 발명의 화합물 내로 혼입되어, 화학적으로 안정하고, 용이하게 이용가능한 출발 물질로부터 관련 기술분야에 공지된 기술에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화합물을 제공할 수 있는 것으로 이해된다. 탄소 및 규소는 유사한 C-원소 및 Si-원소 결합을 비교 시 그의 공유결합 반경이 상이하여 결합 거리 및 입체 배열에서의 차이로 이어진다. 이들 차이는 탄소와 비교 시 규소-함유 화합물의 크기 및 형상의 미묘한 변화로 이어진다. 관련 기술분야의 통



상의 기술자는 크기 및 형상 차이가 효력, 용해도, 오프-타겟 활성의 결여, 포장 특성 등에서의 미묘한 또는 극적인 변화로 이어질 수 있음을 이해할 것이다. (Diass, J. O. et al. Organometallics (2006) 5:1188-1198; Showell, G.A. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006) 16:2555-2558).

[0064] 본 발명의 화합물에 대한 치환기 및 치환 패턴은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택되어 화학적으로 안정하고, 용이하게 이용가능한 출발 물질로부터 관련 기술분야에 공지된 기술, 뿐만 아니라 하기 제시된 방법에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화합물을 제공할 수 있는 것으로 이해된다. 치환기가 그 자체로 1개 초과로 기로 치환되는 경우에, 안정한 구조가 생성되는 한, 이들 다수의 기가 동일한 탄소 상에 또는 상이한 탄소 상에 있을 수 있는 것으로 이해된다. 어구 (1개 이상의 치환기로) "임의로 치환된"은 해당 기가 비치환되거나 또는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있음을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0065] 게다가, 본 발명의 화합물은 무정형 형태 및/또는 1종 이상의 결정질 형태로 존재할 수 있으며, 그 자체로 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물의 이러한 모든 무정형 및 결정질 형태 및 그의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명의 화합물 중 일부는 물과의 용매화물 (즉, 수화물) 또는 통상의 유기 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다. 본 발명의 화합물의 이러한 용매화물 및 수화물, 특히 제약상 허용되는 용매화물 및 수화물은 마찬가지로 비용매화 형태 및 무수 형태와 함께 본 발명의 범주 내에 포괄된다.

[0066] 특정 화학식 또는 실시양태, 예를 들어, 화학식 I 또는 화학식 Ia 또는 본원에 기재되거나 청구된 임의의 다른 일반적 구조 화학식 또는 특정 화합물로서의 본 발명의 화합물에 대한 언급은, 달리 명시되지 않는 한, 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염, 이러한 화합물의 용매화물 및 그의 용매화된 염 형태를 포함한, 화합물 또는 실시양태의 범주 내에 있는 특정 화합물 또는 화합물들을, 이러한 형태가 가능한 경우에 포괄하는 것으로 의도된다.

[0067] 또한, 본 발명의 화합물에 존재하는 카르복실산 (-COOH) 또는 알콜 기의 경우에, 카르복실산 유도체의 제약상 허용되는 에스테르, 에컨대 메틸, 에틸 또는 피발로일옥시메틸, 또는 알콜의 아실 유도체, 에컨대 O-아세틸, O-피발로일, O-벤조일, 및 O-아미노아실 사용될 수 있다. 지속-방출 또는 전구약물 제제로서 사용하기 위해 용해도 또는 가수분해 특성을 변형시키기 위해, 관련 기술분야에 공지된 그러한 에스테르 및 아실 기가 포함된다.

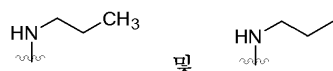
[0068] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물이 분자 내에 산성 및 염기성 기를 동시에 함유하는 경우에, 본 발명은 또한 언급된 염 형태에 이외에도 내부 염 또는 베타인 (즈비터이온)을 포함한다. 염은 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있는 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 용매 또는 분산제 중에서의 유기 또는 무기 산 또는 염기와 조합에 의해, 또는 다른 염으로부터의 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의해 수득될 수 있다. 본 발명은 또한 낮은 생리학상 상용성으로 인해 제약에 직접적으로 사용하기에는 적합하지 않지만, 예를 들어, 화학적 반응을 위한 또는 제약상 허용되는 염의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있는 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물의 모든 염을 포함한다.

[0069] 본 발명의 범주 내의 화합물로 생체내 전환되는 본 발명의 화합물의 임의의 제약상 허용되는 전구약물 변형은 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 예를 들어, 에스테르는 화합물 내의 이용가능한 카르복실산 기의 에스테르화 또는 이용가능한 히드록시 기 상의 에스테르의 형성에 의해 임의로 제조될 수 있다. 유사하게, 불안정성 아미드가 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 에스테르 또는 아미드는 특히 생체내에서 산 (또는 전환이 일어나는 유체 또는 조직의 pH에 따라 -COO-) 또는 히드록시 형태로 다시 가수분해될 수 있는 전구약물로서 작용하도록 제조될 수 있으며, 그 자체가 본 발명의 범주 내에 포괄된다. 제약상 허용되는 전구약물 변형의 예는 -C<sub>1-6</sub>알킬 에스테르 및 페닐 에스테르로 치환된 -C<sub>1-6</sub>알킬을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0070] 따라서, 본원에 기재되고 청구된 일반적 구조 화학식, 실시양태 내의 화합물 및 특정 화합물은, 달리 명시되지 않는 한, 그의 염, 모든 가능한 입체이성질체 및 호변이성질체, 물리적 형태 (예를 들어, 무정형 및 결정질 형태), 용매화물 및 수화물 형태, 및 이들 형태의 임의의 조합, 뿐만 아니라 그의 염, 그의 전구약물 형태, 및 그의 전구약물 형태의 염을, 이러한 형태가 가능한 경우에 포괄한다.

[0071] 본원에 나타난 경우를 제외하고, 용어 "알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 알킬 기에 대해 통상적으로 사용되는 약어는 명세서 전반에 걸쳐 사용되고, 예를 들어 메틸은 "Me" 또는 CH<sub>3</sub>, 또는 말단기로서 연장된 결합인 기호, 예를 들어 "—"를 포함하는 통상적인 약어에 의해 나타내어질 수 있고, 에틸은 "Et" 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>에 의해 나타내어질 수 있고, 프로필은 "Pr" 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>에 의해 나타내어질 수 있고, 부틸은 "Bu" 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>에 의해 나타내어질 수 있는

등이다. "C<sub>1-4</sub> 알킬" (또는 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬")은, 예를 들어, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는, 모든 이성질체를 포함한 선형 또는 분지쇄 알킬 기를 의미한다. 예를 들어, 구조



[0072]

[0073] 는 동등한 의미를 갖는다. C<sub>1-4</sub> 알킬은 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 포함한다. 어떠한 숫자도 명시되지 않은 경우에, 1-4개의 탄소 원자가 선형 또는 분지형 알킬 기에 대해 의도된다.

[0074] 본원에 나타난 경우를 제외하고, "알칸올"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 지방족 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올 등을 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 -OH 기는 임의의 지방족 탄소, 예를 들어, 프로판-1-올, 프로판-2-올 등에 부착된다.

[0075] 나타난 경우를 제외하고, 용어 "시클로알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 포화 지방족 탄화수소 기를 의미하고, 가교 및 융합된 시스템을 포함할 수 있다. 예를 들어, "시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 비사이클[2.2.2]옥타닐 등을 포함한다.

[0076] 나타난 경우를 제외하고, 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘을 의미한다.

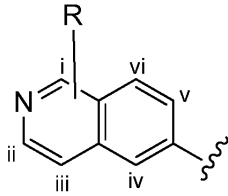
[0077] 나타난 경우를 제외하고, 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 각 고리 내에 10개 이하의 원자의 안정한 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리를 나타내고, 여기서 적어도 1개의 고리는 방향족이고, 적어도 1개의 고리는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유한다. 헤테로아릴은 비시클릭 융합된 고리계를 포함할 수 있으며, 여기서 적어도 1개의 고리는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 여기서 1개의 고리는 방향족이고, 1개는 포화된다. 이러한 정의의 범주 내의 헤테로아릴 기는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 벤조이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜릴, 벤조사졸릴, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 신놀리닐, 푸라닐, 인돌리닐, 인돌릴, 인돌라지닐, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프토피리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸린, 이속사졸린, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴놀살리닐, 테트라졸릴, 테트라졸로피리디닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 디히드로벤조이미다졸릴, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티오펜릴, 디히드로벤조사졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로퀴놀리닐, 메틸렌디옥시벤젠, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 옥사졸릴, 테트라-히드로퀴놀린 및 3-옥소-3,4디히드로-2N벤조[b][1,4]티아진. 헤테로아릴이 질소 원자를 함유하면, 그의 상응하는 N-옥시드가 또한 이러한 정의에 의해 포괄되는 것으로 이해된다.

[0078] 나타난 경우를 제외하고, 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 달리 명시되지 않는 한, O, N, S, SO, 또는 SO<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 방향족 고리를 의미하는 것으로 의도되고, 비시클릭 기를 포함한다. "헤테로시클릴"은 따라서 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피페리디닐, 테트라히드로티오펜릴 등. 헤테로사이클이 질소를 함유하는 경우에, 그의 상응하는 N-옥시드가 또한 이러한 정의에 의해 포괄되는 것으로 이해된다.

[0079] 나타난 경우를 제외하고, 용어 "아릴"은 각 고리 내에 12개 이하의 원자의 임의의 안정한 모노시클릭 또는 비시클릭 탄소 고리를 의미하는 것으로 의도되며, 여기서 적어도 1개의 고리는 방향족이다. 이러한 아릴 성분의 예는 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸 및 인다닐을 포함한다.

[0080] "셀라이트(Celite)®" (플루카(Fluka)) 디아토마이트는 규조토이고, "셀라이트"로 지칭될 수 있다.

[0081] 나타난 경우를 제외하고, 치환기 가변기 예컨대 하기 가변기 "R" (어느 하나의 특정한 비시클릭 고리 탄소 원자에 부착되지는 않은 것으로 도시됨)을 함유하는 구조



[0082]

[0083]

는 가변기가 임의의 비시클릭 고리 탄소 원자에 임의로 부착될 수 있는 구조를 나타낸다. 예를 들어, 상기 구조에 나타내어진 가변기 R은 6개의 비시클릭 고리 탄소 원자 i, ii, iii, iv, v 또는 vi 중 어느 하나에 부착될 수 있다.

[0084]

본원에 나타난 경우를 제외하고, 비시클릭 고리계는 2개의 고리가 2개의 원자를 공유하는 융합된 고리계, 및 2개의 고리가 1개의 원자를 공유하는 스피로 고리계를 포함한다.

[0085]

본 발명은 또한 전구약물 및 용매화물로서 작용하는 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물의 유도체를 포함한다. 전구약물은, 환자에게 투여 후에, 체내에서 정상적인 대사 또는 화학적 과정에 의해, 예컨대 혈액 중 가수분해를 통해 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물로 전환된다. 이러한 전구약물은 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물의 약물 흡수를 개선시키기 위해, 증진된 생체이용률, 조직 특이성 및/또는 세포 전달을 입증하는 것을 포함한다. 이러한 전구약물의 효과는 물리화학적 특성 예컨대 친지성, 분자량, 전하, 및 약물의 투과 특성을 결정하는 다른 물리화학적 특성의 변형으로부터 기인할 수 있다.

[0086]

입체이성질체 형태를 포함한, 염 형성이 가능한 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물로부터의 제약상 허용되는 염의 제조는 그 자체로 공지된 방식으로 수행된다. 염기성 시약 예컨대 히드록시드, 카르보네이트, 히드로겐카르보네이트, 알콕시드 및 암모니아 또는 유기 염기, 예를 들어, 트리메틸- 또는 트리에틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 또는 트리에탄올아민, 트로메타몰 또는 대안적으로 염기성 아미노산, 예를 들어 리신, 오르니틴 또는 아르기닌과 함께, 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물은 안정한 알칼리 금속, 알칼리 토금속 또는 임의로 치환된 암모늄 염을 형성한다. 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물이 염기성 기를 가지면, 안정한 산 부가염도 또한 강산을 사용하여 제조될 수 있다. 이를 위해, 무기 및 유기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 헥시황산, 인산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 4-브로모벤젠술폰산, 시클로헥실아미도술폰산, 트리플루오로메틸술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 글리세롤인산, 락트산, 말산, 아디프산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 글루콘산, 글루쿠론산, 팔미트산 또는 트리플루오로아세트산이 적합하다.

[0087]

본 발명은 또한 화학식 I 또는 화학식 Ia의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물의 제약상 허용되는 염 및/또는 임의로 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물의 입체이성질체 형태 또는 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물의 입체이성질체 형태의 제약상 허용되는 염을, 제약상 적합하고 제약상 허용되는 비히클, 첨가제 및/또는 다른 활성 물질 및 보조제와 함께 함유하는 의약에 관한 것이다.

[0088]

항응고 요법은 다양한 혈전성 상태, 특히 관상 동맥 및 뇌혈관 질환의 치료 및 예방에 대해 지시된다. 이 분야에 경험이 있는 사람은 항응고 요법을 필요로 하는 환경을 쉽게 인지한다. 본원에 사용된 용어 "환자"는 포유 동물 예컨대 영장류, 인간, 양, 말, 소, 돼지, 개, 고양이, 래트 및 마우스를 의미하는 것으로 받아들여진다.

[0089]

인자 XIa 또는 이중 인자 XIa/혈장 칼리크레인 억제제는 혈전성 상태를 갖는 개체의 항응고 요법에서 뿐만 아니라, 또한 혈액 응고의 억제가 요구되는 모든 경우에, 예컨대 저장된 전혈의 응고를 방지하고 시험 또는 저장에 위한 다른 생물학적 샘플에서의 응고를 방지하는데 유용할 수 있다. 따라서, 인자 XIa 또는 이중 인자 XIa/혈장 칼리크레인 억제제는 트롬빈을 함유하거나 트롬빈을 함유하는 것으로 추측되고, 예를 들어, 포유동물의 혈액을 혈관 이식편, 스텐트, 정형외과 보철물, 심장 보철물, 및 체외 순환 시스템으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질과 접촉시킬 때 혈액 응고가 억제되는 것이 바람직한 임의의 매질에 첨가되거나 그와 접촉될 수 있다.

[0090]

본 발명의 화합물은 포유동물에서, 정맥 혈전색전증 (예를 들어, 분리된 혈전에 의한 정맥의 폐쇄 또는 폐색; 분리된 혈전에 의한 폐 동맥의 폐쇄 또는 폐색), 심인성 혈전색전증 (예를 들어, 분리된 혈전에 의한 심장의 폐쇄 또는 폐색), 동맥 혈전증 (예를 들어, 동맥에 의해 공급된 조직의 경색을 유발할 수 있는 동맥 내 혈전의 형성), 아테롬성동맥경화증 (예를 들어, 불규칙하게 분포된 지질 침착물을 특징으로 하는 동맥경화증)을 치료 또는 예방하는데, 및 혈액을 응고시키기 위해 혈액과 접촉하는 장치의 성향을 낮추는데 유용할 수 있다.

[0091]

본 발명의 화합물로 치료 또는 예방될 수 있는 정맥 혈전색전증의 예는 정맥의 폐쇄, 폐 동맥의 폐쇄 (폐 색전

증), 심부 정맥 혈전증, 암 및 암 화학요법과 연관된 혈전증, 혈전성향성 질환과 함께 유전된 혈전증 예컨대 단백질 C 결핍, 단백질 S 결핍, 항트롬빈 III 결핍, 및 인자 V 라이덴, 및 후천성 혈전성향성 장애로 인한 혈전증 예컨대 전신 홍반성 루푸스 (염증성 결합 조직 질환)를 포함한다. 또한 정맥 혈전색전증에 관해서, 본 발명의 화합물은 유치 카테터의 개존성을 유지하는데 유용할 수 있다.

[0092] 본 발명의 화합물로 치료 또는 예방될 수 있는 심인성 혈전색전증의 예는 혈전색전성 졸중 (뇌 혈액 공급 장애와 관련된 신경계 고통을 유발하는 분리된 혈전), 심방 세동과 연관된 심인성 혈전색전증 (상부 심방실 근육 피브릴의 빠른, 불규칙한 움찔수축), 인공 심장 판막 예컨대 기계적 심장 판막과 연관된 심인성 혈전색전증, 및 심장 질환과 연관된 심인성 혈전색전증을 포함한다.

[0093] 동맥 혈전증의 예는 불안정형 협심증 (관상 기원의 흉부의 중증 협착성 통증), 심근경색 (불충분 혈액 공급으로 인한 심장 근육 세포 사멸), 허혈성 심장 질환 (혈액 공급의 폐쇄 (예컨대 동맥 협소화에 의한)로 인한 국부 빈혈), 경피 경관 관상 동맥성형술 동안 또는 그 후의 재폐색, 경피 경관 관상 동맥성형술 후의 재협착, 관상 동맥 우회로 이식의 폐색, 및 폐색성 뇌혈관 질환을 포함한다. 또한 동맥 혈전증에 관해서, 본 발명의 화합물은 동정맥 캐놀라에서 개존성을 유지하는데 유용할 수 있다.

[0094] 아테롬성동맥경화증의 예는 동맥경화증을 포함한다.

[0095] 본 발명의 화합물은 또한 칼리크레인 억제제이고, 유전성 혈관부종의 치료에 특히 유용할 수 있다.

[0096] 혈액과 접촉하는 장치의 예는 혈관 이식편, 스텐트, 정형외과 보철물, 심장 보철물 및 체외 순환 시스템을 포함한다.

[0097] 본 발명에 따른 의약은 경구, 흡입성, 직장 또는 경피 투여에 의해 또는 피하, 관절내, 복강내 또는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 경구 투여가 바람직하다. 화학식 I의 화합물 및 신체에서 혈액과 접촉하는 다른 표면으로의 스텐트의 코팅이 가능하다.

[0098] 본 발명은 또한 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 제약상 적합하고 제약상 허용되는 담체 및 임의로 추가의 적합한 활성 물질, 첨가제 또는 보조제를 사용하여 적합한 투여 형태가 되게 하는 것을 포함하는, 의약의 제조 방법에 관한 것이다.

[0099] 적합한 고체 또는 생약 제제 형태는, 예를 들어, 과립, 분말, 코팅된 정제, 정제, (마이크로)캡슐, 좌제, 시럽, 액, 현탁액, 에멀전, 점적제 또는 활성 물질의 지속 방출을 갖는 주사액 및 제제이며, 상기 제제에서 통상의 부형제 예컨대 비히클, 봉해제, 결합제, 코팅제, 팽윤제, 활택제 또는 윤활제, 향미제, 감미제 및 가용화제가 사용된다. 언급될 수 있는 빈번하게 사용되는 보조제는 탄산마그네슘, 이산화티타늄, 락토스, 만니톨 및 다른 당, 활석, 락토스, 젤라틴, 전분, 셀룰로스 및 그의 유도체, 동물 및 식물 오일 예컨대 대구 간 오일, 해바라기, 땅콩 또는 참깨 오일, 폴리에틸렌 글리콜 및 용매 예컨대, 예를 들어, 멸균수 및 1가 또는 다가 알콜 예컨대 글리세롤이다.

[0100] 인자 XIa 억제제 또는 이중 인자 XIa/혈장 칼리크레인 억제제를 이용하는 투여 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정한 화합물 또는 그의 염을 포함한 다양한 인자에 따라 선택된다. 통상의 숙련된 의사 또는 수의사는 상태의 진행을 예방, 방지, 또는 저지하는데 요구되는 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0101] 인자 XIa 억제제 또는 이중 인자 XIa/혈장 칼리크레인 억제제의 경구 투여량은, 지시된 효과를 위해 사용 시, 1일에 kg 체중당 약 0.01 mg (mg/kg/일) 내지 약 30 mg/kg/일, 바람직하게는 0.025-7.5 mg/kg/일, 보다 바람직하게는 0.1-2.5 mg/kg/일, 가장 바람직하게는 0.1-0.5 mg/kg/일 범위일 것이다 (달리 명시되지 않는 한, 활성 성분의 양은 유리 염기를 기준으로 함). 예를 들어, 80 kg 환자는 약 0.8 mg/일 내지 2.4 g/일, 바람직하게는 2-600 mg/일, 보다 바람직하게는 8-200 mg/일, 가장 바람직하게는 8-40 mg/kg/일을 제공받을 것이다. 따라서 1일 1회 투여를 위해 적합하게 제조된 의약은 0.8 mg 내지 2.4 g, 바람직하게는 2 mg 내지 600 mg, 보다 바람직하게는 8 mg 내지 200 mg, 가장 바람직하게는 8 mg 내지 40 mg, 예를 들어, 8 mg, 10 mg, 20 mg 및 40 mg을 함유할 것이다. 유리하게는, 인자 XIa 억제제는 1일 2, 3, 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다. 1일 2회 투여를 위해, 적합하게 제조된 의약은 0.4 mg 내지 4 g, 바람직하게는 1 mg 내지 300 mg, 보다 바람직하게는 4 mg 내지 100 mg, 가장 바람직하게는 4 mg 내지 20 mg, 예를 들어, 4 mg, 5 mg, 10 mg 및 20 mg을 함유할 것이다.

[0102] 정맥내로, 환자는 0.025-7.5 mg/kg/일, 바람직하게는 0.1-2.5 mg/kg/일, 보다 바람직하게는 0.1-0.5 mg/kg/일



사이를 전달하기에 충분한 양으로 활성 성분을 제공받을 것이다. 이러한 양은 다수의 적합한 방식으로, 예를 들어 1회의 연장된 기간 또는 1일 수회 동안 큰 부피의 저농도의 활성 성분으로, 단기간 동안, 예를 들어 1일 1회 적은 부피의 고농도의 활성 성분으로 투여될 수 있다. 전형적으로, 약 0.01-1.0 mg/mL 사이, 예를 들어 0.1 mg/mL, 0.3 mg/mL, 및 0.6 mg/mL의 활성 성분의 농도를 함유하는 통상적인 정맥내 제제가 제조되고, 1일에 0.01 mL/kg 환자 체중 내지 10.0 mL/kg 환자 체중, 예를 들어 0.1 mL/kg, 0.2 mL/kg, 0.5 mL/kg의 양으로 투여될 수 있다. 한 예에서, 0.5 mg/mL의 활성 성분의 농도를 갖는 정맥내 제제를 1일 2회 8 mL 제공받는 80 kg 환자는 1일에 활성 성분 8 mg을 제공받는다. 글루쿠론산, L-락트산, 아세트산, 시트르산 또는 정맥내 투여에 허용가능한 pH 범위에서 합리적 완충 용량을 갖는 임의의 제약상 허용되는 산/염기는 완충제로서 사용될 수 있다. 투여될 약물의 용해도에 따라 제제의 적절한 완충제 및 pH의 선택은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 행해진다.

[0103] 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물은 단독요법, 및 항혈전제 (항응고제 및 혈소판 응집 억제제), 혈전용해제 (플라스미노겐 활성화제), 다른 전섬유소용해 활성 물질, 혈압강하제, 혈당 조절제, 지질-저하제 및 항부정맥제를 포함한 다른 치료제와의 조합 둘 다를 투여될 수 있다.

[0104] 인자 XIa 억제제 또는 이중 인자 XIa/혈장 칼리크레인 억제제는 또한 다른 인자 XIa 억제제, 트롬빈 억제제, 트롬빈 수용체 길항제, 인자 VIIa 억제제, 인자 Xa 억제제, 인자 IXa 억제제, 인자 XIIa 억제제, 아테노신 디포스페이트 항혈소판제 (예를 들어, P2Y<sub>12</sub> 길항제), 피브리노겐 수용체 길항제 (예를 들어 불안정형 협심증을 치료 또는 예방하기 위한 또는 혈관성혈 후 재폐색 및 재협착을 방지하기 위한), 다른 항응고제 예컨대 아스피린을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 적합한 항응고제, 및 혈전용해제 예컨대 플라스미노겐 활성화제 또는 스트렙토키나제와 공-투여되어 다양한 혈관 병리상태의 치료에서 상승작용적 효과를 달성할 수 있다. 이러한 항응고제는, 예를 들어, 아픽사반, 다비가트란, 칸그렐로르, 티카그렐로르, 보라팍사르, 클로피도그렐, 에독사반, 미포메르센, 프라수그렐, 리바룩사반 및 세물로파린을 포함한다. 예를 들어, 관상 동맥 질환을 앓고 있는 환자, 및 혈관성혈 수술을 받은 환자는 피브리노겐 수용체 길항제 및 트롬빈 억제제의 공투여로부터 이익을 얻을 수 있다. 인자 XIa 억제제는 혈전 형성 후에 먼저 투여될 수 있고, 조직 플라스미노겐 활성화제 또는 다른 플라스미노겐 활성화제는 그 후에 투여된다.

[0105] 대안적으로 또는 추가적으로, 1종 이상의 추가의 약리학적 활성제는 본 발명의 화합물과 조합으로 투여될 수 있다. 추가의 활성제 (또는 작용제)는 본 발명의 화합물과 상이한, 투여 후 제약 활성 형태로 전환되는 전구약물을 포함한, 신체에서 활성인 제약 활성제 (또는 제약 활성제들)를 의미하는 것으로 의도되고, 또한 이러한 형태가 시판되거나 달리 화학적으로 가능한 경우에 상기 추가의 활성제의 유리-산, 유리-염기 및 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일반적으로, 항고혈압제, 추가의 이뇨제, 항아테롬성동맥경화제 예컨대 지질 변형 화합물, 항당뇨병제 및/또는 항비만제를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 임의의 적합한 추가의 활성제 또는 작용제는 단일 투여 제제 (고정 용량 약물 조합물)에서 본 발명의 화합물과 임의의 조합으로 사용될 수 있거나, 활성제의 동시 또는 순차적 투여 (개별 활성제의 공-투여)를 가능하게 하는 1종 이상의 개별 투여 제제로 환자에게 투여될 수 있다. 사용될 수 있는 추가의 활성제의 예는 안지오텐신 전환 효소 억제제 (예를 들어, 알라세프릴, 베나제프릴, 캄토프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 텔라프릴, 에날라프릴, 에날라프릴라트, 포시노프릴, 이미다프릴, 리시노프릴, 모벨티프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 스피라프릴, 테모카프릴, 또는 트란돌라프릴); 안지오텐신 수용체 차단제 또는 ARB로도 공지된 안지오텐신 II 수용체 길항제 (이는 유리-염기, 유리-산, 염 또는 전구-약물 형태일 수 있음), 예컨대 아질사르탄, 예를 들어, 아질사르탄 메독소밀 포타슘 (에다비(EDARBI)®), 칸데사르탄, 예를 들어, 칸데사르탄 실렉세틸 (아타칸드(ATACAND)®), 에프로사르탄, 예를 들어, 에프로사르탄 메실레이트 (테베탄(TEVETAN)®), 이르베사르탄 (아바프로(AVAPRO)®), 로사르탄, 예를 들어, 로사르탄 포타슘 (코자(COZAAR)®), 올메사르탄, 예를 들어, 올메사르탄 메독소밀 (베니카(BENICAR)®), 텔미사르탄 (미카르디스(MICARDIS)®), 발사르탄 (디오반(DIOVAN)®), 및 티아지드-유사 이뇨제와 조합으로 사용되는 이들 약물 중 임의의 것 예컨대 히드로클로로티아지드 (예를 들어, 하이자(HYZAAR)®, 디오반(DIOVAN) HCT®, 아타칸드(ATACAND) HCT® 등); 칼륨 보존성 이뇨제 예컨대 아미로리드 HCl, 스피로노락톤, 에플레레논, 트리암테렌 (각각 HCTZ 함유 또는 무함유); 중성 엔도페프타이드 억제제 (예를 들어, 티오르판 및 포스포르아미돈); 알도스테론 길항제; 알도스테론 신타제 억제제; 레닌 억제제; 에날크레인; RO 42-5892; A 65317; CP 80794; ES 1005; ES 8891; SQ 34017; 알리스키렌 (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-카르바모일-2-메틸프로필)-5-아미노-4-히드록시-2,7-디이소프로필-8-[4-메톡시-3-(3-메톡시프로폭시)-페닐]-옥탄아미드 헤미푸마레이트) SPP600, SPP630 및 SPP635); 엔도텔린 수용체 길항제; 혈관확장제 (예를 들어 니트로프루시드); 칼슘 채널 차단제 (예를 들어, 암로디핀, 니페디핀, 베라파밀, 딜티아젠펜, , 펠로디핀, 갈로파밀, 닐루디핀, 니모디핀, 니카르디핀); 칼슘 채널 활성화제 (예를 들어, 니코란딜, 피나시딜, 크로마칼림, 미녹시딜, 아프릴칼림, 로프라졸람); 교감신경차단제;

베타-아드레날린성 차단 약물 (예를 들어, 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 카르베딜롤, 메토프롤롤, 메토프롤롤 타르테이트, 나돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 티몰롤); 알파 아드레날린성 차단 약물 (예를 들어, 독사조신, 프라조신 또는 알파 메틸도파); 중추성 알파 아드레날린성 효능제; 말초 혈관확장제 (예를 들어 히드랄라진); 지질 강하제, 예를 들어, HMG-CoA 리덕타제 억제제 예컨대 심바스타틴 및 로바스타틴 (이는 락톤 전구-약물 형태로 조코르(ZOCOR)® 및 메바코르(MEVACOR)®로 시판되고 투여 후 억제제로서 기능함), 및 디히드록시 개방 고리 산 HMG-CoA 리덕타제 억제제의 제약상 허용되는 염 예컨대 아토르바스타틴 (특히 리피토르(LIPITOR)®로 판매되는 칼슘 염), 로수바스타틴 (특히 크레스토르(CRESTOR)®로 판매되는 칼슘 염), 프라바스타틴 (특히 프라바콜(PRAVACHOL)®로 판매되는 나트륨 염), 및 플루바스타틴 (특히 레스콜(LESCOL)®로 판매되는 나트륨 염); 콜레스테롤 흡수 억제제 예컨대 에제티미브 (제티아(ZETIA)®), 및 임의의 다른 지질 강하제 예컨대 상기 언급된 HMG-CoA 리덕타제 억제제, 특히 심바스타틴 (비토린(VYTORIN)®) 또는 아토르바스타틴 칼슘과 조합된 에제티미브; 즉시-방출 또는 제어 방출 형태의 니아신, 특히 DP 길항제 예컨대 라로피프란트 및/또는 HMG-CoA 리덕타제 억제제와 조합된 니아신; 니아신 수용체 효능제 예컨대 아시피목스 및 아시프란, 뿐만 아니라 니아신 수용체 부분 효능제; 인슐린 감작제 및 당뇨병의 치료를 위한 관련 화합물을 포함한 대사 변경제 예컨대 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민), 메글리티니드 (예를 들어, 레파글리니드, 나테글리니드), 술폰닐우레아 (예를 들어, 클로르프로파미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리부리드, 톨라자미드, 톨부타미드), 글리타존으로도 지칭되는 티아졸리딘디온 (예를 들어, 피오글리타존, 로시글리타존), 알파 글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아카르보스, 미글리톨), 디펩티딜 펩티다제 억제제, (예를 들어, 시타글립틴 (자누비아(JANUVIA)®), 알로글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 두토글립틴, 게미글립틴), 맥각 알칼로이드 (예를 들어, 브로모크립틴), 조합 의약 예컨대 자누메트(JANUMET)® (시타글립틴과 메트포르민), 및 주사가능한 당뇨병 의약 예컨대 엑세나티드 및 프람린티드 아세테이트를; 또는 디아족시드를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 상기 언급된 질환의 예방 또는 치료에 유익한 다른 약물과 함께; 및 화학적으로 가능한 경우에 상기 의약제의 유리-산, 유리-염기, 및 제약상 허용되는 염 형태, 전구-약물 형태, 예를 들어, 전구-약물의 에스테르, 및 염을 포함하여 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 언급된 제약 약물의 상표명으로는 활성제(들)의 시판 형태의 예시가 제공되며; 이러한 제약 약물은 본 발명의 화합물과 함께 공동 또는 순차적 투여를 위한 개별 투여 형태로 사용될 수 있거나, 또는 그 안의 활성제(들)는 본 발명의 화합물을 포함한 고정 용량 약물 조합물로 사용될 수 있다.

[0106] 다른 적합한 항혈소판제, 항응고제, 또는 혈전용해제와 조합된 본 발명의 인자 XIa 억제제 또는 인자 XIa/혈장 칼리크레인 억제제의 전형적 용량은 추가의 항혈소판제, 항응고제, 또는 혈전용해제의 공투여 없이 투여된 인자 XIa 억제제의 용량과 동일할 수 있거나, 또는 환자의 치료적 필요에 따라, 추가의 항혈소판제, 항응고제 또는 혈전용해제의 공투여 없이 투여된 트롬빈 억제제의 용량보다 실질적으로 적을 수 있다.

[0107] 화합물은 치료 유효량으로 포유동물에게 투여된다. "치료 유효량"은 포유동물에게 단독으로 또는 추가의 치료제와 조합으로 투여될 경우에, 숙주에서 혈전색전성 및/또는 염증성 질환 상태를 치료 (즉, 예방, 억제 또는 호전)하거나 질환의 진행을 치료하는데 유효한 본 발명의 화합물의 양을 의미한다.

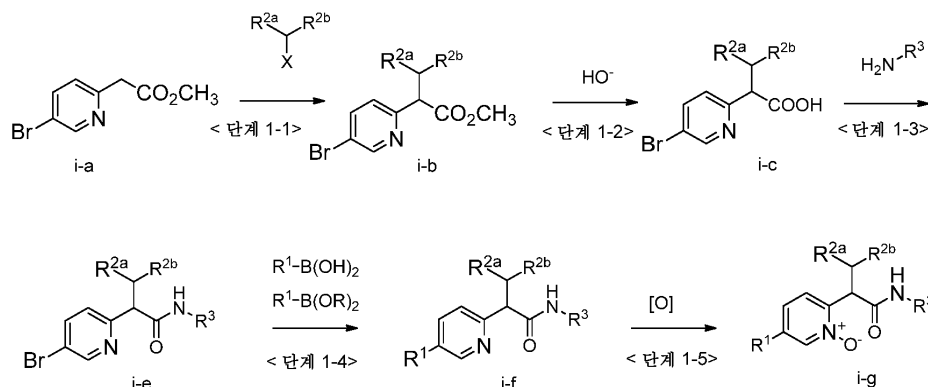
[0108] 본 발명의 화합물은 바람직하게는 단독으로 치료 유효량으로 포유동물에게 투여된다. 그러나, 본 발명의 화합물은 또한, 하기 정의된 바와 같은, 추가의 치료제와 조합으로 치료 유효량으로 포유동물에게 투여될 수 있다. 조합으로 투여되는 경우에, 화합물의 조합물은 반드시 아니지만, 바람직하게는 상승작용적 조합물이다. 예를 들어 문헌 [Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22, 27-55]에 의해 기재된 바와 같이, 상승작용은 조합으로 투여되는 경우의 화합물의 효과 (이 경우에, 목적 표적의 억제)가 개별적으로 단일 작용제로서 투여되는 경우의 화합물 각각의 상가적 효과보다 큰 경우에 일어난다. 일반적으로, 상승작용적 효과는 화합물의 준최적 농도에서 가장 명백하게 입증된다. 상승작용은 개별 성분과 비교하여 보다 낮은 세포독성, 증가된 항응고제 효과, 또는 조합물의 일부 다른 유익한 효과의 관점에서 있을 수 있다.

[0109] "조합으로 투여되는" 또는 "조합 요법"은 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 치료될 포유동물에게 공동으로 투여되는 것을 의미한다. 조합으로 투여되는 경우에, 각각의 성분은 동시에 투여될 수 있거나 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각각의 성분은 개별적으로, 그러나 목적하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여될 수 있다.

[0110] 본 발명은 본 발명의 몇몇 측면의 예시로서 의도되는 실시예에 개시된 구체적 실시양태에 의한 범주 내에 제한되지는 않으며, 기능적으로 동등한 임의의 실시양태는 본 발명의 범주 내에 있다. 사실상, 본원에 나타내고 기재한 것 이외에도 본 발명의 다양한 변형이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이며, 첨부된 청구범위의 범주 내에 있는 것으로 의도된다.

- [0111] 본 명세서의 목적을 위해, 하기 약어는 나타낸 의미를 갖는다:
- [0112] 약어 목록:
- [0113] ACN = 아세토니트릴
- [0114] DAST = 디에틸아미노황 트리플루오라이드
- [0115] DMF = 디메틸포름아미드
- [0116] DMS = 디메틸 술페이트
- [0117] DCM = 디클로로메탄
- [0118] dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
- [0119] EtOAc = 에틸 아세테이트
- [0120] EtOH = 에탄올
- [0121] RP HPLC = 역상 고압 액체 크로마토그래피
- [0122]  $[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{-ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  = [4,4'-비스(tert-부틸)-2,2'-비피리딘]비스[3,5-디플루오로-2-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]페닐]이리듐(III) 헥사플루오로포스페이트
- [0123] LDA = 리튬 디이소프로필아미드
- [0124] LHMS = 리튬 헥사메틸디실라지드
- [0125] LiOH = 수산화리튬
- [0126] Me = 메틸
- [0127] mCPBA = 메타-클로로퍼옥시벤조산
- [0128] PCC = 피리디늄 클로로크로메이트
- [0129] Ph = 페닐
- [0130] rt 또는 RT = 실온
- [0131] THF = 테트라히드로푸란
- [0132] Sat. = 포화
- [0133] SFC = 초임계 유체 크로마토그래피
- [0134] SM = 출발 물질
- [0135] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0136] Vac = 진공
- [0137] HATU = 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)--1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄
- [0138] 또한, TLC는 박층 크로마토그래피이고; Ts는 토실이고; UV는 자외선이고; W는 와트이고; wt%는 중량 백분율이고; x g는 중력 배수이고;  $\alpha_D$ 는 589 nm에서의 편광의 비선광도이고; °C는 섭씨 온도이고; % w/v는 후자의 작용제의 부피에 대한 전자의 작용제의 중량의 백분율이다.
- [0139] LCMS 조건: 칼럼: 슈엘코 아센티스 익스프레스(SUPELCO Ascentis Express) C18 3x100 mm, 2.7  $\mu\text{m}$ . 용매계: A - 물 중 0.05% TFA 및 B - 아세토니트릴 중 0.05% TFA.
- [0140] 구배 조건: 3.5분 내 10%B에서 99%B.

[0141] 일반적 반응식



[0142]

[0143]

<단계 1-1> 화학식 i-b에 의해 나타내어진 화합물은, -78℃ 내지 실온 범위의 온도에서 반응에 불활성인 용매 예컨대 테트라히드로푸란 또는 톨루엔 중에서 염기 예컨대 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (LHMDS), 리튬 디이소프로필아미드 (LDA), 또는 수소화나트륨의 존재 하에, 상업적으로 입수가 가능한 (i-a)가 널리-공지된 방법 또는 공개된 문헌 (예를 들어, 문헌 [Hajri, Majdi; Blondelle, Clement; Martinez, Agathe; Vasse, Jean-Luc; Szymoniak, Jan Tetrahedron Letters (2013), 54(8), 1029-1031])에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 적절히 치환된 알킬화 시약 예컨대 알킬할라이드, 알킬메탄술포네이트, 또는 알킬-p-톨루엔술포네이트와 반응하도록 함으로써 제조될 수 있다.

[0144]

<단계 1-2> 화학식 i-c에 의해 나타내어진 화합물은 물을 함유하는 수성 용매 및 유기 공-용매 예컨대 메탄올, 아세토니트릴, 및 테트라히드로푸란 중에서 적합하게 치환된 (i-b)가 널리-공지된 방법 또는 공개된 문헌 (예를 들어, [Huang, Hanmin; Xia, Chungu; Xie, Pan, Ger. Offen. (2013), DE 102012224021 A1 Nov 14, 2013])에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 무기 또는 유기 염기 예컨대 수산화리튬, 수산화나트륨, 또는 소듐 tert-부톡시드와 반응하도록 함으로써 제조될 수 있다.

[0145]

<단계 1-3> 화학식 i-e에 의해 나타내어진 화합물은 0℃ 내지 용매 환류 온도 범위의 온도에서 축합제, 예컨대 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 (WSC·HCl 또는 EDC HCl), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 벤조트리아졸-1-일옥시 트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP 시약), 또는 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드 (BOP-Cl)의 존재 하에, 반응에 불활성인 용매, 예컨대 할로젠화 용매, 예를 들어, 디클로로메탄 또는 클로로포름; 에테르성 용매, 예를 들어, 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란; 방향족 탄화수소 용매, 예를 들어, 톨루엔 또는 벤젠; 극성 용매, 예를 들어, N,N-디메틸포름아미드; 또는 알코올성 용매, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 또는 2-프로판올 중에서; 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸 아민의 존재 또는 부재 하에, 산 (i-c)이 널리 공지된 방법 또는 공개된 문헌 (예를 들어, [Organic synthesis IV, Acids, amino acids, and peptides, pp. 191-309, 1992, Maruzen Co., Ltd.])에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 아민 (R<sup>3</sup>-NH<sub>2</sub>)과 반응하도록 함으로써 제조될 수 있다.

[0146]

<단계 1-4> 화학식 i-f에 의해 나타내어진 화합물은 스즈키 커플링 반응으로 통상적으로 지칭되는 방법에 의해 제조될 수 있다. 유형 (i-f)의 화합물은 적합한 팔라듐 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II), 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) 등 및 온화한 염기, 예컨대 탄산나트륨, 삼염기성 인산나트륨 등의 존재 하에, 유형 R<sup>1</sup>-B(OH)<sub>2</sub>의 아릴- 또는 헤테로아릴-보론산, 또는 대안적으로, 유형 R<sup>1</sup>-B(OR)<sub>2</sub>의 아릴- 또는 헤테로아릴보로네이트로 처리될 수 있다 (Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422). 반응은 통상적으로 승온, 일반적으로 70℃ 내지 용매 혼합물의 비등 온도에서, 3-24시간의 기간 동안 불활성 유기 용매, 예컨대 톨루엔, 에탄올 또는 디옥산의 적합한 탈기된 수성 혼합물 중에서 실행된다. 대안적으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 마이크로웨이브 반응기에서, 반응 시간을 1분 내지 1시간으로 감소시킬 수 있는 과열된 반응 온도로의 가열을 가능하게 하는 적합한 용기 중에서 상기 기재된 스즈키 반응을 실행할 수 있다. 실온에서 스즈키 반응을 실행하기 위한 적합한 조건은 공개된 바 있다 (예를 들어, 문헌 [J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028], 및 그 안의 참고문헌 참조).

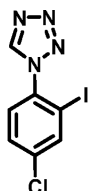
[0147]

<단계 1-5> 화학식 i-g에 의해 나타내어진 화합물은 물, 메틸렌 클로라이드 및 아세트산을 포함한 적절한 용매

중에서 적합하게 치환된 피리딘 아미드 (i-f)가 퍼옥시드, 예컨대 과산화수소, 메타-클로로퍼벤조산, 옥손, 디메틸디옥시란, 및 피아세트산으로서 통상적으로 지칭되는 산화 시약과 반응하도록 함으로써 제조될 수 있다. 반응은 통상적으로 몇 분 내지 몇 일 범위의 시간 주기로 0 내지 70℃의 온도에서 실행된다. 이러한 방법 또는 방법들은 공개된 문헌 (예를 들어, [Deng, Lisheng; Sundriyal, Sandeep; Rubio, Valentina; Shi, Zhengzheng; Song, Yongcheng, Journal of Medicinal Chemistry (2009), 52(21), 6539-6542] 참조)에 기재된 것과 유사하다.

[0148] 중간체

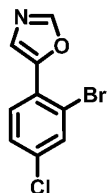
[0149] 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-1H-테트라졸



[0150]

[0151] 4-클로로-2-아이오도아닐린 (3000 mg, 11.84 mmol)을 트리메톡시메탄 (3800 mg, 35.5 mmol) 및 아지드화나트륨 (2300 mg, 35.5 mmol)과 혼합하였다. 혼합물을 5℃로 냉각시켰다. 아세트산 (10 ml)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 트리메톡시메탄 (2 mL), 아지드화나트륨 (1000 mg), 및 아세트산 (15 mL)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 추가 1일 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 녹이고, 물 및 염수로 세척하였다. 이를 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 용액을 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 (이솔루트 플래쉬 (Isolute Flash) Si; 100 g 사전 패킹됨) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 구배 0 ~ 30% EtOAc/이소헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물을 수득하였다.

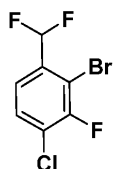
[0152] 5-(2-브로모-4-클로로페닐)옥사졸



[0153]

[0154] 2-브로모-4-클로로벤즈알데히드 (3 g, 14 mmol)를 MeOH (24 ml) 중 토실메틸 이소시아나이드 (3.20 g, 16 mmol) 및 탄산칼륨 (2.3 g, 16 mmol)과 혼합하였다. 생성된 혼합물을 70℃로 7시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 녹이고, 물 및 염수로 세척하였다. 이를 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 용액을 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 (이솔루트 플래쉬 Si; 100 g 사전 패킹됨) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 구배 0 ~ 30% EtOAc/이소헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0155] 2-브로모-4-클로로-1-(디플루오로메틸)-3-플루오로벤젠



[0156]

[0157] 단계 1. 2-브로모-4-클로로-3-플루오로벤조산. THF (25 ml) 중 4-클로로-3-플루오로벤조산 (2.0 g, 11.46 mmol)의 용액을 시린지 펌프에 의해 -78℃에서 30분에 걸쳐 THF (50 ml) 중 LDA (13.18 ml, 26.4 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, THF (25 ml) 중 1,2-디브로모테트라클로로에탄 (7.5 g, 23 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응을 -78℃에서 30분 동안 실행한 다음, 이를 실온으로 천천히 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, Et<sub>2</sub>O로 추출하였다. 수층을 디옥산 중 4N HCl



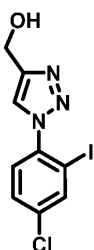
(45.8 ml, 45.8 mmol)로 중화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  276.04 (M+H).

[0158] 단계 2. (2-브로모-4-클로로-3-플루오로페닐)메탄올.  $BH_3 \cdot DMS$  (2.367 ml, 4.73 mmol)를 0℃에서 THF (30 ml) 중 2-브로모-4-클로로-3-플루오로벤조산 (1.0 g, 3.95 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 빙조를 제거하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 실행하였다. 추가의  $BH_3 \cdot DMS$  (2.367 ml, 4.73 mmol)를 반응 혼합물에 0℃에서 첨가하고, 이를 실온으로 천천히 가온하면서 밤새 교반을 계속하였다. 이어서, 혼합물을 1 N HCl (10 ml)로 처리하고, EtOAc (2 X 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카-겔 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 0-30% EtOAc/헥산을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  240.25 (M+H).

[0159] 단계 3. 2-브로모-4-클로로-3-플루오로벤즈알데히드. PCC (0.57 g, 2.66 mmol)를 0℃에서  $CH_2Cl_2$  (10 ml) 중 (2-브로모-4-클로로-3-플루오로페닐)메탄올 (0.58 g, 2.42 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 빙조를 제거하고, 반응을 실온에서 2시간 동안 실행하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카-겔 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 0-20% EtOAc/헥산을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  238.31 (M+H).

[0160] 단계 4. 2-브로모-4-클로로-1-(디플루오로메틸)-3-플루오로벤젠. DAST (0.31 ml, 2.37 mmol)를 0℃에서  $CH_2Cl_2$  (15 ml) 중 2-브로모-4-클로로-3-플루오로벤즈알데히드 (0.45 g, 1.90 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 빙조를 제거하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 실행하였다. 혼합물을 1N HCl로 켄칭하였다. 유기 상을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카-겔 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 0-20% EtOAc/헥산을 사용하여 정제하여 생성물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  397.25 (M+H).

[0161] (1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올

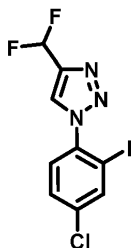


[0162]

[0163] 단계 1. 1-아지도-4-클로로-2-아이오도벤젠. 빙수조 중 에틸 아세테이트 (40 ml) 및 물 (5 mL) 중 4-클로로-2-아이오도아닐린 (5600 mg, 22 mmol)의 용액에 진한 HCl 용액 (12 ml, 146 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이 용액에 물 (7.5 mL) 중 아질산나트륨 (2550 mg, 37.0 mmol)의 용액을 3분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 물 (8 mL) 중 아지드화나트륨 (2400 mg, 37 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 빙수조 중에서 밤새 교반하였다. 물 (60 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물 (2x50 mL), 묽은 중탄산나트륨 용액, 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 이를 농축시킨 후, 조 물질을 실리카 겔 (이솔루트 플래쉬 Si; 100 g 사전 패킹됨) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 0 ~ 50% 구배 DCM/헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0164] 단계 2. (1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올. 1-아지도-4-클로로-2-아이오도벤젠 (1400 mg, 5 mmol) 및 프로프-2-인-1-올 (280 mg, 5.00 mmol)을 DMF (5 ml) 중에서 혼합하였다. 황산제2구리 (1M, 1.0 ml, 1.0 mmol)에 이어서 아스코르브산나트륨 (0.4 ml, 0.400 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 100 mL에 부은 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척한 다음, 밤새 진공 하에 건조시켰다. MS (ESI)  $m/z$  335.9 (M+H).

[0165] 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸



[0166]

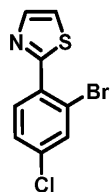
[0167] 단계 1. 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드. DCM (7 ml) 중 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올 (500 mg, 1.490 mmol)을 데스-마르틴 퍼아이오디난 (758 mg, 1.79 mmol)과 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 DCM으로 세척하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (이솔루트 플래쉬 Si; 50 g 사전 패킹됨) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 구배 0 ~ 40% EtOAc/이소헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0168]

단계 2. 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸. DCM (6 ml) 중 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드 (300 mg, 0.9 mmol)를 빙수조에서 냉각시켰다. DAST (0.47 ml, 3.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. DCM (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. NaHCO<sub>3</sub> (1M 용액)을 천천히 첨가하여 과량의 DAST를 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 이를 여과하고 농축시킨 후, 조 물질을 실리카 겔 (이솔루트 플래쉬 Si; 50 g 사전 패킹됨) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 구배 0 ~ 50% DCM/헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 355.8 (M+H).

[0169]

2-(2-브로모-4-클로로페닐)티아졸



[0170]

[0171] 단계 1. 2-브로모-4-클로로벤즈아미드. 톨루엔 (30 ml) 중 2-브로모-4-클로로벤조산 (3000 mg, 12.7 mmol)을 SOCl<sub>2</sub> (1.4 ml, 19 mmol) 및 DMF (0.020 ml, 0.26 mmol)와 혼합하였다. 이어서, 혼합물을 80℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축 건조시켰다. 아실 클로라이드 중간체를 DCM (50 ml) 중에 용해시키고, 0℃에서 사전에 냉각된 수산화암모늄 (8.86 ml, 63.7 mmol) 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 회전증발기에 의해 농축시켰다. 생성물을 물로 세척하고, 진공 오븐에서 50℃에서 밤새 건조시켰다.

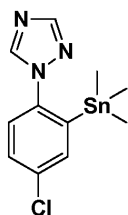
[0172]

단계 2. 2-브로모-4-클로로벤조티오아미드. THF (40 ml) 중 2-브로모-4-클로로벤즈아미드 (2 g, 8.5 mmol)를 라웨슨 시약 (4.1 g, 10 mmol)과 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔과 혼합하고, 농축 건조시켰다. 실리카 겔을 조 생성물로 로딩하고, 80-그램 크기 실리카 겔 칼럼에 연결하고, 구배 0 ~ 40% EtOAc/이소헥산으로 용리시켜 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 251.8 (M+H).

[0173]

단계 3. 2-(2-브로모-4-클로로페닐)티아졸. 에탄올 (4 ml) 중 2-브로모-4-클로로벤조티오아미드 (970 mg, 3.87 mmol)를 브로모아세트알데히드 디에틸 아세탈 (839 mg, 4.26 mmol)과 혼합하였다. 혼합물을 78℃에서 밤새 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 헥산을 첨가하여 생성물을 추가로 침전시켰다. 생성물을 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세척하였다. 생성물을 진공 오븐에서 50℃에서 밤새 건조시켰다. MS (ESI) m/z 275.8 (M+H).

[0174] 1-(4-클로로-2-(트리메틸스탄닐)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸



[0175]

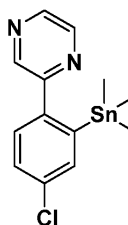
[0176] 단계 1. 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸. DMF (20 mL) 중 2-브로모-4-클로로-1-플루오로벤젠 (2 g, 9.6 mmol) 및 4H-1,2,4-트리아졸 (0.79 g, 11.5 mmol)의 혼합물에  $K_2CO_3$  (5.28 g, 38.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 구배 크로마토그래피 ( $SiO_2$ , 석유 에테르:EtOAc = 10:1-1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0177]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d,  $J=1.1$  Hz, 2H).

[0178] 단계 2. 1-(4-클로로-2-(트리메틸스탄닐)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸. 톨루엔 (2 mL) 중 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸 (100 mg, 0.39 mmol) 및 1,1,1,2,2,2-헥사메틸디스탄난 (380 mg, 1.2 mmol)의 혼합물에  $Pd(Ph_3P)_4$  (89 mg, 0.077 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC ( $SiO_2$ , 석유 에테르:EtOAc = 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0179]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 0.00 (s, 9H). MS (ESI)  $m/z$  343.9 (M+H).

[0180] 클로로-2-(트리메틸스탄닐)페닐)피라진



[0181]

[0182] 단계 1. 2-(2-브로모-4-클로로페닐)피라진. DMF (20 mL) 중 2-브로모-4-클로로-1-아이오도벤젠 (1.26 g, 4.0 mmol), 2-(트리부틸스탄닐)피라진 (1.32 g, 3.6 mmol)의 탈기된 용액에  $Pd(PPh_3)_4$  (230 mg, 0.2 mmol) 및 CuI (80 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을  $N_2$  보호 하에 4시간 동안 100℃에서 마이크로웨이브를 사용하여 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, KF의 포화 수용액 (20 mL)으로 희석하고, DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 100/1에서 10/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

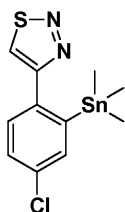
[0183]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.94 (br. s, 1H), 8.52 - 8.77 (m, 2H), 7.75 (br. s, 1H), 7.39 - 7.61 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  270.8 (M+H).

[0184] 단계 2. 2-(4-클로로-2-(트리메틸스탄닐)페닐)피라진. 톨루엔 (4 mL) 중 2-(2-브로모-4-클로로페닐)피라진 (380 mg, 1.410 mmol) 및 1,1,1,2,2,2-헥사메틸디스탄난 (924 mg, 2.82 mmol)의 혼합물에  $Pd(PPh_3)_4$  (163 mg, 0.141 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고,



고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:EtOAc = 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 396.1 (M+ CH<sub>3</sub>CN)

[0185] 4-(4-클로로-2-(트리메틸스탄닐)페닐)-1,2,3-티아디아졸



[0186]

[0187] 단계 1. (E)-에틸 2-(1-(2-브로모-4-클로로페닐)에틸리덴)히드라진카르복실레이트. 2-프로판올 (5 mL) 및 물 (15 mL) 중 1-(2-브로모-4-클로로페닐)에탄올 (1 g, 4.3 mmol) 및 에틸 히드라진카르복실레이트 (0.54 g, 5.1 mmol)의 혼합물에 10℃에서 HOAc (0.012 mL, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 물 (20 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 320.8 (M+H).

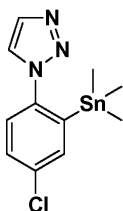
[0188] 단계 2. 4-(2-브로모-4-클로로페닐)-1,2,3-티아디아졸. SOCl<sub>2</sub> (2880 μL, 39.4 mmol) 중 (E)-에틸 2-(1-(2-브로모-4-클로로페닐)에틸리덴)히드라진카르복실레이트 (600 mg, 1.3 mmol)의 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)으로 희석하고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 구배 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:EtOAc = 500:1-100:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0189] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 9.01 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H).

[0190] 단계 3. 4-(4-클로로-2-(트리메틸스탄닐)페닐)-1,2,3-티아디아졸. 톨루엔 (2 mL) 중 4-(2-브로모-4-클로로페닐)-1,2,3-티아디아졸 (100 mg, 0.363 mmol) 및 1,1,1,2,2,2-헥사메틸디스탄난 (357 mg, 1.089 mmol)의 혼합물에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (84 mg, 0.073 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:EtOAc = 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0191] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 8.41 (s, 1H), 7.48 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 0.00 (s, 9H).

[0192] 1-(4-클로로-2-(트리메틸스탄닐)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸



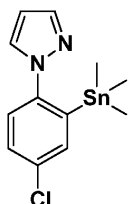
[0193]

[0194] 단계 1. 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸. DMF (2 mL) 중 2-브로모-4-클로로-1-플루오로벤젠 (5 g, 24 mmol) 및 1H-1,2,3-트리아졸 (6.60 g, 95 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16.50 g, 119 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 100℃에서 13시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc = 100:1에서 3:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 260.0

(M+H).

[0195] 단계 2. 1-(4-클로로-2-(트리메틸스탄닐)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸. 톨루엔 (2 mL) 중 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸 (300 mg, 1.16 mmol) 및 1,1,1,2,2,2-헥사메틸디스탄난 (0.602 mL, 2.90 mmol)의 용액에 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (268 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3회 탈기하고, N<sub>2</sub>로 재충전 한 다음, 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc = 10:1에서 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 343.8 (M+H).

[0196] 1-(4-클로로-2-(트리메틸스탄닐)페닐)-1H-피라졸



[0197]

[0198] 단계 1. 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-1H-피라졸. DMF (5 mL) 중 2-브로모-4-클로로-1-플루오로벤젠 (1 g, 4.77 mmol), 1H-피라졸 (0.341 g, 5.01 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.98 g, 14 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL x 3)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 구배 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:EtOAc = 10:1-3:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

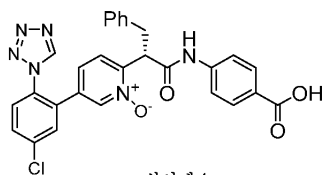
[0199] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.80 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 6.46 (t, J=2.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 258.8 (M+H).

[0200] 단계 2. 1-(4-클로로-2-(트리메틸스탄닐)페닐)-1H-피라졸. 톨루엔 (2 mL) 중 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-1H-피라졸 (100 mg, 0.39 mmol) 및 1,1,1,2,2,2-헥사메틸디스탄난 (382 mg, 1.2 mmol)의 혼합물에 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (90 mg, 0.078 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:EtOAc = 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

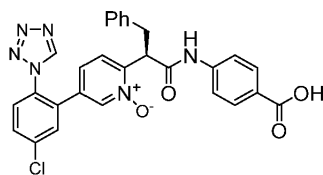
[0201] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.66 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.12-7.24 (m, 2H), 6.29 (d, J=2.2 Hz, 1H), 0.00 (s, 9H).

[0202] 실시예 1 & 2

[0203] (R)-2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-1-옥시드 (실시예 1) 및 (S)-2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-1-옥시드 (실시예 2)



실시예 1



실시예 2

[0204]

[0205] 단계 1. 메틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-페닐프로판오에이트(1-A). THF (20 mL) 중 메틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)아세테이트 (1g, 4.35 mmol)의 용액에 -78℃에서 LHMS (4.35 mL, 4.35 mmol, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. (브로모메틸)벤젠 (0.743 g, 4.35 mmol)을 천천히 첨가하였다. 다음에, 냉각 조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염

수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물 1-A를 수득하였다.

[0206] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.24 (1 H, dd), 3.45 (1 H, dd), 3.66 (3 H, s), 4.09 (1 H, t), 7.12-7.09 (4 H, m), 7.24-7.12 (2H, m), 7.73 (1 H, dd), 8.65 (1 H, d).

[0207] 단계 2. tert-부틸 4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조에이트 (1-B). MeOH (10 mL) 중 메틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-페닐프로판노에이트(1-A) (780 mg, 2.4 mmol)의 용액에 LiOH 수용액 (2.92 mL, 2.92 mmol, 1M)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 15분 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 이를 톨루엔 및 MeOH에 의해 2회 공비혼합하였다. 산 중간체를 DMF (10 mL) 중에 용해시켰다. tert-부틸-4-아미노벤조에이트 (706 mg, 3.65 mmol) 및 HATU (1.85g, 4.87 mmol)를 첨가하였다. 이를 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 1-B를 수득하였다.

[0208] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67 (9 H, s), 3.23 (1 H, dd), 3.51 (1 H, dd), 4.16 (1 H, m), 7.04 (3 H, t), 7.22-7.17 (3 H, m), 7.60 (2H, d), 7.74 (1 H, d), 7.95 (2H, d), 8.73 (1 H, d), 9.71 (1 H, s).

[0209] 단계 3. tert-부틸 4-(2-(5-(5-클로로-2-니트로페닐)피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도) 벤조에이트(1-C). 마이크로웨이브 튜브 중에서 THF(5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도) 벤조에이트 (1-B) (0.475 g, 0.987 mmol), (5-클로로-2-니트로페닐)보론산 (0.397 g, 1.973 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 부가물 (0.16 g, 0.197 mmol)의 혼합물에 삼염기성 인산칼륨 수용액 (2 mL, 4 mmol, 2M)을 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고, 탈기하고, N<sub>2</sub>로 재충전하였다. 혼합물을 마이크로웨이브에 의해 1시간 동안 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물 1-C를 수득하였다.

[0210] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66 (9H, s), 3.32 (1 H, dd), 3.60 (1 H, dd), 4.10 (1 H, m), 7.05 (2 H, d), 7.10-7.24 (4H,m), 7.42 (1 H, d), 7.58-7.63 (4H, m), 7.95 (2 H, d), 8.03 (1 H, d), 8.59 (1 H, s), 10.00 (1 H, s).

[0211] 단계 4. tert-부틸-4-(2-(5-(2-아미노-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도) 벤조에이트 (1-D). EtOH (2 mL) 및 EtOAc (1 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(5-(5-클로로-2-니트로페닐)피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조에이트 (1-C) (0.61 g, 1.093 mmol)의 현탁액에 염화주석(II) 2수화물 (0.987 g, 4.37 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 오일 조 중에서 50℃에서 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 이를 다음에 EtOAc로 희석하고, 1N NaOH<sub>aq</sub>, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물 1-D를 수득하였다.

[0212] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.69 (9 H, s), 3.34 (1 H, dd), 3.63 (1 H, dd), 4.23 (1 H, m), 6.75 (1 H, d), 7.30-7.01 (9 H, m), 7.65 (2H, d), 7.78 (1 H, d), 7.96 (3 H, d), 8.72 (1 H, s), 10.05 (1 H, s).

[0213] 단계 5. tert-부틸 4-(2-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조에이트 (1-E). 플라스크 내에서 아세트산 (9 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(5-(2-아미노-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조에이트 (1-D) (0.48 g, 0.909 mmol), 아지드화나트륨 (0.177 g, 2.73 mmol) 및 트리메톡시메탄 (0.289 g, 2.73 mmol)의 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물 1-E를 수득하였다.

[0214] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67 (9H, m), 3.23 (1 H, dd), 3.53 (1 H, dd), 4.00 (1 H, dd), 7.02-6.96 (3

H, m), 7.25-7.15 (4 H), 7.65-7.56 (5 H, m), 7.95-7.93 (2 H, m), 8.36 (2 H, s), 9.79 (1 H, s).

[0215] 단계 6. 2-(1-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (1-F).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조에이트 (1-E) (0.42 g, 0.723 mmol)의 용액에 실온에서 mCPBA (0.356 g, 1.446 mmol)를 첨가하였다. 이를 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물 1-F를 수득하였다.

[0216]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71 (9H, s), 3.15 (1 H, dd), 3.70 (1 H, dd), 4.98 (1 H, t), 6.93 (1 H, dd), 7.3-7.1 (5H,m), 7.42 (1 H, d), 7.57-7.52 (4 H, m), 7.68 (1 H, dd), 7.90-7.88 (2 H, m), 8.27 (1 H, d), 8.55 (1 H, s), 10.34 (1 H, s).

[0217] 단계 7. 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-1-옥시드 (1-G).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) 중 2-(1-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (1-F) (300 mg, 0.502 mmol)의 용액에 TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 이를 실온에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 ACN 1 mL 및 물 0.5 mL 중에 재용해시켰다. 용액을 동결건조시켜 생성물 1-G를 수득하였다. 화합물 1-G를 SFC에 의해 키랄 칼럼 (AS-H)을 사용하여 분해하여 (R)-2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (실시예 1) 및 (S)-2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-1-옥시드 (실시예 2)를 수득하였다.

[0218]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$ : 3.25 (1 H, dd), 3.57 (1 H, dd), 4.91 (1 H, t), 7.12 (1 H, d), 7.19 (1 H, t), 7.34-7.26 (5 H, m), 7.66 (3 H, dd), 7.84 (2 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.97 (2 H, d), 8.39 (1 H, s), 9.33 (1 H, s), 10.63 (1 H, s).

[0219] 실시예 3 및 4

[0220] (R)-2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-1-옥시드 (실시예 3) & (S)-2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-1-옥시드 (실시예 4)

[0221] 단계 1. tert-부틸 4-(2-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도) 벤조에이트 (2-A). 마이크로웨이브 튜브 중에서 THF (12 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도) 벤조에이트 (1-B) (0.65 g, 1.35 mmol), (3-클로로-2,6-디플루오로페닐)보론산 (0.39 g, 2.0 mmol), 아세트산팔라듐(II)/1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노)페로센/인산칼륨 혼합물 (0.246 g, 0.27 mmol)의 혼합물에 삼염기성 인산칼륨 수용액 (2.7 mL, 5.4 mmol, 2M)을 첨가하였다. 반응관을 밀봉하고, 탈기하고,  $\text{N}_2$ 로 재충전하였다. 혼합물을 마이크로웨이브에 의해 1시간 동안 100°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 유기부를 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물 2-A를 수득하였다.

[0222]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.59 (9H, s), 3.35 (1 H, dd), 3.61 (1 H, dd), 4.07-4.05 (1H, m), 7.08-7.04 (3H, m), 7.22-7.16 (4 H, m), 7.46 (1 H, td), 7.64 (2 H, d), 7.71 (1 H, d), 7.97 (2 H, d), 8.79 (1 H, s), 10.05 (1 H, s).

[0223] 단계 2. 2-(1-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-1-옥시드 (2-B). DCM (5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조에이트 (2-A) (250 mg, 0.455 mmol)의 용액에 실온에서 mCPBA (225 mg, 0.911 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물 2-B를 수득하였다.

[0224]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70 (9H, s), 3.23 (1H, dd), 3.81 (1 H, dd), 4.13 (1 H, q), 5.14-5.13 (1 H, m), 7.04 (1 H, dd), 7.20 (1 H, t), 7.34-7.24 (4H, m), 7.51-7.47 (2 H, m), 7.59 (3 H, t), 7.90 (2 H,

d), 8.50 (1 H, s), 10.73 (1 H, s).

[0225] 단계 3. 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-1-옥시드 (2-C).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) 중 2-(1-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-1-옥시드 (2-B) (0.17g, 0.25mmol)의 용액에 TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 이를 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 ACN 1 mL 및 물 0.5 mL 중에 재용해시켰다. 용액을 동결건조시켜 생성물 2-C를 수득하였다.

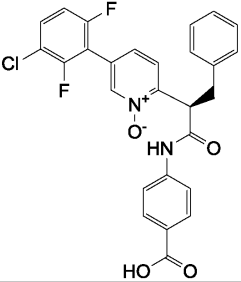
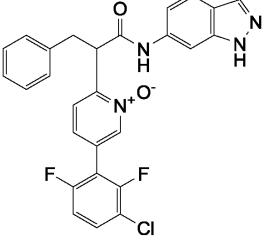
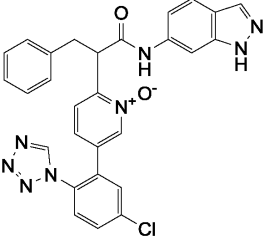
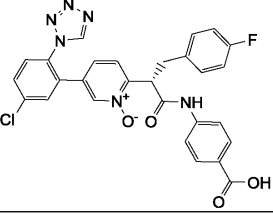
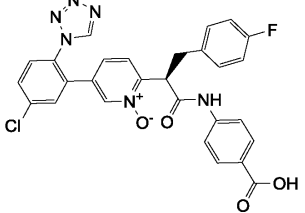
[0226] 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-1-옥시드를 SFC에 의해 키랄 칼럼 (AS-H)을 사용하여 분해하여 실시예 3 (R)-2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-1-옥시드 및 실시예 4 (S)-2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-1-옥시드를 수득하였다.

[0227]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$ : 3.33 (1 H, s), 3.36 (1 H, m), 3.64 (1 H, d), 3.91 (1 H, t), 5.06 (1 H, b), 7.19 (1 H, d), 7.28 (3H, m), 7.42 (2 H, d), 7.65 (1 H, m), 7.70 (3 H, d), 7.87 (1 H, d), 7.96 (2 H, d), 8.64 (1 H, s), 10.71 (1 H, s).

[0228] 상기 기재된 절차 및 적절한 출발 물질을 사용하여, 하기 화합물을 합성하였다. 이들 화합물은 LC/MS에 의해 특징화하였다.

EX	구조	IUPAC 명칭	LCMS [M+1]	키랄 분리
1		4-{{(2S)-2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-페닐프로판-2-일}아미노}벤조산	541	AS-H 칼럼, 빠른 용리 이성질체
2		4-{{(2R)-2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-페닐프로판-2-일}아미노}벤조산	541	AS-H 칼럼, 느린 용리 이성질체
3		4-{{(2S)-2-[5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1-옥시도피리딘-2-일]-3-페닐프로판-2-일}아미노}벤조산	509	AS-H 칼럼, 빠른 용리 이성질체

[0229]

4		4-((2R)-2-[5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1-옥시도피리딘-2-일]-3-페닐프로판노일)아미노)벤조산	509	AS-H 칼럼, 느린 용리 이성질체
5		2-[5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1-옥시도피리딘-2-일]-N-1H-인다졸-6-일-3-페닐프로판아미드	505	라세미
6		2-[5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일]-N-1H-인다졸-6-일-3-페닐프로판아미드	537	라세미
7		4-[[2S)-2-[5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일]-3-(4-플루오로페닐)프로판노일]아미노)벤조산	559	AS-H 칼럼, 빠른 용리 이성질체
8		4-[(2R)-2-[5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일]-3-(4-플루오로페닐)프로판노일]아미노)벤조산	559	AS-H 칼럼, 느린 용리 이성질체

[0230]

9		4-((5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1-옥시도피리딘-2-일)아세틸)아미노)벤조산	419	NA
10		4-((5-(5-클로로-2-시클로프로필페닐)-1-옥시도피리딘-2-일)아세틸)아미노)벤조산	423	NA
11		4-((5-(5-클로로-2-시클로프로필페닐)-1-옥시도피리딘-2-일)(히드록시)아세틸)아미노)벤조산	439	라세미
12		4-((5-(5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)-1-옥시도피리딘-2-일)아세틸)아미노)벤조산	449	NA
13		4-((5-(5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐)-1-옥시도피리딘-2-일)아세틸)아미노)벤조산	433	NA
14		4-((5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-1-옥시도피리딘-2-일)아세틸)아미노)벤조산	451	NA

[0231]





19		메틸 {4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-페닐프로파노일)아미노]비시클로[2.2.2]옥트-1-일}카르바메이트	602	AS-H 칼럼, 빠른 용리 이성질체
20		메틸 {4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-페닐프로파노일)아미노]비시클로[2.2.2]옥트-1-일}카르바메이트	602	AS-H 칼럼, 느린 용리 이성질체
21		4-[(2R)-2-{5-[5-클로로-2-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-페닐프로파노일)아미노]벤조산	540	OD 칼럼, 빠른 용리 이성질체
22		4-[(2S)-2-{5-[5-클로로-2-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-페닐프로파노일)아미노]벤조산	540	OD 칼럼, 느린 용리 이성질체

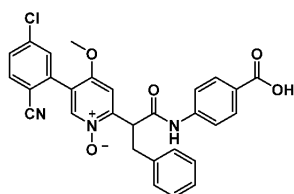
[0233]

[0234]

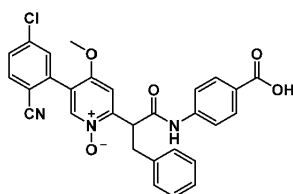
실시예 23 & 24

[0235]

2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-시아노페닐)-4-메톡시피리딘 1-옥시드 (실시예 23 및 24)



실시예 23



실시예 24

[0236]

[0237]

단계 1. 2-클로로-4-메톡시-5-니트로피리딘 (3-B). 둥근 바닥 플라스크에 THF (200 mL) 및 수소화나트륨 (3.42 g, 85 mmol, 오일 중 60%)을 첨가하였다. 이어서, 메탄올 (2.490 g, 78 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. THF (50 mL) 중 3-A (15 g, 78 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (300 mL)로 킨칭하고, EtOAc (150 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (이스코, SiO<sub>2</sub>, 80 g 아젤라 플래쉬(Agela Flash) 칼럼, 0-20% EtOAc/PE, 60분, 건식 로딩함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

- [0238]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.88 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.35 (s, 1 H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 1H). MS (ESI)  $m/z$  189.2 (M+H).
- [0239] 단계 2. 1-tert-부틸 3-에틸 2-(4-메톡시-5-니트로피리딘-2-일)말로네이트 (3-C). 둥근 바닥 플라스크에 수소화나트륨 (2.316 g, 57.9 mmol, 오일 중 60%), DMF (200 mL) 및 tert-부틸 에틸 말로네이트 (10.90 g, 57.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 3-B (9.1 g, 38.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (500 mL)로 켄칭하고, EtOAc (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , PE:EtOAc = 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0240]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.93 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.87 (s, 1 H), 4.25 (dd, J = 13.0, 6.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  341.2 (M+H).
- [0241] 단계 3. 에틸 2-(4-메톡시-5-니트로피리딘-2-일)아세테이트 (3-D). 둥근 바닥 플라스크에 3-C (5.5 g, 16.16 mmol), DCM (60 mL) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (7.37 g, 64.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액을 사용하여 pH 8-9로 조정하였다. 혼합물을 DCM (100 mL x 3)으로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (이스코,  $\text{SiO}_2$ , 40 g 아젤라 플래쉬 칼럼, 0-20% EtOAc/PE, 60분, 건식 로딩함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0242]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  9.01 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.92 (s, 2 H), 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  240.9 (M+H).
- [0243] 단계 4. 에틸 2-(4-메톡시-5-니트로피리딘-2-일)-3-페닐프로파노에이트 (3-E). THF (40 mL) 중 3-D (3.0 g, 12.5 mmol)의 용액에 리튬 디소프로필아미드 (THF 중 2M, 6.24 mL, 12.5 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, (브로모메틸)벤젠 (2.136 g, 12.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 14℃에서 3시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액 (10 mL)으로 켄칭하고, 물 (60 mL)로 희석하고, EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (이스코,  $\text{SiO}_2$ , 40 g 아젤라 플래쉬 칼럼, 0-20% EtOAc/PE, 30분, 건식 로딩함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0244]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.98 (s, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 4 H), 7.10 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 4.13 (dd, J=12.7, 7.0 Hz, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.43 (dd, J=13.7, 7.5 Hz, 1 H), 3.24 (dd, J=13.8, 8.1 Hz, 1 H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  331.2 (M+H).
- [0245] 단계 5. 에틸 2-(5-아미노-4-메톡시피리딘-2-일)-3-페닐프로파노에이트 (3-F). 둥근 바닥 플라스크에 3-E (3.2 g, 9.69 mmol),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5.18 g, 97 mmol), EtOH (32 mL), 물 (8 mL) 및 철 (5.41 g, 97 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0246]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.95 (s, 1 H), 7.11 - 7.24 (m, 5 H), 6.64 (s, 1 H), 4.05 - 4.13 (m, 2 H), 3.97 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.37 (dd, J=13.7, 8.6 Hz, 1 H), 3.15 - 3.21 (m, 1 H), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  301.2 (M+H).
- [0247] 단계 6. 에틸 2-(5-브로모-4-메톡시피리딘-2-일)-3-페닐프로파노에이트 (3-G). 둥근 바닥 플라스크에 브로민화구리 (II) (2.082 g, 9.32 mmol), 브로민화리튬 (0.810 g, 9.32 mmol), 아세트니트릴 (40 mL) 및 tert-부틸 니트라이트 (1.442 g, 13.98 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 아세트니트릴 (20 mL) 중 3-F (2.8 g, 9.32 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 30분 동안

교반하였다. 혼합물을 물 (60 mL)로 희석하고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (이스코, SiO<sub>2</sub>, 20 g 아젤라 플래쉬 칼럼, 0-10% EtOAc/PE, 40분, 건식 로딩함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0248] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.51 (s, 1 H), 7.09 - 7.26 (m, 5 H), 6.68 (s, 1 H), 4.11 (dd, J=7.1, 5.5 Hz, 2 H), 4.02 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 3.83 - 3.88 (m, 3 H), 3.37 - 3.44 (m, 1 H), 3.18 - 3.25 (m, 1 H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 364.1 (M+H).

[0249] 단계 7. 에틸 2-(5-(5-클로로-2-시아노페닐)-4-메톡시피리딘-2-일)-3-페닐프로판오에이트 (3-I). 둥근 바닥 플라스크에 55℃에서 3-G (950 mg, 2.6 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1660 mg, 7.8 mmol), 3-H (825 mg, 3.13 mmol), 디옥산 (30 mL) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (170 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (이스코, SiO<sub>2</sub>, 20 g 아젤라 플래쉬 칼럼, 0-10% EtOAc/PE, 40분, 건식 로딩함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0250] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.32 (s, 1 H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.38 - 7.52 (m, 2 H), 7.15 - 7.27 (m, 5 H), 6.83 (s, 1 H), 4.14 (dd, J=13.6, 7.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.45 (dd, J=13.6, 8.5 Hz, 1 H), 3.28 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 1.16 (t, J=7.1 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 421.1 (M+H).

[0251] 단계 8. 2-(5-(5-클로로-2-시아노페닐)-4-메톡시피리딘-2-일)-3-페닐프로판산 (3-J). 둥근 바닥 플라스크에 3-I (420 mg, 1.0 mmol), MeOH (5 mL), 물 (1 mL) 및 수산화리튬 수화물 (50.3 mg, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12℃에서 18시간 동안 교반하였다. LCMS는 50% 전환율을 나타내었다. 온도를 50℃로 올리고, 반응 혼합물을 3.5시간 동안 추가로 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, HCl 용액 (1 M)을 사용하여 pH 5-6으로 조정하고, DCM (10 mL x 4)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하여 조 용액을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z 393.2 (M+H).

[0252] 단계 9. 에틸 4-(2-(5-(5-클로로-2-시아노페닐)-4-메톡시피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조에이트 (3-K). 둥근 바닥 플라스크에 3-J (20 mL, 0.50 mmol) (DCM 중 약 0.025 M 용액), HATU (228 mg, 0.60 mmol), 에틸 4-아미노벤조에이트 (99 mg, 0.60 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.209 mL, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (이스코, SiO<sub>2</sub>, 12 g 아젤라 플래쉬 칼럼, 0-10% EtOAc/PE, 30분, 건식 로딩함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0253] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 10.35 (br. s., 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.01 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.61 - 7.75 (m, 3 H), 7.44 - 7.52 (m, 2 H), 7.14 - 7.31 (m, 4 H), 7.04 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 6.53 (s, 1 H), 4.36 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 3.95 (dd, J=9.3, 6.2 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.58 (dd, J=13.2, 6.0 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J=13.0, 9.7 Hz, 1 H), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 540.2 (M+H).

[0254] 단계 10. 5-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-(1-((4-(에톡시카르보닐)-페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-4-메톡시피리딘 1-옥시드 (3-L). 둥근 바닥 플라스크에 14℃에서 3-K (50 mg, 0.093 mmol), DCM (3 mL) 및 mCPBA (25 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 용액 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (10 mL x 3)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0255] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.17 (s, 1 H), 7.89 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.47 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 4 H), 7.16 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 4.24 - 4.30 (m, 2 H), 3.86 (s, 4 H), 3.75 (dd, J=13.9, 9.0 Hz, 1 H), 3.16 (br. s., 1 H), 1.30 (t, J=7.1 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 556.2 (M+H).

[0256] 단계 11. 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-시아노페닐)-4-메톡시피리딘 1-옥시드 (3-M). 둥근 바닥 플라스크에 3-L (150 mg, 0.27 mmol), MeOH (3 mL), 물 (0.3 mL) 및 수산화리튬 수화물 (13.6 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (중성 조건)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0257]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  10.29 (br. s., 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.00 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.78 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.35 - 7.48 (m, 3 H), 7.24 - 7.31 (m, 3 H), 7.20 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 5.40 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.51 - 3.60 (m, 1 H), 3.18 (d, J=10.4 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 528.2 (M+H).

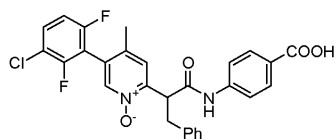
[0258] 단계 12. 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-시아노페닐)-4-메톡시피리딘 1-옥시드 (실시예 23 및 24). 3-M (80 mg, 0.15 mmol)을 SFC (조건: 기기 SFC-80-(8), 칼럼 AD(250mm\*30mm, 10 $\mu$ m), 염기-EtOH, 유량(mL/분) 80)에 의해 정제하여 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-시아노페닐)-4-메톡시피리딘 1-옥시드 (실시예 23, 제1 피크) 및 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-시아노페닐)-4-메톡시피리딘 1-옥시드 (실시예 24, 제2 피크)를 수득하였다.

[0259] 실시예 23  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.37 (s, 1 H), 7.92 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 4 H), 7.47 (s, 1 H), 7.35 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 7.27 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 4.99 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.50 - 3.58 (m, 1 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 528.1 (M+H).

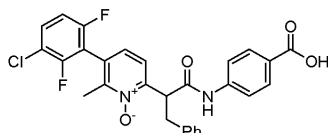
[0260] 실시예 24  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.28 (s, 1 H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.74 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.44 - 7.58 (m, 4 H), 7.37 (s, 1 H), 7.25 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 7.17 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 4.89 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.44 (dd, J=13.5, 8.8 Hz, 1 H), 3.28 - 3.35 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 528.1 (M+H).

[0261] 실시예 25 & 26

[0262] 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-4-메틸피리딘 1-옥시드 (실시예 25) 및 6-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-3-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-메틸피리딘 1-옥시드 (실시예 26)



실시예 25



실시예 26

[0263]

[0264] 단계 1. 4-(2-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조산, TFA.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조에이트 (.4g, 0.73 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매 및 과량의 TFA를 회전증발기에 의해 제거하였다. 조 생성물을 동결건조에 의해 추가로 건조시켰다. MS (ESI) m/z 493 (M+H).

[0265] 단계 2. 4-(2-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-4-메틸피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조산 및 4-(2-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-6-메틸피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조산. 글로브 박스에서, 바이알 중 아세트산 (3378  $\mu$ l) 및 아세트니트릴 (3378  $\mu$ l) 중 4-(2-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조산, TFA (410 mg, 0.676 mmol)의 용액에  $[\text{Ir}(\text{dF-CF}_3\text{-ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  (37.9 mg, 0.034 mmol)에 이어서 미네랄 스피릿 중 tert-부틸 에탄퍼옥사이드 (431  $\mu$ l, 1.351 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, LED 청색 광 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0.3g 실리카-DMT 수지를 사용하여 혼합하고, 1시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 용액을 농축시키고, 조 물질을 역상 정제용 HPLC에 의해 C-18 칼럼 상에서 구배 아세트니트릴/물 (0.1% TFA 함유)로 용리시키면서 정제하여 4-(2-(5-

(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-4-메틸피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조산 및 4-(2-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-6-메틸피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조산을 수득하였다. MS (ESI) m/z 507 (M+H).

[0266]

단계 3. 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-4-메틸피리딘 1-옥시드 (실시예 25). MeOH (1 ml) 중 4-(2-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-4-메틸피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조산 (26 mg, 0.051 mmol)의 용액에 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.022 ml, 0.256 mmol) 및 메틸트리옥소레늄 (VII) (6.39 mg, 0.026 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 NaHSO<sub>3</sub> (10% 수성)으로 쉐킷하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 이를 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 레디(Redi) 12g 골드 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 구배 EtOAc/헥산 (0-60%)으로 용리시키면서 정제하여 목적 생성물 (실시예 25)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 523 (M+H).

[0267]

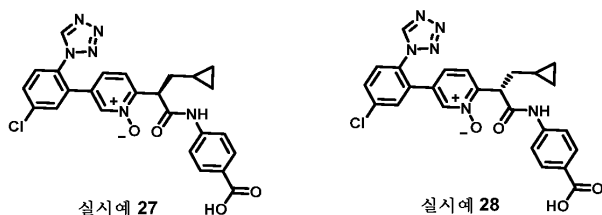
단계 4. 6-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-3-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-메틸피리딘 1-옥시드 (실시예 26). MeOH (1 ml) 중 4-(2-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-6-메틸피리딘-2-일)-3-페닐프로판아미도)벤조산 (18 mg, 0.036 mmol)의 용액에 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.16 ml, 1.8 mmol) 및 메틸트리옥소레늄(VII) (4.43 mg, 0.018 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 정제용 HPLC에 의해 C-18 칼럼 상에서 구배 아세트니트릴/물 (0.1% TFA 함유)로 용리시키면서 정제하여 6-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-3-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-메틸피리딘 1-옥시드 (실시예 26)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 523 (M+H).

[0268]

실시예 27 & 28

[0269]

2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (실시예 27 및 28)



[0270]

[0271]

단계 1. 에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판오에이트. THF (25 ml) 중 에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)아세테이트 (2.0 g, 8.2 mmol)를 -78℃로 냉각시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (헥산 중 1M, 8.2 ml, 8.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. (아이오도메틸)시클로프로판 (0.795 ml, 8.19 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 (7 mL)의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 이를 여과하고, 농축시킨 후, 조물질을 실리카 겔 (이솔루트 플래쉬 Si; 80 g 사전 패킹됨) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 구배 0 - 30% EtOAc/이소헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 299.9 (M+H).

[0272]

단계 2. 리튬 2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판오에이트. MeOH (19 ml) 중 에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판오에이트 (1.7g, 5.70 mmol)를 LiOH 용액 (1M, 8.55 ml, 8.55 mmol)과 혼합하고, 50℃로 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 농축 건조시킨 다음, 진공 오븐에서 50℃에서 밤새 추가로 건조시켰다. 생성물을 직접 후속 단계에 추가 처리 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 271.9 (M+H).

[0273]

단계 3. tert-부틸 4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)벤조에이트. DMF (10 ml) 중 리튬 2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판오에이트 (1570 mg, 5.7 mmol)를 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 (1300 mg, 6.84 mmol) 및 HATU (2600 mg, 6.84 mmol)와 혼합한 다음, 50℃로 2시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 교반하면서 물 200 mL에 천천히 부었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척한 다음, 진공 오븐에서 50℃에서 밤새 건조시켰다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0274]

단계 4. tert-부틸 4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)벤조에이트 (1000 mg, 2.245 mmol)를 마이크로웨이브 반응 바이알 중에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (570 mg, 2.245 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (329 mg, 0.449 mmol), 및 아세트산



칼럼 (661 mg, 6.74 mmol)과 혼합하였다. 이어서, 바이알을 마개를 막았다. 공기를 진공에 의해 제거하고, 질소 (X3)로 재충전하였다. 1,4-디옥산 (9 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0275]

단계 5. tert-부틸 4-(2-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)벤조에이트. 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-1H-테트라졸 (690 mg, 2.250 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (165 mg, 0.225 mmol)을 단계 4로부터의 반응 혼합물에 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 공기를 진공에 의해 제거하고, 질소 (X3)로 재충전하였다. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (1M, 6.75 ml, 6.75 mmol)을 시린지에 의해 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 85℃로 2시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 여과하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 이를 여과하고, 농축시킨 후, 조 물질을 실리카 겔 (100 g 사전 패킹됨) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 구배 0 ~ 70% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 545 (M+H).

[0276]

단계 6. 2-(1-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥사이드. DCM (12 ml) 중 tert-부틸 4-(2-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)벤조에이트 (1200 mg, 2.202 mmol)를 메틸트리옥소레늄 (165 mg, 0.661 mmol) 및 과산화수소 (35%, 1.012 ml, 11.01 mmol)와 혼합한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 (이솔루트 플래쉬 Si; 100 g 사전 패킹됨) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 0 ~ 80% 구배 EtOAc/이소헥산으로 용리시키면서 정제하여 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 561 (M+H).

[0277]

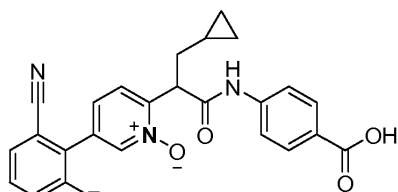
단계 7 및 8. DCM (3 ml) 중 2-(1-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥사이드 (500 mg, 0.891 mmol)를 TFA (3.00 ml)와 혼합한 다음, 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 회전증발기에 의해 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 (이솔루트 플래쉬 Si; 100 g 사전 패킹됨) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 0 ~ 8% 구배 MeOH/DCM으로 용리시키면서 정제하여 생성물을 수득하였다. 라세미 생성물을 SFC에 의해 AS 21x250 mm 칼럼 상에서, 2:1 MeOH/MeCN/CO<sub>2</sub>, 70 mL/분, 100 bar, 35℃를 사용하여 용리시키면서 분리하여 2종의 거울상이성질체를 수득하였다: 느린 용리 이성질체 (실시예 27), MS (ESI) m/z 505 (M+H), 및 빠른 용리 이성질체 (실시예 28), MS (ESI) m/z 505 (M+H).

[0278]

실시예 29 & 30

[0279]

2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(3-클로로-6-시아노-2-플루오로페닐)피리딘 1-옥사이드 (실시예 29 및 30)



**Ex-29** (빠른 용리 이성질체)

**Ex-30** (느린 용리 이성질체)

[0280]

[0281]

단계 1. 메틸 4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)벤조에이트 (6-B). LiOH H<sub>2</sub>O (0.44 g, 10.6 mmol)를 메탄올 (25 ml) 및 물 (5 ml) 중 메틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판노에이트 (2.50 g, 8.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 진공 오븐에서 50℃에서 건조시켜 중간체를 추가 정제 없이 수득하였다.

[0282]

중간체를 DMF (25 ml) 중에 용해시키고, 이어서 메틸 4-아미노벤조에이트 (1.66 g, 11.0 mmol), HATU (4.18 g, 11.0 mmol) 및 휘니그 염기 (1.92 ml, 11.0 mmol)를 첨가하였다. 이를 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 물로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리

카 겔 (텔레다인 이스코(Teledyne Isco) Si; 120 g 사전 패킹됨) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 404.69 (M+H).

[0283] 단계 2. 4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)벤조산 (6-C). LiOH H<sub>2</sub>O (0.08 g, 2.0 mmol)를 MeOH (4 ml), THF (4 ml) 및 물 (2 ml)의 혼합물 중 메틸 4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)벤조에이트 (0.62 g, 1.54 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (20 ml)에 녹였다. 혼합물을 1N HCl (2 ml, 2.0 mmol)로 중화시켰다. 유기 상을 분리하고, 수층을 EtOAc (2 X 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (텔레다인 이스코 Si; 40 g 사전 패킹됨) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-30% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 390.04 (M+H).

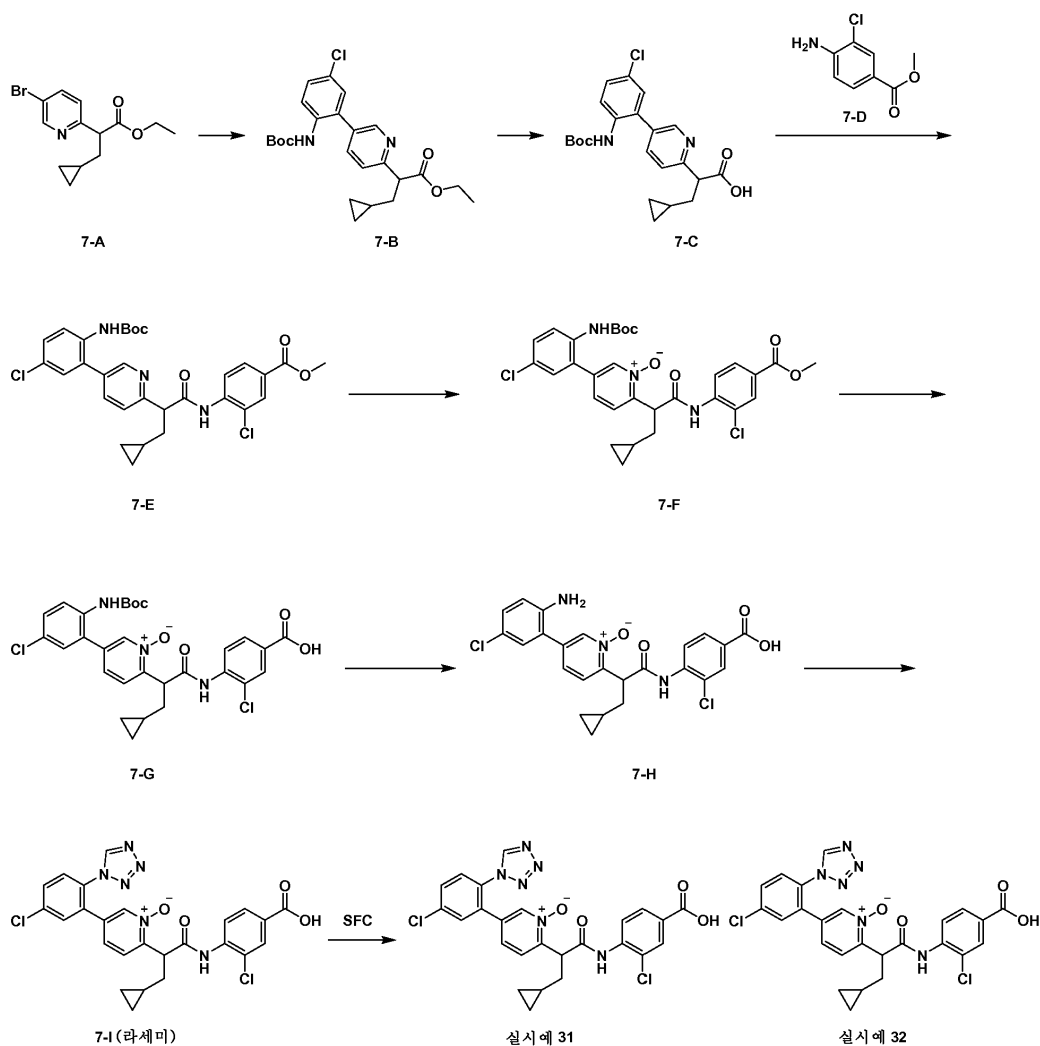
[0284] 단계 3 및 4. 4-(2-(5-(3-클로로-6-시아노-2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)-벤조산 (6-F). 마이크로웨이브 바이알에 4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도) 벤조산 (119 mg, 0.3 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (84 mg, 0.33 mmol), 아세트산칼륨 (58.9 mg, 0.600 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센디클로로 팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (33 mg, 0.05 mmol)을 채우고, 마개를 막았다. 공기를 진공/N<sub>2</sub> 재충전 (X2)에 의해 N<sub>2</sub>로 교환하였다. 혼합물에 디옥산 (3 ml) 및 DMF (0.5 ml)를 첨가하고, 이를 120℃에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 2-브로모-4-클로로-3-플루오로벤조니트릴 (63 mg, 0.27 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센디클로로 팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (33 mg, 0.05 mmol), 탄산칼륨 (83 mg, 0.60 mmol) 및 물 (0.4 ml)을 혼합물에 첨가하고, 이를 동결-진공-해동 및 N<sub>2</sub> 재충전에 의해 탈기하였다. 이어서, 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카-겔 칼럼 상에서 (텔레다인 이스코 Si; 40 g 사전 패킹됨) 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-50% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 463.98 (M+H).

[0285] 단계 5. 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(3-클로로-6-시아노-2-플루오로페닐)피리딘 1-옥시드 (실시예 29 및 30). mCPBA (47 mg, 0.28 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 중 4-(2-(5-(3-클로로-6-시아노-2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)벤조산 (6-F, 51 mg, 0.11 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 (텔레다인 이스코 Si; 24 g 사전 패킹됨) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 479.95 (M+H).

[0286] 라세미 6-F를 하기 조건: 칼럼 IA (30X250mm), 용리액 80% 2:1 MeOH:MeCN/CO<sub>2</sub>, 70 ml/분, 100bar, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>OH 중 10 mg/ml, 35℃, 254 nm에 의해 분리하여 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(3-클로로-6-시아노-2-플루오로페닐)피리딘 1-옥시드 (실시예 29, 빠른 용리 이성질체) 및 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(3-클로로-6-시아노-2-플루오로페닐)피리딘 1-옥시드 (실시예 30, 느린 용리 이성질체)를 수득하였다.

[0287] 실시예 31 & 32

[0288] 2-(1-((4-카르복시-2-클로로페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (실시예 31 및 32)



단계 1. 에틸 2-(5-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로파노에이트 (7-B). 둥근 바닥 플라스크에 13℃에서 7-A (2.7 g, 9.06 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (5.77 g, 27.2 mmol), tert-부틸 (4-클로로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)카르바메이트 (3.52 g, 9.96 mmol), THF (40 mL), 물 (8 mL) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.295 g, 0.453 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 물 (60 mL)로 희석하고, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (이스코, SiO<sub>2</sub>, 40 g 아젤라 플래쉬 칼럼, 0-20% EtOAc/PE, 40분, 건식 로딩함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.56 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.25 (br. s., 1 H), 4.21 (dd, J=9.8, 7.2 Hz, 2 H), 4.00 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 2.01 – 2.09 (m, 1 H), 1.85 – 1.93 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 0.66 – 0.74 (m, 1 H), 0.43 (td, J=8.5, 4.1 Hz, 2 H), 0.10 – 0.17 (m, 1 H), -0.03 – 0.07 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 445.2 (M+H).

단계 2. 2-(5-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판산 (7-C). 둥근 바닥 플라스크에 7-B (2 g, 4.49 mmol), 에탄올 (40 mL), 물 (4 mL) 및 수산화리튬 수화물 (0.207 g, 4.94 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 24시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, 포화 시트르산 용액을 사용하여 pH 4-5로 조정하였다. 혼합물을 DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.



다. MS (ESI) m/z 417.2 (M+H).

[0293] 단계 3. 메틸 4-(2-(5-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)-3-클로로벤조에이트 (7-E). 둥근 바닥 플라스크에 15℃에서 7-C (15 mL, 1.440 mmol), 7-D (267 mg, 1.440 mmol), HATU (657 mg, 1.728 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.602 mL, 4.32 mmol)의 조 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (이스코, SiO<sub>2</sub>, 20 g 아젤라 플래쉬 칼럼, 0-20% EtOAc/PE, 40분, 건식 로딩함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0294] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.78 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.58 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.44 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.19 (br. s., 1 H), 3.97 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.06 - 2.15 (m, 2 H), 1.43 (s, 10 H), 0.70 (br. s., 1 H), 0.34 - 0.52 (m, 2 H), 0.09 - 0.16 (m, 1 H), -0.08 - 0.01 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 584.2 (M+H).

[0295] 단계 4. 5-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-클로로페닐)-2-(1-((2-클로로-4-(메톡시카르보닐)페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)피리딘 1-옥시드 (7-F). 둥근 바닥 플라스크에 15℃에서 7-E (500 mg, 0.855 mmol), DCM (10 mL) 및 3-클로로벤조퍼옥시산 (227 mg, 1.027 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 용액 (3 mL)으로 켄칭하고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL x 3) 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (이스코, SiO<sub>2</sub>, 20 g 아젤라 플래쉬 칼럼, 0-25% EtOAc/PE, 40분, 건식 로딩함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0296] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.74 (s, 1 H), 8.49 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.90 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.48 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.19 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 4.92 (dd, J=8.9, 5.8 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 2.39 - 2.50 (m, 1 H), 1.65 - 1.74 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H), 0.84 (br. s., 1 H), 0.52 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 0.12 - 0.29 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 600.3 (M+H).

[0297] 단계 5. 5-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-클로로페닐)-2-(1-((4-카르복시-2-클로로페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)피리딘 1-옥시드 (7-G). 둥근 바닥 플라스크에 15℃에서 7-F (440 mg, 0.733 mmol), MeOH (10 mL), DCM (2 mL), 물 (2 mL) 및 수산화리튬 수화물 (30.7 mg, 0.733 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 포화 시트르산 용액으로 pH 4-5로 조정하고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0298] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.93 (br. s., 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.32 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.82 - 7.91 (m, 2 H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.64 (br. s., 1 H), 4.89 (dd, J=8.7, 6.1 Hz, 1 H), 2.37 - 2.46 (m, 1 H), 1.72 - 1.81 (m, 1 H), 1.39 (s, 10 H), 0.83 (br. s., 1 H), 0.53 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 0.21 (d, J=19.4 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z 586.0 (M+H).

[0299] 단계 6. 5-(2-아미노-5-클로로페닐)-2-(1-((4-카르복시-2-클로로페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)피리딘 1-옥시드 (7-H). 둥근 바닥 플라스크에 15℃에서 7-G (450 mg, 0.691 mmol), DCM (6 mL) 및 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 486.2 (M+H).

[0300] 단계 7. 2-(1-((4-카르복시-2-클로로페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (7-I). 둥근 바닥 플라스크에 7-H (180 mg, 0.370 mmol), 아세트산 (5 mL), 트리메톡시메탄 (786 mg, 7.40 mmol) 및 아지드화나트륨 (481 mg, 7.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 아질산나트륨 용액 (6 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (TFA 조건)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 539.1 (M+H).

[0301] 단계 8. 2-(1-((4-카르복시-2-클로로페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트

라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (실시예 31 및 32). 7-I (100 mg, 0.185 mmol)를 SFC (조건:기기 SFC-80-(8), AD(250mm\*30mm,10um), 염기-IPA, 시작 B 55%, 유량(mL/분) 80)에 의해 정제하여 2-(1-((4-카르복시-2-클로로로페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (실시예 31, 제1 피크) 및 2-(1-((4-카르복시-2-클로로로페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (실시예 32, 제2 피크)를 수득하였다.

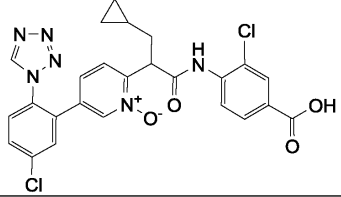
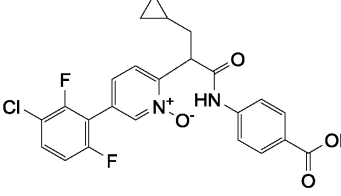
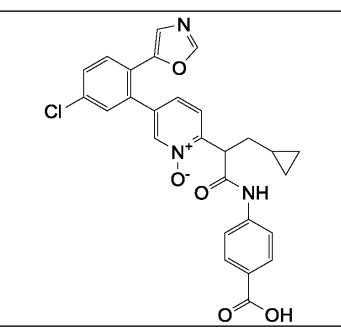
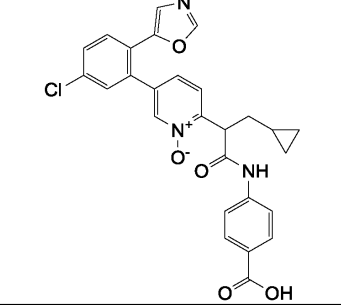
[0302] 실시예 31: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.24 (s, 1 H), 8.20 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.75 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 2 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=8.3, 1.4 Hz, 1 H), 4.61 (dd, J=8.6, 6.6 Hz, 1 H), 1.98 - 2.07 (m, 1 H), 1.64 - 1.73 (m, 1 H), 0.64 - 0.73 (m, 1 H), 0.34 (d, J=8.16 Hz, 2 H), -0.04 - 0.07 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 539.0 (M+H).

[0303] 실시예 32: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.38 (s, 1 H), 8.34 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.75 - 7.84 (m, 2 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1 H), 4.75 (dd, J=8.6, 6.4 Hz, 1 H), 2.16 (dd, J=14.7, 7.6 Hz, 1 H), 1.79 - 1.87 (m, 1 H), 0.77 - 0.87 (m, 1 H), 0.44 - 0.54 (m, 2 H), 0.11 - 0.24 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 539.1 (M+H).

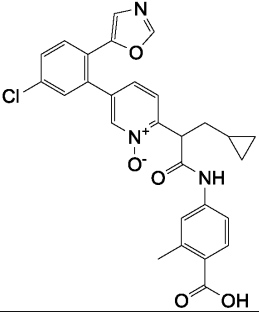
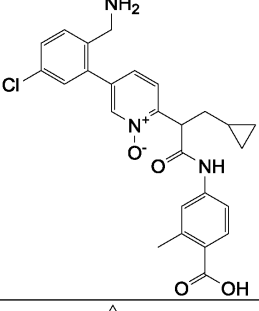
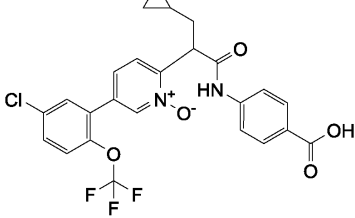
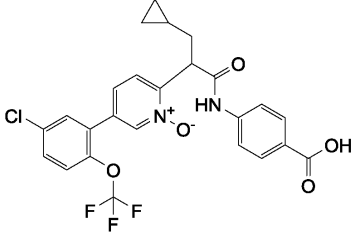
[0304] 상기 기재된 것과 유사한 절차 및 적절한 출발 물질을 사용하여, 하기 화합물을 합성하고 LCMS에 의해 특징화하였다.

EX	구조	IUPAC 명칭	LCMS [M+1]	키랄 분리
27		4-{{(2R)-2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일}아미노}벤조산	505	AS 칼럼, 느린 용리 이성질체
28		4-{{(2S)-2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일}아미노}벤조산	505	AS 칼럼, 빠른 용리 이성질체
29		4-{{2-[5-(3-클로로-6-시아노-2-플루오로페닐)-1-옥시도피리딘-2-일]-3-시클로프로필프로파노일}아미노}벤조산	480	IA 칼럼, 빠른 용리 이성질체
30		4-{{2-[5-(3-클로로-6-시아노-2-플루오로페닐)-1-옥시도피리딘-2-일]-3-시클로프로필프로파노일}아미노}벤조산	480	IA 칼럼, 느린 용리 이성질체
31		3-클로로-4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	539	AD 칼럼, 빠른 용리 이성질체

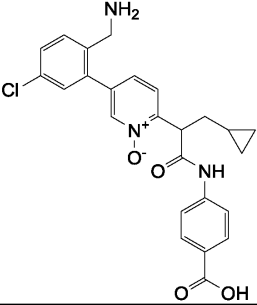
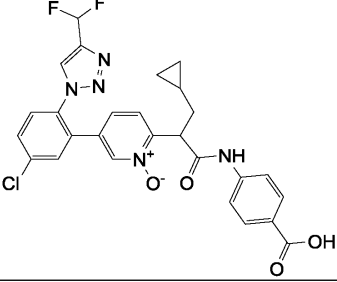
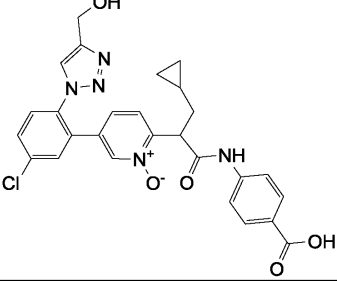
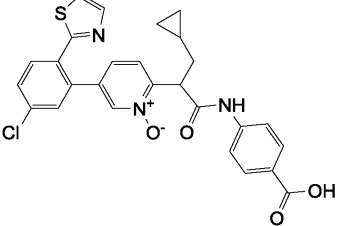
[0305]

32		3-클로로-4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	539	AD 칼럼, 느린 용리 이성질체
33		4-[(2-{5-[3-클로로-2,6-디플루오로페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	473	라세미
34		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	504	AS 칼럼, 빠른 용리 이성질체
35		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	504	AS 칼럼, 느린 용리 이성질체

[0306]

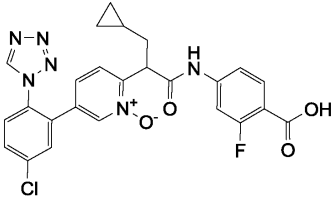
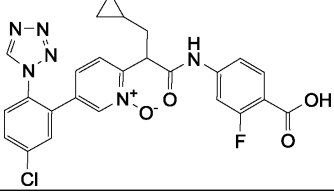
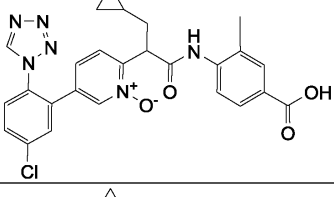
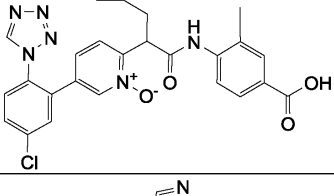
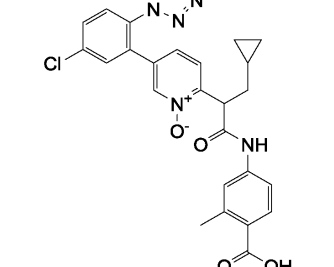
36		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]-2-메틸벤조산	518	라세미
37		4-[(2-{5-[2-(아미노메틸)-5-클로로페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]-2-메틸벤조산	480	라세미
38		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	521	AS-H 칼럼, 15%EtOH/CO 2, 빠른 용리 이성질체
39		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	521	AS-H 칼럼, 15%EtOH/CO 2, 느린 용리 이성질체

[0307]

40		4-[(2-{5-[2-(아미노메틸)-5-클로로페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	466	라세미
41		4-[(2-{5-[2-(5-클로로-2-[4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐)-1-옥시도피리딘-2-일]-3-시클로프로필프로파노일}아미노)벤조산	554	라세미
42		4-[(2-{5-[2-(5-클로로-2-[4-(히드록시메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐)-1-옥시도피리딘-2-일]-3-시클로프로필프로파노일}아미노)벤조산	534	라세미
43		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1,3-티아졸-2-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	520	라세미

[0308]



44		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]-2-플루오로벤조산	523	AS-H 칼럼, MeOH/CO <sub>2</sub> ,  빠른 용리 이성질체
45		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]-2-플루오로벤조산	523	AS-H 칼럼, MeOH/CO <sub>2</sub> ,  느린 용리 이성질체
46		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]-3-메틸벤조산	519	AD-3 칼럼,  빠른 용리 이성질체
47		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]-3-메틸벤조산	519	AD-3 칼럼,  느린 용리 이성질체
48		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]-2-메틸벤조산	519	IC 칼럼,  빠른 용리 이성질체

[0309]

49		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]-2-메틸벤조산	519	IC 칼럼, 느린 용리 이성질체
50		4-[(2-{5-[3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	523	라세미
51		4-{[2-(5-{5-클로로-2-[4-(디플루오로메틸)-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	554	AS 칼럼, 빠른 용리 이성질체
52		4-{[2-(5-{5-클로로-2-[4-(디플루오로메틸)-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	554	AS 칼럼, 느린 용리 이성질체

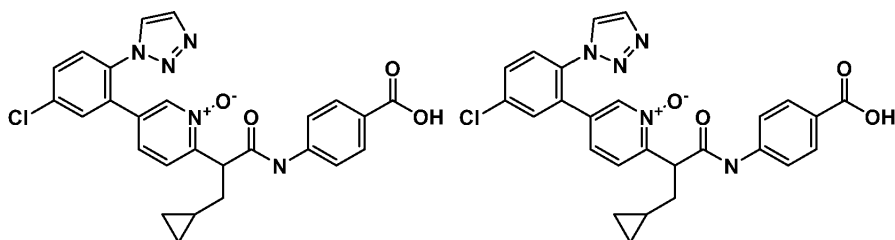
[0310]

[0311]

실시예 53 & 54

[0312]

2-(1-((4-카복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥사이드 (실시예 53 및 54)



실시예 53

실시예 54

[0313]

[0314]

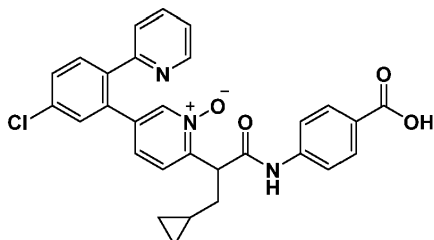
단계 1. 2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판산 (8-B). 둥근 바닥 플라스크에 10℃에서 에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로파노에이트 (2 g, 6.7 mmol), MeOH (20 mL), 물 (2 mL) 및 수산화나트륨 (0.40 g, 10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, 혼합물을 포화 시트르산 용액을 사용하여 pH 4-5로 조정하였다. 혼합물을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 270.0 (M+H).

- [0315] 단계 2. 에틸 4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)벤조에이트 (8-C). 둥근 바닥 플라스크에 12℃에서 8-B (30 mL, 6.0 mmol), HATU (2.75 g, 7.2 mmol), 에틸 4-아미노벤조에이트 (1.0 g, 6.0 mmol) 및 트리에틸아민 (2.5 mL, 18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (이스코, SiO<sub>2</sub>, 40 g 아젤라 플래쉬 칼럼, 0-25% EtOAc/PE, 40분, 건식 로딩함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0316] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 9.60 (s, 1 H), 8.60 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.72 (dd, J=8.3, 2.26 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H), 4.25 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 3.73 (dd, J=8.3, 7.0 Hz, 1 H), 1.88 (dt, J=18.2, 7.3 Hz, 2 H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.45 - 0.57 (m, 1 H), 0.23 - 0.37 (m, 2 H), -0.05 - 0.04 (m, 1 H), -0.20 - -0.11 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 417.1 (M+H).
- [0317] 단계 3. 5-브로모-2-(3-시클로프로필-1-((4-(에톡시카르보닐)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피리딘 1-옥시드 (8-D). 둥근 바닥 플라스크에 12℃에서 8-C (300 mg, 0.719 mmol), DCM (6 mL) 및 3-클로로벤조퍼옥시산 (207 mg, 0.935 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 용액 (3 mL)으로 켄칭하고, 물 (15 mL)로 희석하고, 혼합물을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL x 3) 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (이스코, SiO<sub>2</sub>, 20 g 아젤라 플래쉬 칼럼, 0-25% EtOAc/PE, 40분, 건식 로딩함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0318] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 10.32 (br. s., 1 H), 8.30 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.31 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.52 (dd, J=8.8, 6.3 Hz, 1 H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 2.12 - 2.22 (m, 1 H), 1.43 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 1.17 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 0.57 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 0.24 - 0.31 (m, 2 H), -0.01 (d, J=5.0 Hz, 1 H), -0.10 - -0.04 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 435.0 (M+H).
- [0319] 단계 4. 5-(5-클로로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-(3-시클로프로필-1-((4-(에톡시카르보닐) 페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피리딘 1-옥시드 (8-F). 둥근 바닥 플라스크에 15℃에서 8-D (60 mg, 0.138 mmol), 1-(4-클로로-2-(트리메틸스탄닐) 페닐)-1H-1,2,3-트리아졸 (47.4 mg, 0.138 mmol), 톨루엔 (2 mL) 및 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (16.00 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 18시간 동안 교반하고, 140℃에서 혼합물을 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc=1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 532.3 (M+H).
- [0320] 단계 5. 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (8-G). 둥근 바닥 플라스크에 13℃에서 8-F (60 mg, 0.068 mmol), MeOH (3 mL), 물 (1 mL) 및 수산화나트륨 (5.41 mg, 0.135 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 13℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (TFA 완충제)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0321] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.96 - 8.09 (m, 2 H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.40 - 7.65 (m, 7 H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 4.41 - 4.51 (m, 1 H), 1.68 - 1.86 (m, 2 H), 0.68 (br. s., 1 H), 0.32 (d, J=7.5 Hz, 2 H), 0.00 (d, J=5.1 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z 504.2 (M+H).
- [0322] 단계 6. 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (실시예 53 및 54). 라세미 화합물 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (25 mg, 0.050 mmol)를 SFC에 의해 키랄팩 OD 칼럼 상에서, 50:50 초임계 CO<sub>2</sub>/MeOH(0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)로 50 mL/분으로 용리시키면서 분리하여 실시예 53(제1 피크) 및 실시예 54(제2 피크)를 수득하였다.
- [0323] 실시예 53: <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 8.11 - 8.23 (m, 2 H), 7.96 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.63 - 7.82 (m, 6 H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 4.58 - 4.65 (m, 1 H), 1.87 - 2.01 (m, 2 H), 0.83 (br. s., 1 H), 0.48 (d, J=7.7 Hz, 2 H), 0.16 (d, J=5.1 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z 504.1 (M+H).

[0324] 실시예 54:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  8.15 (d,  $J=19.6$  Hz, 2 H), 7.94 (d,  $J=8.2$  Hz, 2 H), 7.61 - 7.79 (m, 6 H), 7.57 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J=7.4$  Hz, 1 H), 4.60 (dd,  $J=8.6$ , 6.3 Hz, 1 H), 1.85 - 1.98 (m, 2 H), 0.82 (d,  $J=7.0$  Hz, 1 H), 0.46 (d,  $J=7.4$  Hz, 2 H), 0.10 - 0.19 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  504.1 (M+H).

[0325] 실시예 55

[0326] 2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(피리딘-2-일)페닐)피리딘 1-옥시드



[0327]

[0328] 단계 1. 에틸 4-(3-시클로프로필-2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)프로판아미도)벤조에이트. 둥근 바닥 플라스크에 15°C에서 에틸 4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)벤조에이트 (100 mg, 0.240 mmol), 아세트산칼륨 (70.6 mg, 0.719 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (91 mg, 0.359 mmol), 디옥산 (2 mL) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (35.1 mg, 0.048 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI)  $m/z$  383.2 (M+H).

[0329] 단계 2. 에틸 4-(2-(5-(2-브로모-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-3-시클로프로필프로판아미도)벤조에이트 (9-B). 둥근 바닥 플라스크에 13°C에서 단계 1로부터의 9-A, 1-브로모-4-클로로-2-아이오도벤젠 (66.0 mg, 0.208 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (43.1 mg, 0.312 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (15.22 mg, 0.021 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC ( $\text{SiO}_2$ , PE:EtOAc=2:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0330]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  10.21 (s, 1 H), 8.71 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 8.06 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 7.76 - 7.88 (m, 2 H), 7.71 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H), 7.33 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 4.41 (q,  $J=7.1$  Hz, 2 H), 3.98 (t,  $J=7.5$  Hz, 1 H), 2.03 - 2.20 (m, 2 H), 1.44 (t,  $J=7.1$  Hz, 2 H), 0.69 - 0.81 (m, 1 H), 0.42 - 0.56 (m, 2 H), 0.19 (dd,  $J=9.2$ , 4.5 Hz, 1 H), -0.02 - 0.06 (m, 1 H). MS (ESI)  $m/z$  529.2 (M+H).

[0331] 단계 3. 5-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-(3-시클로프로필-1-((4-(에톡시카르보닐)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피리딘 1-옥시드 (9-C). 둥근 바닥 플라스크에 15°C에서 9-B (80 mg, 0.129 mmol), DCM (4 mL) 및 3-클로로벤조퍼옥시산 (42.8 mg, 0.193 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  용액 (3 mL)으로 켄칭하고, 물 (10 mL)로 희석하고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL x 3) 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0332]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  10.86 (br. s., 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.91 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H), 7.66 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 7.58 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H), 7.35 - 7.39 (m, 2 H), 7.17 - 7.20 (m, 2 H), 4.74 - 4.83 (m, 1 H), 4.27 (q,  $J=7.1$  Hz, 2 H), 2.36 - 2.47 (m, 1 H), 1.56 - 1.60 (m, 1 H), 1.31 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H), 0.80 (d,  $J=10.1$  Hz, 1 H), 0.44 (d,  $J=7.1$  Hz, 2 H), 0.04 - 0.23 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  545.2 (M+H).

[0333] 단계 4. 5-(5-클로로-2-(피리딘-2-일)페닐)-2-(3-시클로프로필-1-((4-(에톡시카르보닐)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피리딘 1-옥시드 (9-D). 마이크로웨이브 튜브에 9-C (35 mg, 0.064 mmol), 2-(트리부틸스탄닐)피리

딘 (28.4 mg, 0.077 mmol), 톨루엔 (2 mL) 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (14.87 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 하에 140℃에서 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC ( $\text{SiO}_2$ , PE:EtOAc=1:2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  542.3 (M+H).

[0334]

단계 5.  
2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(피리딘-2-일)페닐)피리딘 1-옥시드 (실시예 55). 둥근 바닥 플라스크에 15℃에서 9-D (15 mg, 0.028 mmol), MeOH (3 mL), 물 (1 mL) 및 수산화나트륨 (2.214 mg, 0.055 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 18시간 동안 교반하였다. LCMS 는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (TFA 완충제)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0335]

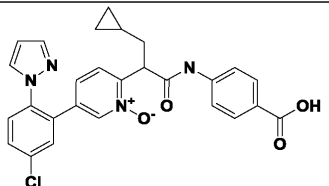
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  8.44 (d,  $J=4.7$  Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.83 (d,  $J=8.6$  Hz, 3 H), 7.51 - 7.63 (m, 4 H), 7.35 - 7.48 (m, 4 H), 7.14 (d,  $J=7.4$  Hz, 1 H), 4.44 - 4.51 (m, 1 H), 1.74 - 1.86 (m, 2 H), 0.70 (br. s., 1 H), 0.33 (dt,  $J=7.2, 3.8$  Hz, 2 H), -0.03 - 0.07 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  514.1 (M+H).

[0336]

상기 기재된 절차 및 적절한 출발 물질을 사용하여, 하기 화합물을 합성하였다. 이들 화합물을 LC/MS에 의해 특징화하였다.

EX	구조	IUPAC 명칭	LCMS [M+1]	키랄 분리
53		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	504	OD 칼럼, 빠른 용리 이성질체
54		4-[(2-{5-[5-클로로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1-옥시도피리딘-2-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조산	504	OD 칼럼, 느린 용리 이성질체
55		2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(피리딘-2-일)페닐)피리딘 1-옥시드	514.1	라세미
56		2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드	504.1	라세미
57		2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1,2,3-티아디아졸-4-일)페닐)피리딘 1-옥시드	521.1	라세미
58		2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(피리딘-2-일)페닐)피리딘 1-옥시드	515.1	라세미

[0337]

59		2-(1-((4-카르복시페닐)아미노)-3-시클로프로필-1-옥소프로판-2-일)-5-(5-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥사이드	503.1	라세미
----	---	---	-------	-----

[0338]

[0339]

인자 XIaa 검정

[0340]

응고 인자 XIa의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 유효성은 관련 정제된 세린 프로테아제 및 적절한 합성 기질을 사용하여 결정될 수 있다. 관련 세린 프로테아제에 의한 발색원성 또는 형광원성 기질의 가수분해율은 본 발명의 화합물의 부재 및 존재 하에 둘 다 측정하였다. 검정을 실온에서 또는 37℃에서 수행하였다. 기질의 가수분해는 아미노 트리플루오로메틸쿠마린 (AFC)의 방출을 일으켰으며, 이를 510 nm에서의 방출과 405 nm에서의 여기의 증가를 측정함으로써 분광형광측정에 의해 모니터링하였다. 억제제의 존재 하에 형광 변화율의 감소는 효소 억제를 나타낸다. 이러한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 본 검정의 결과는 억제 상수  $K_i$ 로 표현된다.

[0341]

인자 XIaa 결정은 150 mM NaCl, 5 mM  $CaCl_2$  및 0.1% PEG 8000 (폴리에틸렌 글리콜; JT 베이커(JT Baker) 또는 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific))을 함유하는 pH 7.4에서의 50mM HEPES 완충제 중에서 행하였다. 결정은 40 pM 최종 농도에서의 정제된 인간 인자 XIa (세키스이 다이아그노스틱스(Sekisui Diagnostics)) 및 100  $\mu$ M 농도에서의 합성 기질인 Z-Gly-Pro-Arg-AFC, TFA 염 (시그마(Sigma) #C0980)를 사용하여 행하였다.

[0342]

활성 검정은 기질의 원액을 효소 또는 억제제와 평형을 이룬 효소를 함유하는 용액 내에 최종 농도  $\leq 0.1$  Km으로 적어도 10배 희석시킴으로써 실행하였다. 효소와 억제제 사이의 평형을 달성하는데 요구되는 시간을 대조군 실험에서 결정하였다. 억제제의 부재 ( $V_o$ ) 또는 존재 ( $V_i$ ) 하의 생성물 형성의 초기 속도를 측정하였다. 경쟁적 억제, 및 1은  $K_m/[S]$ ,  $[I]/e$ , 및  $[I]/e$ 에 비해 무시할만하다는 것 (여기서  $[S]$ ,  $[I]$ , 및  $e$ 는 각각 기질, 억제제 및 효소의 총 농도를 나타냄)을 가정하면, 효소로부터의 억제제의 해리를 위한 평형 상수 ( $K_i$ )는 하기 방정식에 나타내어진  $V_o/V_i$ 의  $[I]$ 에 대한 의존성으로부터 수득될 수 있다.

[0343]

$V_o/V_i = 1 + [I]/K_i$

[0344]

본 검정에 의해 제시된 활성은 본 발명의 화합물이 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 불응성 협심증, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 심방 세동, 졸중 예컨대 혈전성 졸중 또는 색전성 졸중, 정맥 혈전증, 관상 및 뇌동맥 혈전증, 뇌 및 폐 색전증, 아테롬성동맥경화증, 심부 정맥 혈전증, 파종성 혈관내 응고, 및 채소통 혈관의 재폐색 또는 재협착을 앓고 있는 환자에서 다양한 심혈관 및/또는 뇌혈관 혈전색전성 상태를 치료 또는 예방하는데 치료상 유용할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0345]

칼리크레인 검정

[0346]

칼리크레인의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 유효성은 관련 정제된 세린 프로테아제 및 적절한 합성 기질을 사용하여 결정될 수 있다. 관련 세린 프로테아제에 의한 발색원성 또는 형광원성 기질의 가수분해율은 본 발명의 화합물의 부재 및 존재 하에 둘 다 측정하였다. 검정을 실온에서 또는 37℃에서 수행하였다. 기질의 가수분해는 아미노 트리플루오로메틸쿠마린 (AFC)의 방출을 일으켰으며, 이를 510 nm에서의 방출과 405 nm에서의 여기의 증가를 측정함으로써 분광형광측정에 의해 모니터링하였다. 억제제의 존재 하에 형광 변화율의 감소는 효소 억제를 나타낸다. 이러한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 본 검정의 결과는 억제 상수  $K_i$ 로 표현된다.

[0347]

칼리크레인 결정은 150 mM NaCl, 5 mM  $CaCl_2$  및 0.1% PEG 8000 (폴리에틸렌 글리콜; 피셔 사이언티픽)을 함유하는 pH 7.4에서의 50mM HEPES 완충제 중에서 행하였다. 결정은 0.5 nM 최종 농도에서의 정제된 인간 혈장 칼리크레인 (엔자임 리서치 레보라토리즈(Enzyme Research Laboratories)) 및 100mM 농도에서의 합성 기질인 아세틸-K-P-R-AFC (시그마 # C6608)를 사용하여 행하였다.

[0348]

활성 검정은 기질의 원액을 효소 또는 억제제와 평형을 이룬 효소를 함유하는 용액 내에 최종 농도  $\leq 0.2$  Km으로 적어도 10배 희석시킴으로써 실행하였다. 효소와 억제제 사이의 평형을 달성하는데 요구되는 시간을 대조군 실험에서 결정하였다. 반응을 선형 진행 곡선 조건 및 405 Ex/510 Em nm에서 측정된 형광 증가 하에서 실행하



였다. 값을 대조군 반응의 퍼센트 억제로 전환하였다 (100% 억제 값을 뺀 후).  $IC_{50}$ 을 4 파라미터 로지스틱 곡선 피트로부터의 변곡점에 의해 결정하였다.  $K_i$ 를 첵 프루소프(Cheng Prusoff) 방정식  $K_i = IC_{50}/(1+([S]/K_m))$ 을 사용하여 계산하였다.

[0349]

본 검정에 의해 제시된 활성은 본 발명의 화합물이 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 불응성 협심증, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 심방 세동, 졸증 예견대 혈전성 졸증 또는 색전성 졸증, 정맥 혈전증, 관상 및 뇌동맥 혈전증, 뇌 및 폐 색전증, 아테롬성동맥경화증, 심부 정맥 혈전증, 과중성 혈관내 응고, 및 재소통 혈관의 재폐색 또는 재협착을 앓고 있는 환자에서 다양한 심혈관 및/또는 뇌혈관 혈전색전성 상태를 치료 또는 예방하는데 치료상 유용할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0350]

선택된 화합물에 대한 인자 XIa (FXIa) 및 혈장 칼리크레인 (P. KLK) 데이터는 하기와 같다:

EX	FXIa IC50 (nM)	P. KLK IC50 (nM)
1	32.70	83.1
2	0.16	1.2
3	824.90	
4	3.63	18.2
5	108.80	91.4
6	0.24	1.9
7	14.16	67.1
8	0.26	3.4
9	89.15	1573.0
10	2187	
11	2508	
12	711.30	
13	388.10	
14	18.55	1352.0
15	111.50	45.0
16	10000	
17	0.76	143.6
18	270.90	
19	4.10	9.2
20	1000	
21	0.52	
22	364.40	
23	9.39	24.6
24	0.29	0.7
25	8.32	42.3
26	693.10	
27	0.14	23.8

EX	FXIa IC50 (nM)	P. KLK IC50 (nM)
28	37	5823.0
29	457.90	
30	4.24	80.4
31	751.70	
32	3.37	692.3
33	134.50	
34	443.10	
35	5.65	407.9
36	94.52	
37	227.50	
38	1000	
39	18.94	829.7
40	30.57	1881.0
41	2.12	363.0
42	8.45	1610.0
43	53.63	
44	18	3263.0
45	0.07	17.6
46	1000	
47	15.10	2351.0
48	0.46	83.1
49	57	
50	0.19	25.1
51	181	
52	0.68	85.6
54	4.7	677.5

[0351]