



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월02일
(11) 등록번호 10-2185928
(24) 등록일자 2020년11월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/06 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 417/06 (2013.01)
A61K 31/4025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7021439
- (22) 출원일자(국제) 2014년01월08일
심사청구일자 2019년01월07일
- (85) 번역문제출일자 2015년08월07일
- (65) 공개번호 10-2015-0115791
- (43) 공개일자 2015년10월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2014/050043
- (87) 국제공개번호 WO 2014/108679
국제공개일자 2014년07월17일
- (30) 우선권주장
1300304.1 2013년01월08일 영국(GB)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
W02012142308 A1
W02008016883 A2
W02012017020 A1

- (73) 특허권자
칼비스타 파마슈티컬즈 리미티드
영국 에스피4 0비에프 윌트셔 포턴 다운 바이브룩
로드 포턴 사이언스 파크
- (72) 발명자
알랜 크리스틴 엘리자벳
영국 에스오50 4엔엑스 한츠 이스트레이 보야트우드
아인슬리 가든스 18
배트 안드레이 로만
영국 에스오17 2엘제이 한츠 사우쓰햄튼 스트리트
데니스 켄트 로드 41
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

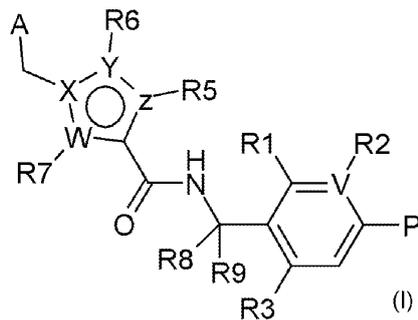
전체 청구항 수 : 총 22 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 벤질아민 유도체

(57) 요약

본 발명은, R1 - R3, R5 - R9, A, P, V, W, X, Y 및 Z가 본원에 정의된 바와 동일하게 정의되는 식 (I)의 화합물; 상기 화합물을 포함하는 조성물; 상기 화합물의 치료법 (예, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방)에서의 용도; 및 상기 화합물을 이용한 환자의 치료 방법을 제공한다:



(52) CPC특허분류

A61K 31/427 (2013.01)
C07D 207/34 (2013.01)
C07D 231/14 (2013.01)
C07D 249/10 (2013.01)
C07D 401/10 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/10 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/750,074 2013년01월08일 미국(US)
61/865,732 2013년08월14일 미국(US)

(72) 발명자

데비 레베카 루이스

영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 폴톤 다운 테트리
큐스 사이언스 파크 빌딩 227 칼비스타 파마슈티컬
즈 리미티드 씨/오

에드워드 한나 조이

영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 폴톤 다운 테트리
큐스 사이언스 파크 빌딩 227 칼비스타 파마슈티컬
즈 리미티드 씨/오

에반스 데이비드 마이클

영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 폴톤 다운 테트리
큐스 사이언스 파크 빌딩 227 칼비스타 파마슈티컬
즈 리미티드 씨/오

페덴 스테픈 존

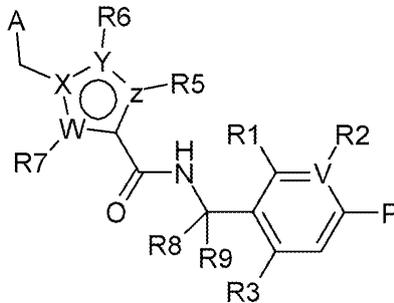
영국 에스피4 0제이큐 솔즈베리 폴톤 다운 테트리
큐스 사이언스 파크 빌딩 227 칼비스타 파마슈티컬
즈 리미티드 씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 입체이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



식 (I)

상기 식 (I)에서,

V는 C 및 N으로부터 선택되어, V를 포함하는 방향족 고리는 페닐 또는 피리딘이 되고;

R2는 V가 N인 경우 생략되거나, 또는 존재하는 경우, R2는 H, 알킬, 알콕시, CN, 할로 및 CF₃로부터 선택되고;

R1 및 R3는 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, CN, 할로 및 CF₃로부터 선택되고;

W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C, N, O 및 S로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 5원성 방향족 헤테로사이클이 되며;

R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되고;

P는 -C(R10)(R11)NH₂이고;

R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 함께 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;

R10 및 R11은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 함께 사이클로알킬 고리 또는 환형 에테르를 형성할 수 있으며;

A는 N-연결된 모르폴린, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

알킬은 탄소수 10 이하 (C₁-C₁₀)의 선형 포화 탄화수소 또는 탄소수 3-10(C₃-C₁₀)의 분지형의 포화 탄화수소이고; 여기서, 알킬은 선택적으로 (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, H(CH₂)₁₋₃CON(R₁₂)(CH₂)₁₋₃-, 플루오로 및 -NR₁₂R₁₃으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

사이클로알킬은 탄소수 3-7의 포화된 단환식 탄화수소이고; 여기서, 사이클로알킬은 알킬, 알콕시 및 NR₁₂R₁₃으로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;

환형 에테르는 탄소수 4-7의 포화된 단환식 탄화수소이고, 여기서, 고리 탄소들 중 하나는 산소 원자로 치환되며;

알콕시는 탄소수 1-6 (C₁-C₆)의 O-연결된 선형 탄화수소 또는 탄소수 3-6 (C₃-C₆)의 O-연결된 선형 탄화수소이고; 여기서, 알콕시는 선택적으로 아릴, OH, CN, CF₃, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, 플루오로 및 NR₁₂R₁₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고; 여기서, 아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN,

-모르폴리닐, -피페리디닐, 헤테로아릴, 아릴^b, -O-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR12, -CONR12R13, -(CH₂)₁₋₃-NR14R15, CF₃ 및 NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

아릴^b는 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 이는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 NR12R13로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

헤테로아릴은, 가능한 경우, N, NR12, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고; 여기서, 헤테로아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, 헤테로아릴^b, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

헤테로아릴^b는, 가능한 경우, N, NR12, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고; 여기서, 헤테로아릴^b는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

R12 및 R13은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나; 또는 R12와 R13은 이들이 결합한 질소와 함께 포화 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있는 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 헤테로사이클 고리를 형성하며;

R14과 R15은 이들이 결합한 질소와 함께 포화 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있는 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 헤테로사이클 고리를 형성하며, 선택적으로 옥소 치환될 수 있으며;

여기에서,

R5, R6 및 R7이 생략되거나 또는 H인 경우,

R10과 R11은 함께 사이클로알킬 고리 또는 환형 에테르를 형성하거나;

또는

A는 아릴이고, 상기 아릴은 OH, 헤테로아릴, 아릴^b, -O-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR12, -CONR12R13 및 -(CH₂)₃-NR14R15으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환된, 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고,

상기 아릴^b는 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 여기서 아릴^b는 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며; 및

상기 헤테로아릴은, 가능한 경우, N, NR12, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고, 여기서 헤테로아릴은 알킬, 알콕시, 할로, CN, 아릴, 모르폴리닐, 피페리디닐, -(CH₂)₁₋₃-아릴, 헤테로아릴^b, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 -NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며;

또는

A는 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은, 가능한 경우, N, NR12, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고, 여기서 헤테로아릴은 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, 헤테로아릴^b, -COOR12 및 -CONR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며,

상기 아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 여기서 아릴은 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모

르폴리닐, 피페리디닐, 헤테로아릴, 아릴^b, -O-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, -COR₁₂R₁₃, -(CH₂)₁₋₃-NR₁₄R₁₅, CF₃ 및 -NR₁₂R₁₃으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3 개로 치환되고; 및

상기 헤테로아릴^b는, 가능한 경우, N, NR₁₂, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고, 여기서 헤테로아릴^b는 알킬, 알콕시, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ 및 NR₁₂R₁₃으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환됨.

청구항 2

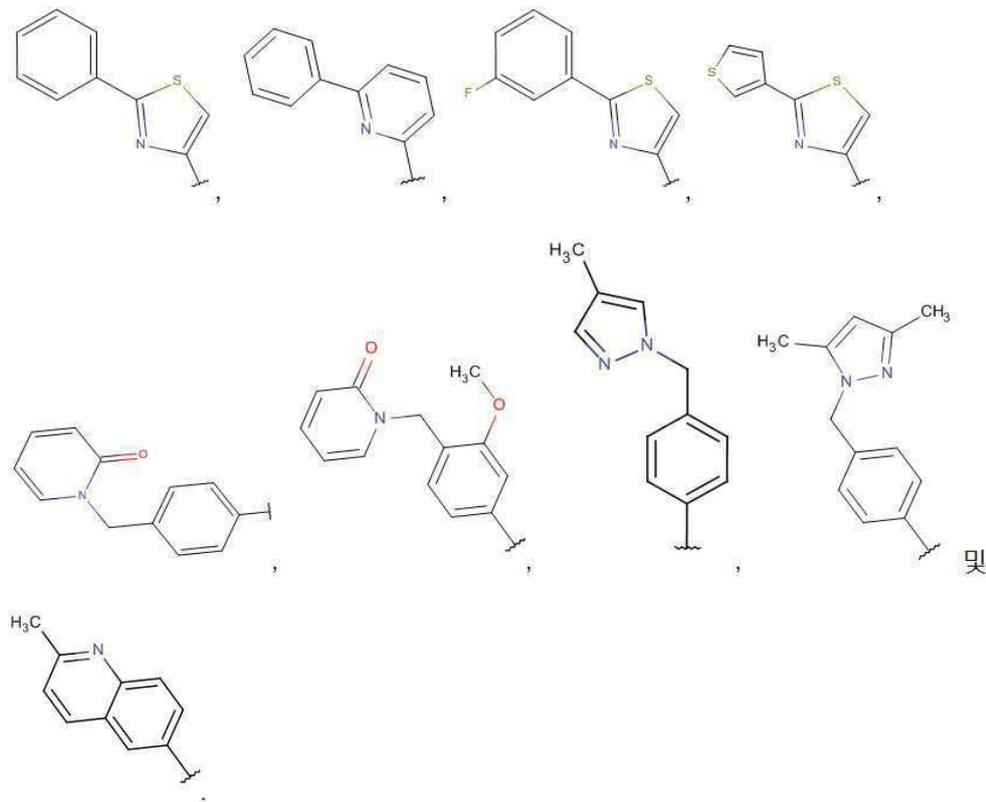
제1항에 있어서,

R₅, R₆ 및 R₇ 중 하나 이상이 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

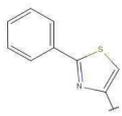
제1항에 있어서,

A는 하기 화합물들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 4

제1항에 있어서,



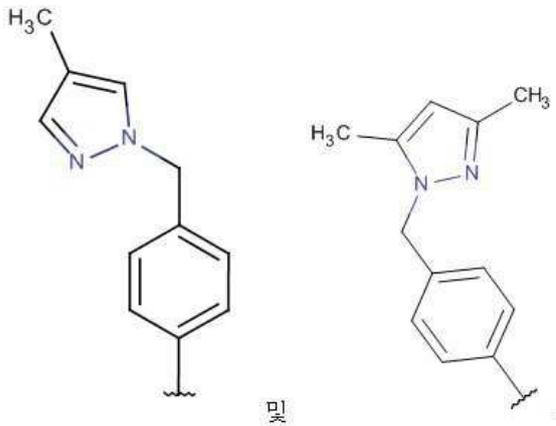
A가 [구조] 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

R5, R6 및 R7은 생략되거나 또는 H이고,

A는 하기 화합물들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 6

제1항에 있어서,

X는 N이고,

W, Y 및 Z는 C인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서,

R5는 H이고,

R6 및 R7은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

X와 Y는 N이고,

W와 Z는 C인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

X, Y 및 Z는 N이고,

W는 C인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서,

R8 및 R9이 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서,

W는 C이고;

X는 N이고;

Y는 C이고;

Z는 C이고;

R5는 H이고;

R6 및 R7은 CH₃이고;

R8 및 R9은 H이고; 및

R10 및 R11은 둘다 H이거나, 또는 함께 사이클로프로판 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서,

V는 C인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서,

R1이 알킬, 알콕시, CN, 할로 및 CF₃로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

R1이 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서,

R3가 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, 하기 화합물들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;

2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;

2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;

2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤질아미드;

2,5-다이메틸-1-(6-페닐-피리딘-2-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;

1-[2-(3-플루오로-페닐)-티아졸-4-일메틸]-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;

2,5-다이메틸-1-(2-티오펜-3-일-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;

2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (6-아미노메틸-피리딘-3-일메틸)-아미드;

2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-3-플루오로-벤질아미드;

2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-플루오로-벤질아미드;

2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-클로로-벤질아미드;

2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-트리플루오로메틸-벤질아미드;

2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메톡시-벤질아미드;

1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;

- 1-[4-(3,5-다이메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- 2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- 2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- 1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산
4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- 2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- 1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- 1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- 1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산
4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- 1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- 1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- 5-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-3-플루오로-벤질아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-3-플루오로-2-메틸-벤질아미드;
- 3-메틸-1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- 5-메틸-1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- 1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- 1-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-

벤질아미드;

및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한항에 따른 화합물과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물로서,

상기 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태가 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 유전성 혈관 부종, 당뇨병, 췌장염, 뇌출혈, 신장장애, 심근증, 신경장애, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 폐혈증 쇼크, 저혈압, 암, 성인 호흡 곤란 증후군, 파종성 혈관내 응고, 심폐 우회술 및 수술후 출혈로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태가 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한항에 있어서, 의약에 사용하기 위한 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한항에 있어서, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태가 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 유전성 혈관 부종, 당뇨병, 췌장염, 뇌출혈, 신장장애, 심근증, 신경장애, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 폐혈증 쇼크, 저혈압, 암, 성인 호흡 곤란 증후군, 파종성 혈관내 응고, 심폐 우회술 및 수술후 출혈로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태가 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 벤질아민 유도체, 이 유도체를 포함하는 약학 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 본 발명의 벤질아민 유도체는 혈장 칼리크레인의 저해제로서, 다양한 치료학적 용도, 특히 당뇨병성 망막증과 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성을 치료하는 치료학적 용도를 가진다.

[0003] 혈장 칼리크레인은 키니노젠으로부터 키닌을 분리시킬 수 있는 트립신-유사 세린 프로테아제이다 (K. D. Bhoola et al., "Kallikrein-Kinin Cascade", *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, p483-493; J. W. Bryant et al., "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, p234-250, 2009; K. D. Bhoola et al., *Pharmacological Rev.*, 1992, 44, 1; and D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin

system: insights from the measurement of kinin peptides", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, **33**, 665-677). 혈액 응고 캐스케이드에서 혈장 칼리크레인의 역할이 브라디키닌의 분리 또는 효소적 절단과 관련되어 있는 것은 아니지만, 이러한 기본적인 혈액 응고 캐스케이드에 필수 구성 요소이다. 혈장 프리칼리크레인은 하나의 유전자에 의해 코딩되며, 간에서 합성된다. 이것은 고분자량의 키니노겐에 결합된 헤테로다имер 복합체로서 혈장내에서 순환하는 불활성의 혈장 프리칼리크레인 형태로 간세포에 의해 분비되며, 활성화되어 활성형의 혈장 칼리크레인이 된다. 키닌은 G 단백질-커플링된 수용체를 통해 작용하는 강력한 염증 매개인자로서, 키닌의 길항제 (예, 브라디키닌 길항제)는 다양한 장애를 치료하기 위한 잠재적인 치료제로서 이미 연구되고 있다 (F. Marceau and D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery*, 2004, **3**, 845-852).

[0004] 혈장 칼리크레인은 다양한 염증 장애에 작용하는 것으로 여겨진다. 혈장 칼리크레인에 대한 주요 저해제는 세르핀 C1 에스테라제 저해제이다. C1 에스테라제 저해제에 유전적인 결함을 가진 환자는 유전성 혈관 부종 (HAE)을 앓게 되며, 그로 인해 얼굴, 손, 목, 위장관 및 생식기에 주기적으로 부종이 생기게 된다. 급성 발병 시 형성되는 수포에는, 고분자량의 키니노겐을 절단하여 브라디키닌을 해리시킴으로써 혈관 투과성을 높이는, 혈장 칼리크레인이 다량 함유되어 있다. 거대 단백질 혈장 칼리크레인 저해제를 이용한 치료가, 혈관 투과성 증가를 야기하는 브라디키닌의 해리를 방지함으로써 HAE를 치료하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다 (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, p1187-99).

[0005] 혈장 칼리크레인-키닌 시스템은 진행성 당뇨병성 황반 부종을 앓고 있는 환자들에서 비정상적으로 다량 존재한다. 최근들어, 혈장 칼리크레인이 당뇨병 랫의 망막 혈관 기능부전에 관여한다는 사실이 발표되었다 (A. Clermont *et al.* "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" *Diabetes*, 2011, 60, p1590-98). 아울러, 혈장 칼리크레인 저해제인 ASP-440을 투여하면, 당뇨병 랫에서 망막 혈관 투과성과 망막 혈류 이상이 모두 완화되었다. 따라서, 혈장 칼리크레인 저해제는 당뇨병성 망막증과 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성을 낮추기 위한 치료제로서 유용할 것이다.

[0006] 혈장 칼리크레인과 모두 관련있는 뇌출혈, 신장장애, 심근증 및 신경장애 등의 기타 당뇨병 합병증들 역시 혈장 칼리크레인 저해제의 타겟으로 볼 수 있다.

[0007] 합성 소분자 혈장 칼리크레인 저해제들은, 기존에, 예를 들어 Garrett *et al.* ("Peptide aldehyde..." *J. Peptide Res.* 52, p62-71 (1998)), T. Griesbacher *et al.* ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" *British Journal of Pharmacology* 137, p692-700 (2002)), Evans ("Selective didipeptide inhibitors of kallikrein" W003/076458), Szelke *et al.* ("Kininogenase inhibitors" W092/04371), D. M. Evans *et al.* (*Immunopharmacology*, 32, p115-116 (1996)), Szelke *et al.* ("Kininogen inhibitors" W095/07921), Antonsson *et al.* ("New peptides derivatives" W094/29335), J. Corte *et al.* ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors" W02005/123680), J. Sturzbecher *et al.* (*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, p1929-34 (1994)), Kettner *et al.* (US 5,187,157), N. Teno *et al.* (*Chem. Pharm. Bull.* 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young *et al.* ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, p2034-2036 (2006)), Okada *et al.* ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" *Chem. Pharm. Bull.* 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer *et al.* ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" W008/049595), Zhang *et al.* ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" *Medicinal Chemistry* 2, p545-553 (2006)), Sinha *et al.* ("inhibitors of plasma kallikrein" W008/016883), Shigenaga *et al.* ("Plasma Kallikrein inhibitors" W02011/118672) 및 Kolte *et al.* ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", *British Journal of Pharmacology* (2011), 162(7), 1639-1649)에서 언급되어 왔다. 또한, Steinmetzer *et al.* ("serine protease inhibitors" W02012/004678)에서는 인간 플라스민과 혈장 칼리크레인의 저해제인 환형 펩타이드 유사체를 개시하였다.

[0008] 현재까지, 소분자 합성 혈장 칼리크레인 저해제가 의학적인 용도로 승인받은 적은 없다. 공지된 기술 분야에서 언급된 분자들은 KLK1, 트롬빈 및 기타 세린 프로테아제 등의 관련 효소에 대한 선택성이 불량하고, 경구 생체 이용성이 낮은 등의 한계를 가지고 있다. 거대 단백질인 혈장 칼리크레인 저해제는, 에칼란티드 (Ecallantide)에서 보고된 바와 같이, 과민성 반응을 발생시킬 위험이 존재한다. 따라서, 혈장 칼리크레인을 선택적으로

저해하며, 과민증을 유도하지 않으며, 경구 이용가능한, 화합물에 대한 필요성이 남아있는 실정이다. 아울러, 공지된 기술 분야에서 거의 대부분의 분자들이 고도의 극성을 띄며 이온화가능한 구아니딘 또는 아미딘 관능기를 특징으로 한다. 이들 관능기는 장 투과성을 제한하여 경구 생체이용성을 제한할 수 있음은 잘 알려진 사실이다. 예를 들어, *Tamie J. Chilcote and Sukanto Sinha* ("ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema", ARVO 2012 May 6th - May 9th, 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240)에서는, ASP-440, 즉 벤즈아미딘은 경구 생체이용성이 불량하다는 문제가 있다는 것이 보고되어 있다. 아울러, ASP-634 등의 프로드럭을 제조함으로써 흡수성을 개선시킬 수 있다는 것도 보고되고 있다. 그러나, 프로드럭에는 몇가지 문제점, 예를 들어 낮은 화학적 안정성 및 불활성 담체 또는 예상치못한 대사산물에 기인한 잠재적인 독성 문제가 있는 것으로 잘 알려져 있다.

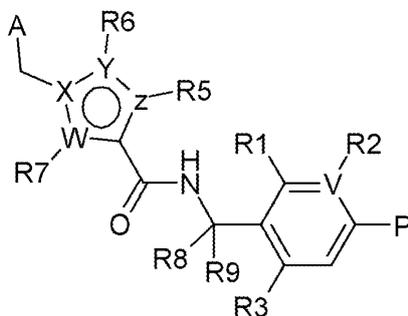
[0009] 구아니딘 또는 아미딘 관능기를 특징으로 하지 않는 혈장 칼리크레인 저해제에 대한 보고는 몇가지에 불과하다. 예를 들어, BioCryst Pharmaceuticals Inc.에서는, 벤질아민 유도체인 BCX4161의 개발을 발표하였다 (http://files.shareholder.com/downloads/BCRX/0x0x403076/97a18d6e-1621-4fc6-8f5f-d0828bddab4f/Dr._Yarlagadda_S._Babu_Ph.D._Drug_Discovery.pdf). 이 회사에서는 랫에서의 경구 노출과 관련된 데이터를 Second Quarter 2012 Financial Results & Corporate Update에서 발표하였다. 랫 모델에 대한 경구 효능이 보고되었지만, 상대적으로 높은 용량 100 mg/kg에서였다. 다른 예는, Brandl *et al.* ("혈장 칼리크레인의 저해제로서 N-((6-아미노-피리딘-3-일)메틸)-헤테로아릴-카르복사아미드" W02012/017020)이며, 이 문헌에서는 아미노-피리딘 관능기가 특징인 화합물을 개시하고 있다. 랫 모델에서의 경구 효능은 상대적으로 높은 용량 30 mg/kg 및 100 mg/kg에서 입증되었지만, 약물동태 프로파일은 보고되어 있지 않다. 따라서, 이 화합물은 충분한 경구 생체이용성 또는 임상으로의 진행 유효성을 제공할 것인지는 아직까지 알려져 있지 않다.

[0010] 이에, 다양한 범위의 장애들을 치료하는데, 특히 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성을 완화하는데 유용성을 가질 수 있는 새로운 혈장 칼리크레인 저해제의 개발 필요성이 존재한다. 바람직한 화합물은 양호한 약물동태 프로파일을 가질 것이며, 특히 경구 전달용 약물로서 적합할 것이다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은 혈장 칼리크레인의 저해제인 일련의 벤질아민 유도체에 관한 것이다. 이들 화합물은 혈장 칼리크레인에 대해 우수한 선택성을 나타내며, 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 황반 부종, 유전성 혈관 부종, 당뇨병, 체장염, 뇌출혈, 신장장애, 심근증, 신경장애, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 패혈증 쇼크, 저혈압, 암, 성인 호흡 곤란 증후군, 파종성 혈관내 응고 (disseminated intravascular coagulation), 심폐 우회술 및 수술후 출혈 (bleeding from post operative surgery)을 치료하는데 잠재적으로 유용하다. 또한, 본 발명은 상기 저해제의 약학 조성물, 상기 조성물의 치료제로서의 용도 및 이들 조성물을 이용한 치료 방법에 관한 것이다.

[0012] 일 측면에서, 본 발명은 식 I의 화합물, 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 제공한다:



식 (I)

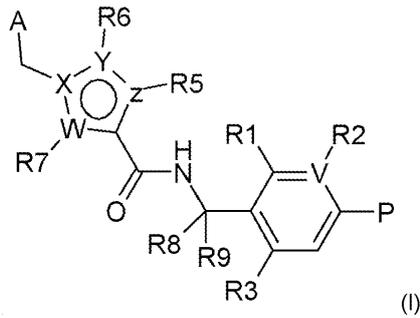
[0013] 상기 식 (I)에서,

[0014] V는 C 및 N으로부터 선택되어, V를 포함하는 방향족 고리는 페닐 또는 피리딘이 되고;

[0015] R2는 V가 N인 경우 생략되거나, 또는 존재하는 경우, R2는 H, 알킬, 알콕시, CN, 할로 및 CF₃로부터 선택되고;

- [0018] R1 및 R3는 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, CN, 할로 및 CF₃로부터 선택되고;
- [0019] W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C, N, O 및 S로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 5원성 방향족 헤테로사이클이 되며;
- [0020] R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되고;
- [0021] P는 -C(R10)(R11)NH₂이고;
- [0022] R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 함께 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;
- [0023] R10 및 R11은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 함께 사이클로알킬 고리 또는 환형 에테르를 형성할 수 있으며;
- [0024] A는 N-연결된 모르폴린, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고,
- [0025] 알킬은 탄소수 10 이하 (C₁-C₁₀)의 선형 포화 탄화수소 또는 탄소수 3-10(C₃-C₁₀)의 분지형의 포화 탄화수소이고; 여기서, 알킬은 선택적으로 (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, -COOR12, -CONR12R13, H(CH₂)₁₋₃CON(R12)(CH₂)₁₋₃-, 플루오로 및 -NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;
- [0026] 사이클로알킬은 탄소수 3-7의 포화된 단환식 탄화수소이고; 여기서 사이클로알킬은 알킬, 알콕시 및 NR12R13으로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;
- [0027] 환형 에테르는 탄소수 4-7의 포화된 단환식 탄화수소이고, 여기서 고리 탄소들 중 하나는 산소 원자로 치환되며;
- [0028] 알콕시는 탄소수 1-6 (C₁-C₆)의 O-연결된 선형 탄화수소 또는 탄소수 3-6 (C₃-C₆)의 O-연결된 선형 탄화수소이고; 여기서, 알콕시는 선택적으로 아릴, OH, CN, CF₃, -COOR12, -CONR12R13, 플루오로 및 NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;
- [0029] 아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고; 여기서, 아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, -모르폴리닐, -피페리디닐, 헤테로아릴, 아릴^b, -O-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR12, -CONR12R13, -(CH₂)₁₋₃-NR14R15, CF₃ 및 NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;
- [0030] 아릴^b는 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 이는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 NR12R13로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;
- [0031] 헤테로아릴은, 가능한 경우, N, NR12, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고; 여기서, 헤테로아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, 헤테로아릴^b, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;
- [0032] 헤테로아릴^b는, 가능한 경우, N, NR12, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고; 여기서, 헤테로아릴^b는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;
- [0033] R12 및 R13은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나; 또는 R12와 R13은 이들이 결합된 질소와 함께 포화 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있는 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 헤테로사이클 고리를 형성하며;
- [0034] R14과 R15은 이들이 결합된 질소와 함께 포화 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있는 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 헤테로사이클 고리를 형성하며, 선택적으로 옥소 치환될 수 있으며;

- [0035] 여기서,
- [0036] R5, R6 및 R7이 생략되거나 또는 H인 경우,
- [0037] R10과 R11은 함께 사이클로알킬 고리 또는 환형 에테르를 형성하거나;
- [0038] 또는
- [0039] A는 아릴이고, 상기 아릴은 OH, 헤테로아릴, 아릴^b, -O-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR12, -CONR12R13 및 -(CH₂)₃-NR14R15으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환된, 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고;
- [0040] 상기 아릴^b는 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 상기 아릴^b는 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며; 및
- [0041] 상기 헤테로아릴은, 가능한 경우, N, NR12, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고, 여기서 헤테로아릴은 알킬, 알콕시, 할로, CN, 아릴, 모르폴리닐, 피페리디닐, -(CH₂)₁₋₃-아릴, 헤테로아릴^b, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 -NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되거나;
- [0042] 또는
- [0043] A는 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은, 가능한 경우, N, NR12, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고, 여기서 헤테로아릴은 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, 헤테로아릴^b, -COOR12 및 -CONR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되고;
- [0044] 상기 아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 상기 아릴은 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 헤테로아릴, 아릴^b, -O-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR12, -CONR12R13, -COR12R13, -(CH₂)₁₋₃-NR14R15, CF₃ 및 -NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되고; 및
- [0045] 상기 헤테로아릴^b는, 가능한 경우, N, NR12, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고, 여기서 헤테로아릴^b는 알킬, 알콕시, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환된다.
- [0046] 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 동일하게 정의되는 식 (I)의 화합물의 프로드럭 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [0047] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 동일하게 정의되는 식 (I)의 화합물의 N-옥사이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [0048] 본 발명의 소정의 화합물들이 용매화된 형태로, 예를 들어 수화된 형태로, 뿐만 아니라 비-용매화된 형태로 존재할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 본 발명은 이러한 용매화된 형태들 모두를 포괄하는 것으로 이해된다.
- [0049] 일 측면에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물의 서브세트, 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:

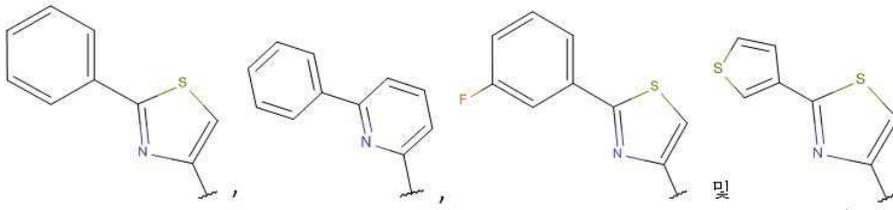


- [0050]
- [0051] 상기 식에서, A, W, X, Y, Z, V, P, R1, R2, R3, R5, R6, R7, R8 및 R9은 상기에 정의된 바와 동일하게 정의되며,
- [0052] 단, R5, R6 및 R7 중 하나 이상이 존재하여야 하며, 독립적으로 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택된다.
- [0053] 일 측면에서, 본 발명은, 하기로 정의되는 식 (I)의 화합물, 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 제공한다:
- [0054] R1은 H, F, Cl, CF₃, OCH₃ 또는 CH₃이고;
- [0055] R2는 V가 C인 경우에는 H 또는 F이거나; 또는 V가 N인 경우에는 생략되며; 및
- [0056] R3는 H 또는 CH₃임.
- [0057] 다른 측면에서, 본 발명은 하기로 정의되는 식 (I)의 화합물의 서브세트, 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 제공한다:
- [0058] W는 C이고;
- [0059] X는 N이고;
- [0060] Y는 C이고;
- [0061] Z는 C이고;
- [0062] R5는 H이고;
- [0063] R6 및 R7은 CH₃이고;
- [0064] R8 및 R9은 H이고; 및
- [0065] R10 및 R11은 둘다 H이거나, 함께 사이클로프로판 고리를 형성함.
- [0066] 다른 측면에서, 하기로 정의되는 식 (I)의 화합물의 서브세트, 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:
- [0067] W는 C이고;
- [0068] X는 N이고;
- [0069] Y는 C이고;
- [0070] Z는 C이고;
- [0071] R5는 H이고;
- [0072] R6 및 R7은 CH₃이고;

[0073] R8 및 R9은 둘다 H이고;

[0074] R10 및 R11은 둘다 H이거나, 또는 함께 사이클로프로판 고리를 형성하고; 및

[0075] A는 하기 화합물들로부터 선택됨:



[0076]

[0077] 다른 측면에서, 본 발명은 하기로 정의되는 식 (I)의 화합물의 서브세트, 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:

[0078] R1은 H, F, Cl, CF₃, OCH₃ 또는 CH₃이고;

[0079] R2는 V가 C인 경우에는 H 또는 F이거나; 또는 V가 N인 경우에는 R2는 생략되며; 및

[0080] R3는 H 또는 CH₃이고;

[0081] W는 C이고;

[0082] X는 N이고;

[0083] Y는 C이고;

[0084] Z는 C이고;

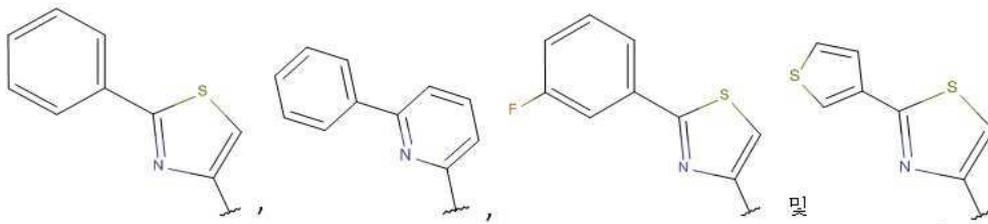
[0085] R5 는 H이고;

[0086] R6 및 R7은 CH₃이고;

[0087] R8 및 R9은 둘다 H이고;

[0088] R10 및 R11은 둘다 H이거나, 또는 함께 사이클로프로판 고리를 형성하고; 및

[0089] A는 하기 화합물들로부터 선택됨:



[0090]

[0091] 다른 측면에서, 하기로 정의되는 식 (I)의 화합물의 서브세트를 포함한다:

[0092] V는 C이고;

[0093] R1은 H 또는 CH₃이고;

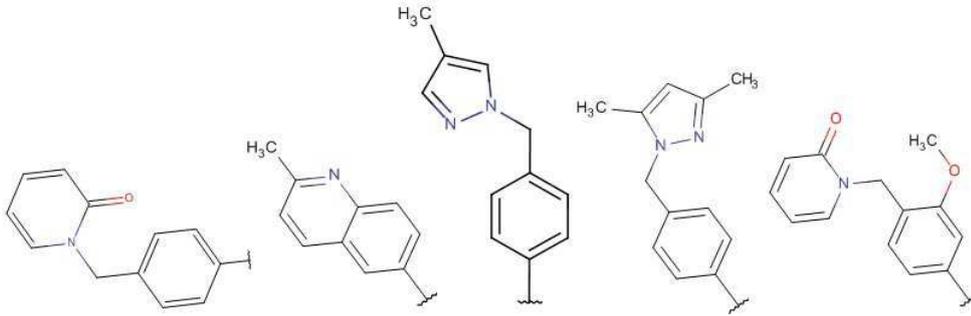
[0094] R2는 H 또는 F이고;

[0095] R3는 H 또는 CH₃이고;

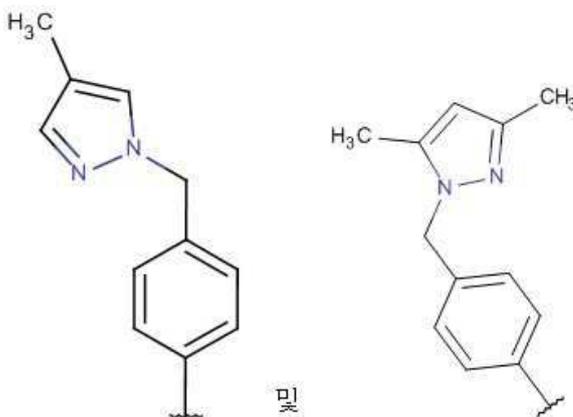
[0096] W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 함유한 고리가 5원성 방향족 헤테로사이클이 되고;

[0097] R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;

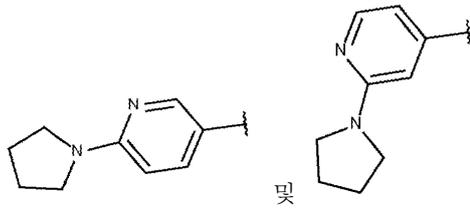
- [0098] R8 및 R9은 둘다 H이고;
- [0099] R10 및 R11은 함께 사이클로프로판 고리를 형성하고; 및
- [0100] A는 하기 화합물들로부터 선택됨:



- [0101] 다른 측면에서, 하기로 정의되는 식 (I)의 화합물의 서브세트, 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:
- [0103] V는 C이고;
- [0104] R1은 H 또는 CH₃이고;
- [0105] R2는 H이고;
- [0106] R3는 H 또는 CH₃이고;
- [0107] W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 함유한 고리가 5원성 방향족 헤테로사이클이 되고;
- [0108] R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택되고;
- [0109] R8 및 R9은 둘다 H이고;
- [0110] R10 및 R11은 둘다 H이거나, 또는 함께 사이클로프로판 고리를 형성하고; 및
- [0111] A는 하기 화합물들로부터 선택됨:



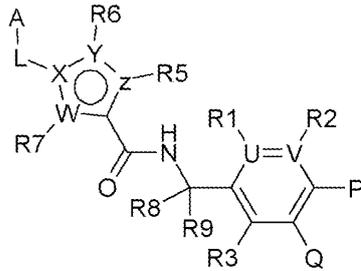
- [0112] 다른 측면에서, 본 발명은 A가 하기 화합물들로부터 선택되는 식 (I)의 화합물의 서브세트를 포함한다:
- [0113]



[0114]

[0115]

일 측면에서, 본 발명은 식 (II)의 화합물, 및 이의 호변이성질체, 이성질체, 입체이성질체 (거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 라세믹 혼합물 및 스칼레믹 (scalemic) 혼합물이 포함됨), 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:



[0116]

[0117]

식 (II)

[0118]

상기 식에서,

[0119]

U 및 V는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, U 및 V를 함유한 방향족 고리가 페닐, 피리딘 또는 피라진이 되고;

[0120]

R1은, U가 N인 경우, 생략되고;

[0121]

R2는, V가 N인 경우, 생략되거나;

[0122]

또는, 존재하는 경우, R1 및 R2는 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, CN, 할로 및 CF₃로부터 선택되고;

[0123]

R3는 H, 알킬, 알콕시, CN, 할로 및 CF₃로부터 선택되고;

[0124]

W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C, N, O 및 S로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 함유한 5원성 고리가 방향족 헤테로 사이클이 되고;

[0125]

R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택 되거나;

[0126]

또는, 선택적으로, Y 및/또는 Z가 C인 경우, R5 및 R6는 함께, W, X, Y 및 Z를 함유한 5원성 헤테로사이클릭 방향족 고리에 융합된, N, O 또는 S로부터 선택되는 원자 1 또는 2개를 선택적으로 포함하는, 방향족 고리를 형성 할 수 있으며; 여기서, 제조되는 방향족의 융합된 이환은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ 및 NR₁₂R₁₃으로부터 선택되는 치환기로 모노-, 다이- 또는 트리-치환될 수 있으며;

[0127]

P 및 Q는 독립적으로 H 또는 -C(R₁₀)(R₁₁)NH₂이고;

[0128]

R8 및 R9는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 함께 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;

[0129]

R10 및 R11은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 함께 사이클로알킬 고리 또는 환형 에테르를 형성 할 수 있으며;

[0130]

L은 공유 결합, -(CH₂)₁₋₁₀-, -O-(CH₂)₂₋₁₀-, -(CH₂)₁₋₁₀-O-(CH₂)₁₋₁₀-, -(CH₂)₁₋₁₀-NH-(CH₂)₁₋₁₀-, -CONH-(CH₂)₁₋₁₀-, -CO- 및 -SO₂-로부터 선택되는 링커이고;

[0131]

A는 N-연결된 모르폴린, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0132]

알킬은 탄소수 10 이하 (C₁-C₁₀)의 선형 포화 탄화수소 또는 탄소수 3-10(C₃-C₁₀)의 분지형의 포화 탄화수소이고;

여기서, 알킬은 선택적으로 (C₁-C₆)알콕시, OH, CN, CF₃, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, H(CH₂)₁₋₃CON(R₁₂)(CH₂)₁₋₃-, 플루오로 및 -NR₁₂R₁₃으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

[0133] 사이클로알킬은 탄소수 3-7의 포화된 단환식 탄화수소이고; 여기서, 사이클로알킬은 알킬, 알콕시 및 NR₁₂R₁₃으로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0134] 환형 에테르는 탄소수 4-7의 포화된 단환식 탄화수소이고, 여기서 고리 탄소들 중 하나는 산소 원자로 치환되며;

[0135] 알콕시는 탄소수 1-6 (C₁-C₆)의 0-연결된 선형 탄화수소 또는 탄소수 3-6 (C₃-C₆)의 0-연결된 선형 탄화수소이고; 여기서, 알콕시는 선택적으로 아릴, OH, CN, CF₃, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, 플루오로 및 NR₁₂R₁₃으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 또는 2개로 치환될 수 있으며;

[0136] 아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고; 여기서, 아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, -모르폴리닐, -피페리디닐, 헤테로아릴, 아릴^b, -O-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, -COR₁₄R₁₅, -(CH₂)₁₋₃-NR₁₄R₁₅, CF₃ 및 NR₁₂R₁₃으로부터 독립적으로 선택되는 치환기로 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

[0137] 아릴^b는 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 이는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ 및 NR₁₂R₁₃로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

[0138] 헤테로아릴은, 가능한 경우, N, NR₁₂, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고; 여기서, 헤테로아릴은 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, 헤테로아릴^b, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ 및 NR₁₂R₁₃으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

[0139] 헤테로아릴^b는, 가능한 경우, N, NR₁₂, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고; 여기서, 헤테로아릴^b는 선택적으로 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 아릴, -(CH₂)₁₋₃-아릴, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ 및 NR₁₂R₁₃으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있으며;

[0140] R₁₂ 및 R₁₃은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고;

[0141] R₁₄과 R₁₅은 이들이 결합된 질소와 함께 포화 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있는 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 헤테로사이클 고리를 형성하며, 선택적으로 옥소 치환될 수 있으며;

[0142] 여기에서,

[0143] R₅, R₆ 및 R₇이 생략되거나 또는 H인 경우,

[0144] R₁₀과 R₁₁은 함께 사이클로알킬 고리 또는 환형 에테르를 형성하거나;

[0145] 또는

[0146] A는 아릴이고, 상기 아릴은 OH, 헤테로아릴, 아릴^b, -O-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-아릴^b, -(CH₂)₁₋₃-헤테로아릴, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃ 및 -(CH₂)₃-NR₁₄R₁₅으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환된, 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고; 여기에서,

[0147] 아릴^b는 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 상기 아릴^b는 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, -COOR₁₂, -CONR₁₂R₁₃, CF₃ 및 NR₁₂R₁₃으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며; 및

[0148] 헤테로아릴은, 가능한 경우, N, NR₁₂, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고, 여기서 헤테로아릴은 알킬, 알콕

시, 할로, CN, 아릴, 모르폴리닐, 피페리디닐, $-(CH_2)_{1-3}$ -아릴, 헤테로아릴^b, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 -NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되며;

[0149] 또는

[0150] A는 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은, 가능한 경우, N, NR12, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고, 여기서 헤테로아릴은 아릴, $-(CH_2)_{1-3}$ -아릴, 헤테로아릴^b, -COOR12 및 -CONR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되고; 여기에서

[0151] 아릴은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 상기 아릴은 알킬, 알콕시, OH, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 헤테로아릴, 아릴^b, -O-아릴^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -아릴^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -헤테로아릴, -COOR12, -CONR12R13, -COR12R13, $-(CH_2)_{1-3}$ -NR14R15, CF₃ 및 -NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되고; 및

[0152] 헤테로아릴^b는, 가능한 경우, N, NR12, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 고리 멤버 1, 2 또는 3개를 포함하는, 5, 6, 9 또는 10원성의 단환식 또는 이환식 방향족 고리이고, 여기서 헤테로아릴^b는 알킬, 알콕시, 할로, CN, 모르폴리닐, 피페리디닐, 아릴, $-(CH_2)_{1-3}$ -아릴, -COOR12, -CONR12R13, CF₃ 및 NR12R13으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환된다.

[0153] 또한, 본 발명은 하기 측면들 및 이들의 조합을 포함한다:

[0154] V는 C 및 N으로부터 선택되어, V를 포함하는 방향족 고리는 페닐 또는 피리딘이 됨.

[0155] 일 구현예에서, V는 N이며, 그래서 V 함유 방향족 고리는 피리딘이다.

[0156] 일 구현예에서, V는 C이며, 그래서 V 함유 방향족 고리는 페닐이다.

[0157] 바람직한 구현예에서, U는 C이다.

[0158] R2는, V가 N인 경우, 생략된다.

[0159] R1과, 존재하는 경우, R2는 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, CN, 할로 및 CF₃로부터 선택된다.

[0160] 일 구현예에서, R1과, 존재하는 경우, R2는 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, 할로 및 CF₃로부터 선택된다.

[0161] 일 구현예에서, R1과, 존재하는 경우, R2는 독립적으로 H, 메틸, 메톡시, C1, F 및 CF₃로부터 선택된다.

[0162] 일 구현예에서, R1은 H, 메틸, 메톡시, C1, F 및 CF₃로부터 선택된다.

[0163] 일 구현예에서, R1은 알킬, 알콕시, CN, 할로 및 CF₃로부터 선택된다.

[0164] 바람직한 구현예에서, R1은 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0165] 더 바람직한 구현예에서, R1은 H이다.

[0166] 일 구현예에서, R2는, 존재하는 경우, 메틸, 메톡시 및 F로부터 선택된다.

[0167] 바람직한 구현예에서, R2는, 존재하는 경우, H이다.

[0168] R3는 H, 알킬, 알콕시, CN, 할로 및 CF₃로부터 선택된다.

[0169] 일 구현예에서, R3는 H 및 알킬로부터 선택된다.

[0170] 바람직한 구현예에서, R3는 H 및 메틸로부터 선택된다.

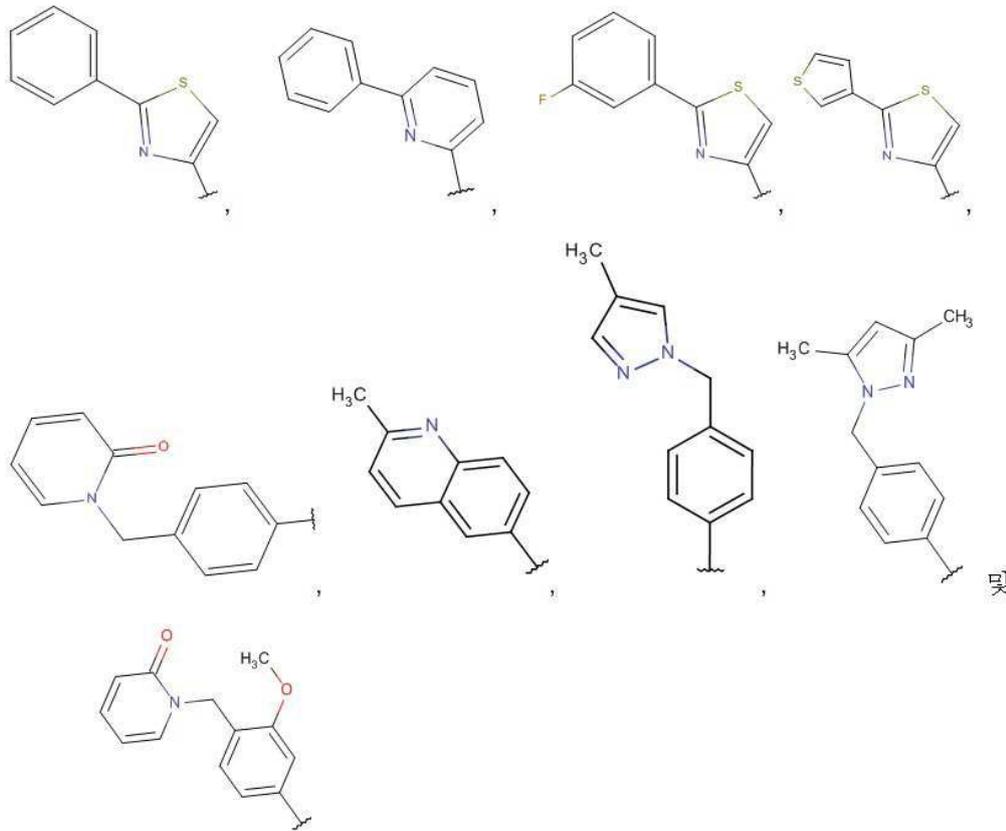
[0171] 더 바람직한 구현예에서, R3는 H이다.

[0172] 일 구현예에서, R2가 존재하는 경우, R1은 H, 메틸, 메톡시, C1, F 및 CF₃로부터 선택되고; R2는 H이고; 및 R3

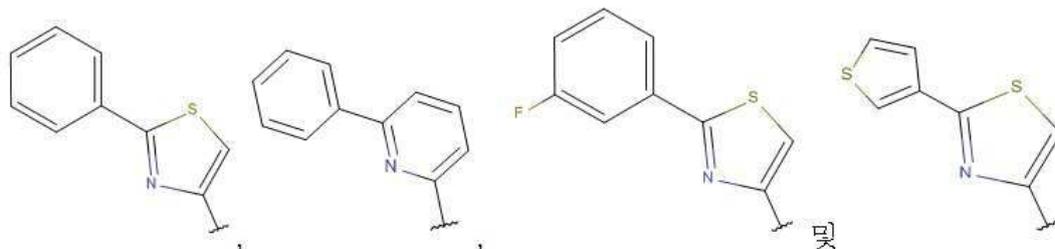
는 H 및 메틸로부터 선택된다.

- [0173] 일 구현예에서, R2가 존재하며, R1, R2 및 R3는 H이다.
- [0174] 일 구현예에서, R1 및 R3는 메틸이다.
- [0175] 일 구현예에서, R2가 존재하는 경우, R1 및 R3는 메틸이고; 및 R2는 H이다.
- [0176] 바람직한 구현예에서, R1은 메틸이다.
- [0177] W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C, N, O 및 S로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 함유한 고리는 5원성 방향족 헤테로 사이클이 된다.
- [0178] 일 구현예에서, W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, X, Y 및 Z를 함유한 고리는 5원성 방향족 헤테로사이클이 된다.
- [0179] 일 구현예에서, W, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되어, W, X, Y 및 Z를 함유한 고리는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 1, 2, 3-트리아졸 및 1, 2, 4-트리아졸로부터 선택된다.
- [0180] 바람직한 구현예에서, X는 N이다.
- [0181] 일 구현예에서, W는 C이고, X와 Y는 N이고, Z는 C 또는 N이다.
- [0182] 일 구현예에서, X와 Y는 N이고, W와 Z는 C이다.
- [0183] 일 구현예에서, X, Y 및 Z는 N이고, W는 C이다.
- [0184] 더 바람직한 구현예에서, X는 N이고, W, Y 및 Z는 C이다.
- [0185] R5, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 할로, 아릴, 헤테로아릴 및 CF₃로부터 선택 된다.
- [0186] 일 구현예에서, R5는 생략되거나, 또는 H, 알킬, CF₃ 및 아릴로부터 선택된다.
- [0187] 일 구현예에서, R5는 생략되거나, 또는 H, 메틸 CF₃ 및 페닐로부터 선택된다.
- [0188] 바람직한 구현예에서 R5는 H이다.
- [0189] 일 구현예에서, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 알킬, 아릴 및 CF₃로부터 선택된다.
- [0190] 일 구현예에서, R6 및 R7은 독립적으로 생략되거나, 또는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 페닐 및 CF₃로부터 선택된다.
- [0191] 바람직한 구현예에서, R6 및 R7은 메틸이다.
- [0192] 일 구현예에서, X와 Y는 N이고, W와 Z는 C이고, R5와 R7은 H이다.
- [0193] 일 구현예에서, X, Y 및 Z는 N이고, W는 C이고, R7은 H이다.
- [0194] 바람직한 구현예에서, X는 N이고, W, Y 및 Z는 C이고, R5는 H이고, R6 및 R7은 메틸이다.
- [0195] R14과 R15은 이들이 결합된 질소와 함께 포화 또는 이중 결합 1 또는 2개로 불포화될 수 있는 4-, 5-, 6- 또는 7-원성의 헤테로사이클 고리를 형성하며, 선택적으로 옥소 치환될 수 있다.
- [0196] 바람직한 구현예에서, P는 -C(R10)(R11)NH₂이고, Q는 H이다.
- [0197]
- [0198] R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 함께 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있다.
- [0199] 일 구현예에서, R8 및 R9은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 함께 사이클로프로필 고리를 형성할 수 있다.
- [0200] 일 구현예에서, R8 및 R9은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되거나, 또는 함께 사이클로프로필 고리를 형성할 수 있다.

- [0201] 바람직한 구현예에서, R8과 R9은 H이다.
- [0202] R10 및 R11은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 함께 사이클로알킬 고리 또는 환형 에테르를 형성할 수 있다.
- [0203] 일 구현예에서, R10 및 R11은 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 함께 사이클로프로필 고리를 형성할 수 있다.
- [0204] 일 구현예에서, R10 및 R11은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되거나, 또는 함께 사이클로프로필 고리를 형성할 수 있다.
- [0205] 바람직한 구현예에서, R10 및 R11은 H이다.
- [0206] 바람직한 구현예에서, L은 메틸렌이다.
- [0207] A는 N-연결된 모르폴린, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된다.
- [0208] 일 구현예에서, A는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된다.
- [0209] 일 구현예에서, A는 하기 화합물들로부터 선택된다:

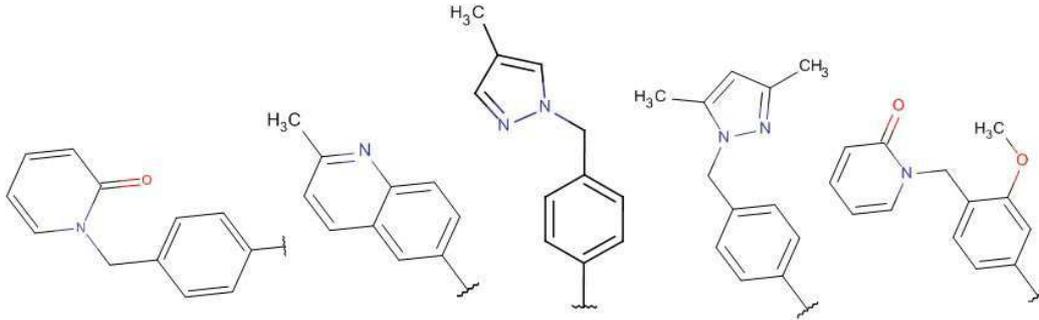


- [0210]
- [0211] 일 구현예에서, A는 하기 화합물들로부터 선택된다:



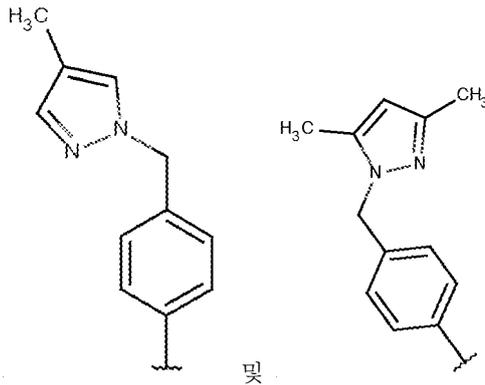
[0212]

[0213] 일 구현예에서, A는 하기 화합물들로부터 선택된다:

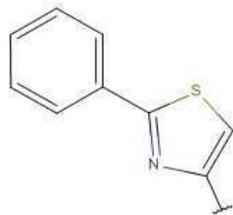


[0214]

[0215] 일 측면에서, R5, R6 및 R7은 생략되거나 또는 H이고; A는 하기 화합물들로부터 선택된다:



[0216]



[0217] 바람직한 측면에서, A는

[0218] 일 측면에서, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택되는 화합물을 포함한다:

[0219] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;

[0220] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;

[0221] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;

[0222] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤질아미드;

[0223] 2,5-다이메틸-1-(6-페닐-피리딘-2-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;

[0224] 1-[2-(3-플루오로-페닐)-티아졸-4-일메틸]-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;

[0225] 2,5-다이메틸-1-(2-티오펜-3-일-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;

[0226] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (6-아미노메틸-피리딘-3-일메틸)-아미드;

[0227] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-3-플루오로-벤질아미드;

[0228] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-플루오로-벤질아미드;

[0229] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-클로로-벤질아미드;

[0230] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-트리플루오로메틸-벤질아미드;

[0231] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메톡시-벤질아미드;

- [0232] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- [0233] 1-[4-(3,5-다이메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- [0234] 2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- [0235] 2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- [0236] 1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산
4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- [0237] 2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- [0238] 1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- [0239] 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- [0240] 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- [0241] 1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- [0242] 2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- [0243] 1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- [0244] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- [0245] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- [0246] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- [0247] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- [0248] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드;
- [0249] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- [0250] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- [0251] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산
4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- [0252] 1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- [0253] 1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드;
- [0254] 5-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- [0255] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-3-플루오로-벤질아미드;
- [0256] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- [0257] 1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-3-플루오로-2-메틸-벤질아미드;
- [0258] 3-메틸-1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- [0259] 5-메틸-1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- [0260] 1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;

- [0261] 1-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드;
- [0262] 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.
- [0263] 치료학적 용도
- [0264] 전술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 혈장 칼리크레인에 대한 강력한 선택적인 저해제이다. 이들 화합물은 따라서 혈장 칼리크레인의 과도한-활성이 원인 인자인 질환 병태를 치료하는데 유용하다.
- [0265] 이에, 본 발명은, 의약에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물을 제공한다.
- [0266] 또한, 본 발명은, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어, 식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0267] 또한, 본 발명은 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물을 제공한다.
- [0268] 또한, 본 발명은 식 (I)의 화합물을 치료학적인 유효량으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다.
- [0269] 일 측면에서, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태는, 시력 손상, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 유전성 혈관 부종, 당뇨병, 체장염, 뇌출혈, 신장장애, 심근증, 신경장애, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 패혈증 쇼크, 저혈압, 압, 성인 호흡 곤란 증후군, 파종성 혈관내 응고, 심폐 우회술 및 수술후 출혈을 포함한다.
- [0270] 바람직한 측면에서, 혈장 칼리크레인 활성과 관련된 질환 또는 병태는 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성이다.
- [0271] 조합 요법 (combination therapy)
- [0272] 본 발명의 화합물은 다른 치료제와 조합하여 투여할 수 있다. 적합한 조합 요법으로는, 식 (I)의 화합물과, 혈소판-유래 성장인자 (PDGF), 내피 성장인자 (VEGF), 인테그린 알파5베타1, 스테로이드, 혈장 칼리크레인을 저해하는 기타 물질 및 기타 염증 저해제를 저해하는 물질들로부터 선택되는 물질 1종 이상과의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 치료제에 대한 구체적인 예는 EP2281885A 및 S. Patel in *Retina*, 2009 Jun;29(6 Suppl):S45-8에 기술된 것을 포함한다.
- [0273] 조합 요법을 채택하는 경우, 본 발명의 화합물과 상기한 조합 물질은 동일한 또는 개별 약학 조성물로서 존재할 수 있으며, 분리하여, 순차적으로 또는 동시에 투여할 수 있다.
- [0274] 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 망막의 레이저 치료와 조합하여 투여할 수 있다. 당뇨병성 황반 부종을 치료하기 위한 VEGF 저해제의 유리체내 주사와 레이저 치료의 조합이 공지되어 있다 (Elman M, Aiello L, Beck R, et al. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema", *Ophthalmology*, 27 April 2010).
- [0275] 정의
- [0276] 용어 "알킬"은 하기 등의 포화 탄화수소 잔기를 포함한다:
- [0277] - 탄소수 10 이하(C₁-C₁₀), 탄소수 6 이하 (C₁-C₆), 또는 탄소수 4 이하 (C₁-C₄)의 선형 기. 이러한 알킬기의 예로는, 비-제한적으로 C₁ - 메틸, C₂ - 에틸, C₃ - 프로필 및 C₄- n-부틸을 포함한다.
- [0278] - 탄소수 3 - 10 (C₃-C₁₀), 탄소수 7 이하 (C₃-C₇) 또는 탄소수 4 이하 (C₃-C₄)의 분지형 기. 이러한 알킬기의 예로는, 비-제한적으로, C₃ - 이소-프로필, C₄ - sec-부틸, C₄ - 이소-부틸, C₄ - tert-부틸 및 C₅ - neo-펜틸을 포함한다.
- [0279] 각각 선택적으로 전술한 바와 같이 치환된다.
- [0280] 용어 "알콕시"는 하기 등의 O-연결된 탄화수소 잔기를 포함한다:
- [0281] - 탄소수 1-6 (C₁-C₆) 또는 탄소수 1-4 (C₁-C₄)의 선형 기. 이러한 알콕시 기의 예로는, 비-제한적으로,

C₁ - 메톡시, C₂ - 에톡시, C₃ - n-프로폭시 및 C₄ - n-부톡시를 포함한다

- [0282] - 탄소수 3-6 (C₃-C₆) 또는 탄소수 3-4 (C₃-C₄)의 분지형 기. 이러한 알콕시 기의 예로는, 비-제한적으로, C₃ - iso-프로폭시, C₄ - sec-부톡시 및 tert-부톡시를 포함한다.
- [0283] 각각 선택적으로 전술한 바와 같이 치환된다.
- [0284] 달리 언급되지 않는 한, 할로는 Cl, F, Br 및 I로부터 선택된다.
- [0285] 사이클로알킬은 상기와 같이 정의된다. 사이클로알킬은 전술한 치환기들로부터 선택되는 치환기로 치환될 수 있다. 사이클로알킬 기들은 탄소 원자를 3-7개, 3-6개, 3-5개 또는 3-4개 포함할 수 있다. 적합한 단환식 사이클로알킬 기에 대한 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.
- [0286] 아릴은 상기와 같이 정의된다. 전형적으로, 아릴은 치환기 1, 2 또는 3개로 선택적으로 치환될 것이다. 선택적인 치환기는 전술한 치환기들로부터 선택된다. 적합한 아릴 기의 예로는 페닐 및 나프틸 (각각 전술한 바와 같이 선택적으로 치환됨)을 포함한다. 바람직하게는, 아릴은 페닐, 치환된 페닐 (전술한 바와 같이 치환됨) 및 나프틸로부터 선택된다.
- [0287] 헤테로아릴은 상기와 같이 정의된다. 적합한 헤테로아릴 기에 대한 예로는, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐 (선택적으로 전술한 바와 같이 치환됨)을 포함한다. 바람직하게는, 헤테로아릴 피리디닐, 벤조티아졸, 인돌, N-메틸인돌, 티아졸, 치환된 티아졸, 티오펜일, 푸릴, 피라진, 피라졸, 치환된 피라졸, 퀴놀론 및 치환된 퀴놀론으로부터 선택되며; 여기에서 치환기는 전술한 바와 같다.
- [0288] 용어 "N-연결된"은, 예컨대 "N-연결된 모르폴린"에서와 같이, 모르폴리닐 기가 고리 질소 원자를 경유하여 분자의 나머지 부분과 연결되는 것을 의미한다.
- [0289] 용어 "O-연결된"은, 예컨대 "O-연결된 탄화수소 잔기"에서와 같이, 탄화수소 잔기가 산소 원자를 경유하여 분자의 나머지 부분과 연결되는 것을 의미한다.
- [0290] -COOR¹² 등의 기에서, "-"은 치환기가 분자의 나머지 부분과 결합되는 지점을 표시한다.
- [0291] "약제학적으로 허용가능한 염"은 생리학적으로 또는 독성학적으로 허용가능한 염을 의미하며, 적절한 경우, 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염 및 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염을 포함한다. 예를 들어, (i) 본 발명의 화합물이 하나 이상의 산성 기, 예컨대 카르복시기,를 포함하는 경우, 형성될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염, 또는 다이에틸아민, N-메틸-글루카민, 다이에탄올아민 또는 아미노산 (예, 라이신) 등의 유기 아민과의 염을 포함하며; (ii) 본 발명의 화합물이 아미노기 등의 염기성 기를 포함하는 경우, 형성될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염으로는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 사이트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 메실레이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 포스페이트, 에실레이트, 토실레이트, 벤젠설포네이트, 나프탈렌다이설포네이트, 말리에이트, 아디페이트, 푸마레이트, 히푸레이트 (hippurate), 캄포레이트, 크시나포에이트 (xinafoate), p-아세트아미도벤조에이트, 다이하이드록시벤조에이트, 하이드록시나프토에이트, 숙시네이트, 아스코르베이트, 올리에이트, 바이설페이트 등을 포함한다.
- [0292] 산 및 염기의 헤미염, 예를 들어 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염도 형성될 수 있다.
- [0293] 적합한 염에 대한 리뷰로서, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)을 참조한다.
- [0294] "프로드럭"은 대사적인 수단 (예, 가수분해, 환원 또는 산화)에 의해 본 발명의 화합물로 생체내에서 변환가능한 화합물을 지칭한다. 프로드럭 형성에 적합한 기는 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. pp561-585 (2003) 및 F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, **18**, 379에 기술되어 있다.
- [0295] 본 발명의 화합물은 비-용매화된 형태 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용어 '용매화된'은 본원에서 본 발명의 화합물과, 화학량론적 함량의 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자, 예컨대 에탄올을 포함하는

본자 복합체를 지칭한다. 용어 '수화물'은 용매가 물인 경우에 사용된다.

- [0296] 본 발명의 화합물이 1종 이상의 기하 이성질체, 광학 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 호변 이성질체 형태로 존재하는 경우, *cis*- 및 *trans*-형태, *E*- 및 *Z*-형태, *R*-, *S*- 및 *meso*-형태, 케토- 및 에놀-형태를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 달리 언급되지 않는 한, 구체적인 화합물에 대한 언급은, 이의 라세믹 혼합물 및 그의 혼합물 등의 모든 이성질체 형태를 포함한다. 적절한 경우, 상기한 이성질체는 공지된 방법 (예, 비대칭 합성)을 적용하거나 또는 수정하여 제조할 수 있다.
- [0297] 본 발명의 문맥에서, 본원의 "치료"에 대한 언급은 근치적 (curative), 고식적 (palliative) 또는 예방적 치료에 대한 언급을 포함한다.
- [0298] 일반적인 방법
- [0299] 식 (I)의 화합물은 제안된 증상 치료에 대해 가장 적합한 투약 형태와 투여 경로를 선택하기 위해, 용해성 및 용액 안정성 (pH 전역에 대해), 투과성 등의 생체약리학적 특성에 대해 평가하여야 한다. 이는 단독으로 또는 본 발명의 한가지 이상의 다른 화합물과 조합하여, 또는 한가지 이상의 다른 약물과 조합하여 (또는 이들의 임의 조합으로서) 투여할 수 있다. 일반적으로, 이는 한가지 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합한 제형으로서 투여될 것이다. 용어 '부형제'는 본원에서 제형에 기능성 (즉, 약물 방출 속도 제어) 및/또는 비-기능성 (즉, 가공 보조제 또는 희석제)을 부여할 수 있는 본 발명의 화합물(들) 이외의 임의의 성분을 기술한다. 부형제의 선택은 구체적인 투여 방식, 부형제가 용해성 및 안정성에 미치는 효과 및 투약 형태의 특성 등의 인자에 따라 크게 달라질 것이다
- [0300] 약제학적 용도로 의도된 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐제 또는 용액제 등의 고체 또는 액체로서 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물을 전달하는데 적합한 약학 조성물 및 이의 제조 방법은 당해 기술 분야의 당업자라면 자명할 것이다. 이러한 조성물과 제조 방법은 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)에서 확인할 수 있다.
- [0301] 이에, 본 발명은 약학 조성물 식 (I)의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0302] 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 황반 부종과 관련된 망막 혈관 투과성 등의 병태를 치료하기 위해, 본 발명의 화합물은 환자의 눈 부위에 주사하기 적합한 형태로, 특히 유리체강내 (intravitreal) 주사에 적합한 형태로 투여할 수 있다. 이러한 용도에 적합한 제형은 적합한 수성 비히클 중의 본 발명의 화합물의 무균성 용액 형태로 취해질 것으로 예상된다. 조성물은 주치의의 관리 하에 환자에게 투여할 수 있다.
- [0303] 또한, 본 발명의 화합물은 혈류로, 피하 조직으로, 근육으로 또는 내부 장기로 직접 투여할 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복막내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개강내, 근육내, 활액내 (intrasynovial) 및 피하를 포함한다. 적합한 비경구 투여용 디바이스로는 바늘 (마이크로바늘 포함) 주입기, 바늘이 없는 주입기 및 주입 기법들을 포함한다.
- [0304] 비경구 제형으로는 전형적으로 수성 또는 유성 용액제를 포함한다. 용액제가 수성인 경우, 당 (비제한적인 예로 글루코스, 만니톨, 소르비톨 등) 등의 부형제, 염, 탄수화물 및 완충화제 (바람직하게는 pH 3-9)는, 일부 경우에는, 무균성 비-수성 용액으로서, 또는 무균성의, 발열원이 제거된 물 등의 적정 비히클과 함께 사용되는 건조된 형태로서 보다 적절하게 제형화할 수 있다.
- [0305] 비경구 제형으로는 폴리에스테르 (즉, 폴리락트산, 폴리락티드, 폴리락티드-코-글리콜리드, 폴리카프로-락톤, 폴리하이드록시부티레이트), 폴리오르토에스테르 및 폴리무수물 등의 분해성 폴리머로부터 유래된 임플란트를 포함할 수 있다. 이러한 제형은 외과적 절개를 통해 피하 조직, 근육 조직으로 투여하거나, 또는 직접 특정 장기로 투여할 수 있다.
- [0306] 무균 조건 하에, 예컨대 동결 건조에 의한 비경구 제형의 제조는, 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려져 있는 표준 약학 기법을 이용하여 쉽게 달성할 수 있다.
- [0307] 비경구 용액제의 제조에 사용되는 식 (I)의 화합물의 용해성은, 공용매나 및/또는 계면활성제, 미셀 구조체 및 또는 사이클로덱스트린 등의 용해성-강화제의 투입 등의, 적절한 제형화 기법을 사용함으로써, 높일 수 있다.
- [0308] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 경구로 투여할 수 있다. 경구 투여는 연하 작용 (swallowing)을 수반할 수 있으며, 그래서 화합물이 위장관으로 들어가거나, 및/또는 화합물이 입에서 직접 혈류로 유입되는 볼, 혀 또는

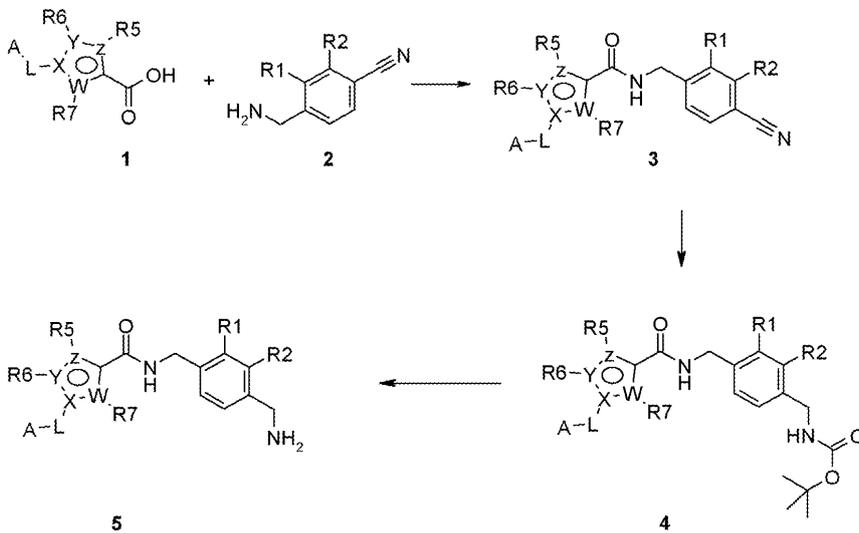
설하 투여할 수 있다.

- [0309] 경구 투여에 적합한 제형은 고체 플러그 (solid plug), 고체 미세입자, 반고체 및 액체 (다중상 또는 분산된 시스템), 예를 들어 정제; 멀티- 또는 나노-입자, 액체, 유제 또는 산제를 함유한 연질 또는 경질 캡슐제; 로젠제 (액체-충진된 제형 포함); 유잉제; 겔제; 신속 분산형 투약 형태; 필름제; 질좌약제(ovules); 스프레이제 및 볼/점막부착 패치를 포함한다.
- [0310] 또한, 경구 투여에 적합한 제형은 방출 프로파일이 지연형, 펄스형, 조절형, 지속형 또는 지연 및 지속형일 수 있는 속도-유지 방식 (rate-sustaining manner) 또는 즉시 방출 방식, 또는 화합물의 치료학적 효능을 최적화하는 상기한 방식의 변형된 방식으로 본 발명의 화합물을 전달하도록 설계될 수 있다. 속도-유지 방식으로 화합물을 전달하는 수단은 당해 기술 분야에 공지되어 있으며, 화합물의 방출을 조절하기 위해 상기 화합물과 함께 제형화될 수 있는 서행 방출형 폴리머를 포함한다.
- [0311] 속도-유지 폴리머의 예로는, 확산 또는 확산과 폴리머 분해의 조합에 의해 화합물을 방출하는데 이용할 수 있는, 분해성 및 비-분해성 폴리머를 포함한다. 속도-유지 폴리머의 예로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 크산툼 검 (xanthum gum), 폴리메타크릴레이트, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0312] 액체 (다중상 및 분산된 시스템 포함) 제형으로는 유제, 용액제, 시럽제 및 엘릭서제를 포함한다. 이들 제형은 (예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스로 제조된) 연질 또는 경질 캡슐제에 충전제로서 제시될 수 있으며, 전형적으로 담체, 예컨대, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스 또는 적정 오일, 및/또는 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁화제를 포함한다. 또한, 액체 제형은 예컨대 사세(sachet)로부터 고체의 재구성에 의해 조제할 수 있다.
- [0313] 또한, 본 발명의 화합물은 Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986에 기술된 바와 같이 즉시-용해, 즉시-붕해형 투약 형태로 사용할 수 있다.
- [0314] 정제 제형은 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)에 기술되어 있다.
- [0315] 인간 환자에게 투여하는 경우, 본 발명의 화합물의 1일 총 투여량은 물론 투여 방식에 방식에 따라, 전형적으로 0.01 mg - 1000 mg, 또는 0.1 mg - 250 mg, 또는 1 mg - 50 mg의 범위이다.
- [0316] 총 투여량은 1회 투여 또는 분할 투여로 투여할 수 있으며, 의사의 재량에 따라 본원에 주어진 전형적인 범위를 벗어날 수도 있다. 이러한 투여량은 체중 약 60 kg - 70 kg의 평균 인간 개체를 기준으로 한다. 의사는 유아 또는 노년층 등의 이러한 범위에서 벗어난 개체에 대해서도 투여량을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.
- [0317] 합성 방법
- [0318] 본 발명의 화합물은 아래 반응식과 실시예의 과정에 따라 적절한 물질을 이용하여 제조할 수 있으며, 후술된 구체적인 실시예로 추가로 예시된다. 아울러, 본원에 기재된 공정을 이용함으로써, 당해 기술 분야의 당업자라면 본원에 청구된 본 발명의 범위내에서 추가적인 화합물들을 쉽게 제조할 수 있다. 그러나, 실시예들에 예시된 화합물들은 본 발명으로서 간주되는 유일한 종을 형성하는 것으로 해석되어서는 안된다. 실시예들은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 상세한 내용을 추가로 예시한다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 아래 제조 공정의 공지된 다양한 조건들과 방법들을 이용하여 이들 화합물을 제조할 수 있음을 쉽게 알 것이다.
- [0319] 본 발명의 화합물은 본원에서 상기에 기술된 바와 같이 이의 약제학적으로 허용가능한 염 형태로 분리할 수 있다.
- [0320] 화합물을 제조하는 반응에서 원치않은 관여를 방지하기 위해 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용되는 중간산물에서 반응성 관능기 (예, 하이드록시, 아미노, 티오 또는 카르복시)를 보호하는 것이 필수적일 수 있다. 통상적인 보호기, 예를 들어, T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 4th Edition, 2006에 기재된 것을 사용할 수 있다. 예를 들어, 본원에서 사용하기 적합한 일반적인 아미노 보호기는 tert-부톡시 카르보닐 (Boc)이며, 이는 다이클로로메탄 등의 유기 용매 중에 트리플루오로아세트산 또는 염화수소 등의 산으로 처리함으로써 쉽게 제거된다. 다른 예로, 아미노 보호기는 수소분위기에서 팔라듐 촉매를 이용한 수소화에 의해 제거될 수 있는 벤질옥시카르보닐 (Z) 기, 또는 유기 용매 중

의 다이에틸아민 또는 피페리딘 등의 2차 유기 아민 용액으로 제거될 수 있는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 기일 수 있다. 카르복시 기는, 전형적으로, 수산화리튬 또는 수산화나트륨 등의 염기의 존재 하에 가수 분해에 의해 모두 제거될 수 있는, 메틸, 에틸, 벤질 또는 tert-부틸 등의 에스테르로서 보호된다. 또한, 벤질 보호기는 수소 분위기 하에 팔라듐 촉매를 이용한 수소화에 의해 제거될 수 있으며, tert-부틸기는 트리플루오로아세트산에 의해 제거될 수 있다. 다른 예로, 트리클로로에틸 에스테르 보호기는 아세트산 중에 아연을 이용하여 제거된다. 본원에 사용하기 적합한 통상적인 하이드록시기 보호기는 메틸 에테르이며, 탈보호 조건은 1-24시간 동안 48% Hbr 수용액에서의 환류 또는 1-24시간 동안 다이클로로메탄 중에서 보란 트리브로마이드와의 교반을 포함한다. 다른 예로, 하이드록시기 기가 벤질 에테르로서 보호되는 경우, 탈보호 조건은 수소 분위기 하에 팔라듐 촉매를 이용한 수소화를 포함한다.

[0321] 일반식 I에 따른 화합물은 통상적인 합성 방법, 예를 들어, 비제한적인 예로서, 반응식 1에 개략적으로 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 전형적인 제1 단계에서, 아민 (2)을 하이드록시벤조트리아졸 및 카르보디이미드, 예컨대 수용성 카르보디이미드 등의 표준 커플링 조건을 이용하여 유기 염기의 존재 하에 산 (1)과 커플링시킨다. 다른 표준적인 커플링 방법으로는, 트리에틸아민, N,N-다이이소프로필에틸아민 또는 N-메틸모르폴린과 같은 유기 염기의 존재 하에, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸암모늄 헥사플루오로로포스페이트 또는 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로로포스페이트 또는 브로모-트리스피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로로포스페이트의 존재 중에서의, 아민과 산의 반응을 포함한다. 다른 예로, 유기 염기의 존재 하의 산 클로라이드를 경유하여 아미드를 형성시킬 수 있다. 상기한 산 클로라이드는 문헌에 잘 알려져 있는 방법, 예를 들어 산과 옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드와의 반응에 의해 형성할 수 있다.

[0322] 이후, 반응식 1에 예시된 경로는 3번째 단계로 넘어가 니트릴은 환원된다. 화합물 3의 화합물 5로의 환원은 코발트 또는 니켈 클로라이드 등의 적정 전이 금속의 존재 하에, 메탄올 등의 적정 용매 중에서, 실온에서, 적정 브로하이드라이드를 이용한 환원에 의해, 한 단계로 달성될 수 있으며, 다른 예로, 이는 염산 등의 산의 존재 하에 차콜 상의 팔라듐 등의 적정 촉매의 존재 중에 메탄올 등의 적정 용매에서의 수소화에 의해 니트릴을 직접 환원시킴으로써, 한 단계로 달성될 수 있으며, 이로써 아민 5가 수득된다. 예시된 반응식에서, tert-부톡시카르보닐 (Boc) 보호된 아민 4를 분리하고 (예를 들어, S. Caddick et al., *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 3513에 기술된 방법을 이용함), 이후 전술한 표준 수단에 의해 탈보호하여, 아민 5를 수득할 수 있다.

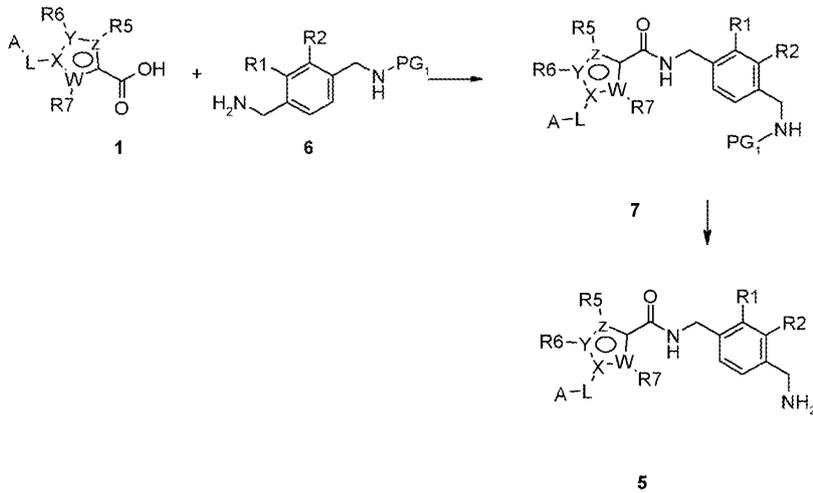


[0323]

[0324]

반응식 1

[0325] 다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 2에 예시된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 산 1을 아민 6와 전술한 적정 커플링 방법을 이용하여 커플링하여, 제2 아미노 기가 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Z) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 등의 표준 보호기로 아미노-보호된 화합물 7을 수득할 수 있다. 전형적인 제2 단계에서, 보호기를 전술한 표준 방법을 이용하여 제거하여, 화합물 5를 수득한다.



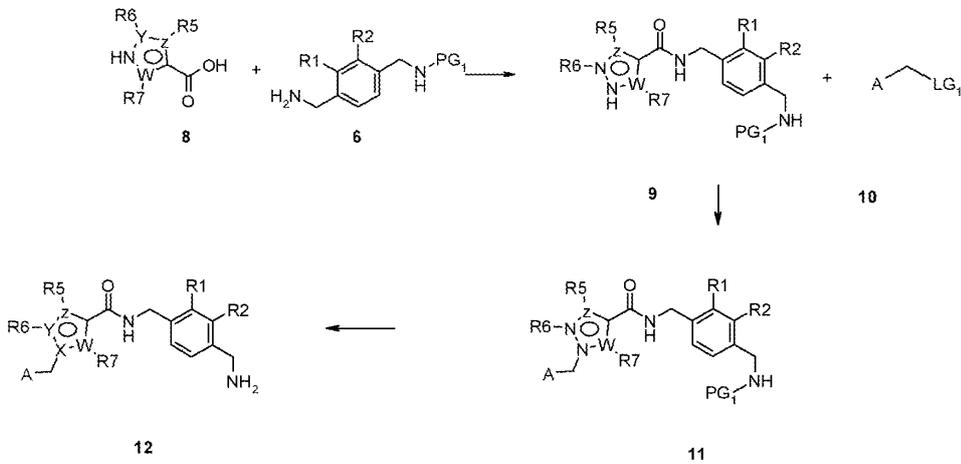
[0326]

[0327]

반응식 2

[0328]

다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 3에 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 산 8을 아민 6와 전술한 적정 커플링 방법을 이용하여 커플링하여, 제2 아미노 기가 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Z) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 등의 표준 보호기로 아미노-보호된 화합물 9을 수득할 수 있다. 전형적인 제2 단계에서, 헤테로사이클릭 고리의 질소는 화합물 10으로 알킬화되어 화합물 11이 된다. 알킬화는 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 카보네이트 또는 소듐 하이드라이드 등의 염기의 존재하에 수행될 수 있으며, 이때 이탈기는 할라이드 또는 설퍼네이트이다. 다른 예로, 알킬화는 트리페닐포스핀이 존재하는 미츠노부 조건 하에 알코올을 이용하여 수행할 수도 있다. 제3 단계에서, 보호기를 전술한 표준 방법을 이용하여 제거하여, 화합물 12를 수득한다.



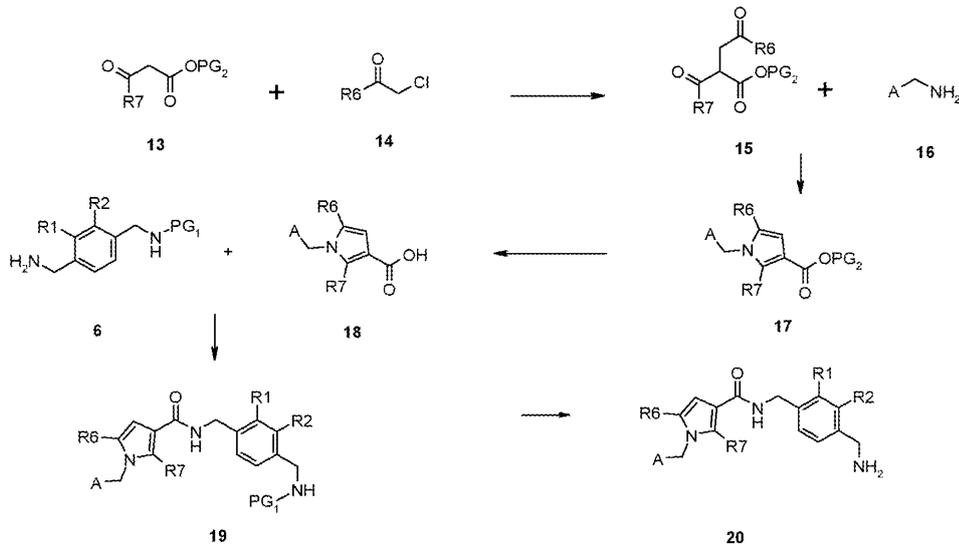
[0329]

[0330]

반응식 3

[0331]

다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 4에 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 피롤 17은, 알킬 케토아세테이트의 소듐 염 13과 클로로케톤 14를 포타슘 카보네이트 등의 염기의 존재 하에 반응시켜 화합물 15를 수득하는 제1 단계와, 비제한적인 예로 설퍼산 유도체, 예컨대 p-톨루엔설퍼산 등의 산의 존재 하에 아민 16과 반응시켜 화합물 17을 수득하는, 제2 단계를 통해 형성할 수 있으며, 이후 제3 단계에서 전술한 표준 방법을 이용하여 대응되는 산 18으로 가수분해한다. 전형적인 제4 단계에서, 산 18은 전술한 적정 커플링 방법을 이용하여 아민 6와 커플링시켜, 제2 아민 기가 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Z) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 등의 표준 보호기로 아미노-보호된 화합물 19를 수득할 수 있다. 전형적인 최종 단계에서, 전술한 표준 방법을 이용하여 보호기를 제거하여, 화합물 20을 수득한다.



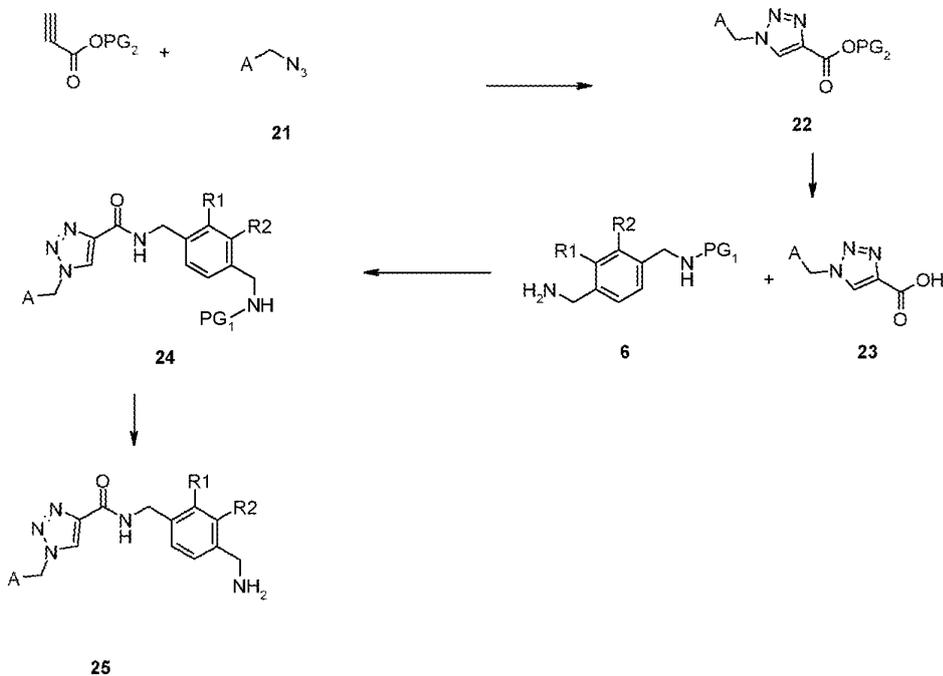
[0332]

[0333]

반응식 4

[0334]

다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 5에 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 구리 염 등의 촉매를 아스코르브산 유도체와 함께 사용하는 아지드 알킨 Huisgen 고리부가 조건 하에 알킬 프로피올레이트를 아지드 21과 반응시켜, 트리azol 22를 제조할 수 있다. 전형적인 제2 단계에서, 전술한 표준 방법을 이용하여 에스테르를 대응되는 산 23으로 가수분해한다. 전형적인 제3 단계에서는, 산 23을 전술한 적정 커플링 방법을 이용하여 아민 6와 커플링시켜, 제2 아미노 기가 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Z) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 등의 표준 보호기로 아미노-보호된 화합물 24를 수득할 수 있다. 전형적인 최종 단계에서, 전술한 표준 방법을 이용하여 보호기를 제거하여, 화합물 25를 수득한다.



[0335]

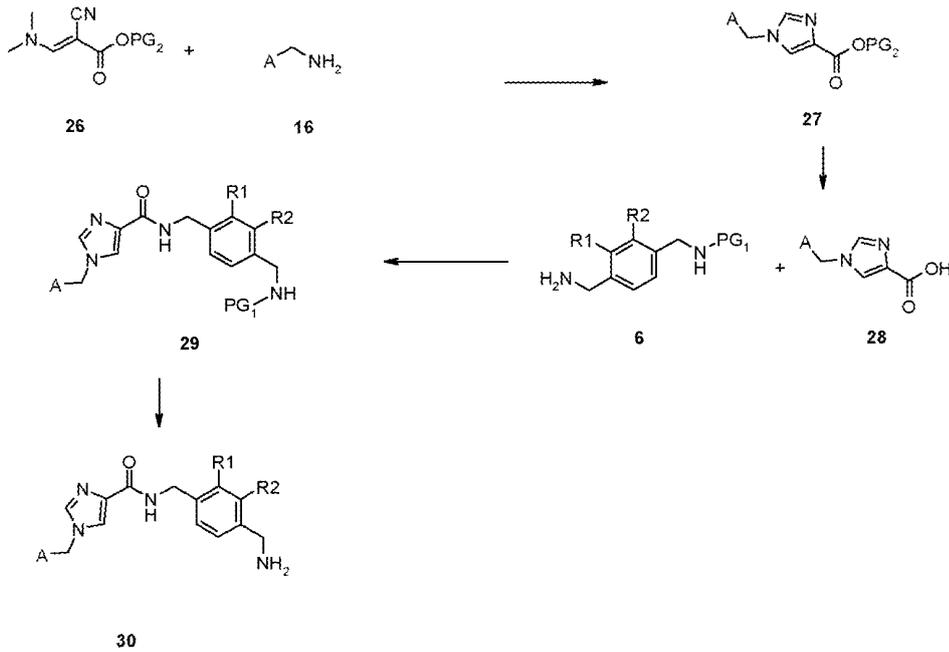
[0336]

반응식 5

[0337]

다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 6에 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 아크릴레이트 유도체 26을, N,N-다이이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민 등의 유기 염기의 존재 하에 아민 16과 반응시켜, 아미다졸 26을 제조할 수 있다. 전형적인 제2 단계에서, 전술한 표준 방법을 이용하여 에스테르를 대응되는 산 28로 가수분해한다. 전형적인 제3 단계에서는, 산 28을 전술한 적정 커플링 방법을 이용하여 아민 6와 커플링시켜, 제2 아미노 기가 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Z) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 등의 표준 보호기로 아미노-보호된 화합물 29를 수득할 수 있다. 전형적인 최종 단계에서, 전술한

표준 방법을 이용하여 보호기를 제거하여, 화합물 30을 수득한다.



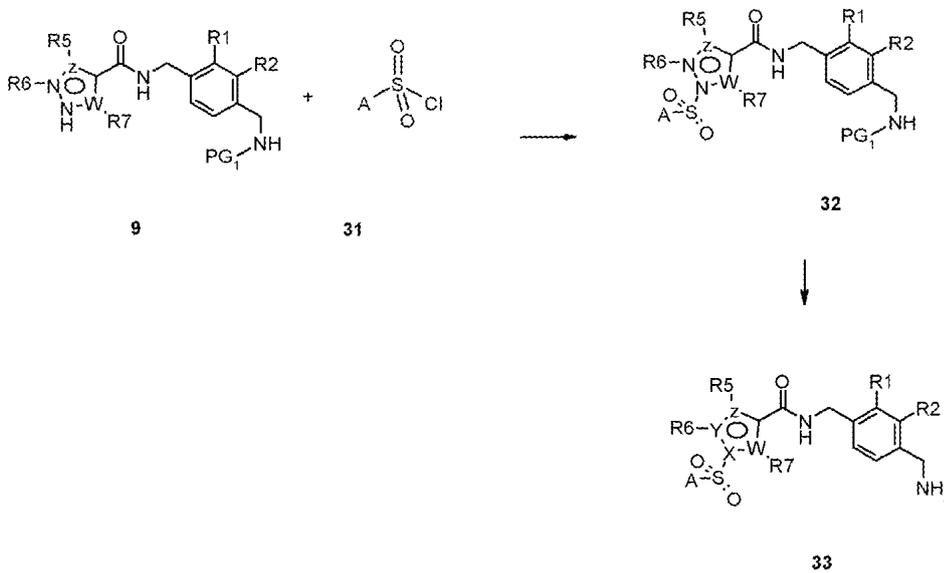
[0338]

[0339]

반응식 6

[0340]

다른 예로, 일반식 I에 따른 화합물은 반응식 7에 기술된 경로를 이용하여 제조할 수 있다. 전형적인 제1 단계에서, 화합물 9를 설포닐 클로라이드 31과 N,N-다이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민 등의 유기 염기의 존재 하에 반응시켜, 헤테로사이클릭 고리의 질소를 유도체화함으로써, 화합물 32를 수득한다. 전형적인 최종 단계에서, 전술한 표준 방법을 이용하여 보호기를 제거하여, 화합물 33을 수득한다.



[0341]

[0342]

반응식 7

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0343]

실시예

[0344]

본 발명은 하기 약어들과 정의들이 사용된 아래 비제한적인 실시예를 통해 예시된다:

[0345]

DMF N,N-다이메틸포름아미드

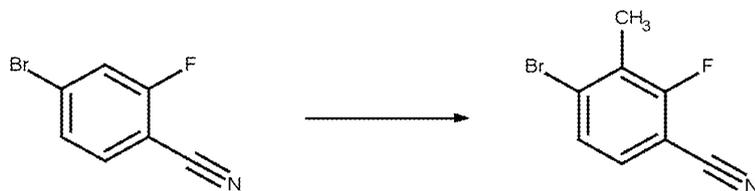
[0346]

EtOAc 에틸 아세테이트

- [0347] hrs 시간
- [0348] HOBt 하이드록시벤조트리아졸
- [0349] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분광측정
- [0350] Me 메틸
- [0351] MeCN 아세토니트릴
- [0352] MeOH 메탄올
- [0353] min 분
- [0354] MS 질량 스펙트럼
- [0355] NMR 핵 자기 공명 스펙트럼 - NMR 스펙트럼은 달리 언급되지 않는 한 진동수 400 MHz에서 기록함
- [0356] Pet.Ether 끓는 점 60-80°C의 페트롤리움 에테르 분획
- [0357] THF 테트라하이드로푸란
- [0358] TFA 트리플루오로아세트산
- [0359] 모든 반응은 달리 언급되지 않는 한 질소 분위기 하에 수행하였다.
- [0360] ¹H NMR 스펙트럼은 중수소 용매를 기준물질로 하여 실온에서 Bruker Avance III (400MHz) 스펙트로미터에서 기록하였다.
- [0361] 분자 이온은 Chromolith Speedrod RP-18e 컬럼, 50 x 4.6 mm을 이용하여 11분간 0.1% HCO₂H/MeCN에서 0.1% HCO₂H/H₂O로의 10% → 90% 선형 농도 구배로 유속 1.5 mL/min으로 수행하여 LCMS로 수득하였다. 데이터는 Thermofinnigan Surveyor LC 시스템과 연계된 전자분무 이온화가 구축된 Thermofinnigan Surveyor MSQ 질량 스펙트로미터에서 수집하였다.
- [0362] 화합물의 명칭은 MDL 정보 시스템의 ISIS 드로우 패키지의 일부로 제공되는 Autonom 소프트웨어를 이용하여 생성하였다.
- [0363] 산물을 플래시 크로마토그래피로 정제하는 경우, '실리카'는 크로마토그래피의 실리카겔, 0.035 내지 0.070 mm (220 내지 440 mesh) (예, Merck silica gel 60)을 지칭하며, 질소의 적용 압력은 칼럼 용출시 10 이하 p.s.i 로 가압되었다. 역상 분취용 HPLC 정제는 Waters 2996 포토다이오드 어레이 검출기를 이용하여 전형적으로 유속 20 mL/min으로 Waters 2525 바이너리 농도구배 펌핑 시스템으로 수행하였다.
- [0364] 모든 용매들과 시판 시약들은 제공받은 그대로 사용하였다.

[0365] **화합물 A**

[0366] **4-브로모-2-플루오로-3-메틸-벤조니트릴**



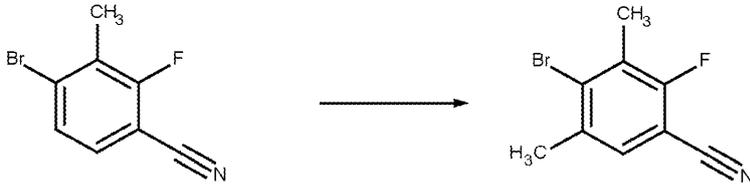
[0367]

[0368] 드라이 THF (5ml) 중의 다이이소프로필아민 (4.2mL, 30mmol) 용액에, THF 중의 nBuLi 용액 (2.5M, 11mL, 27.5mmol)을 -78°C에서 점적 첨가하였다. 첨가가 끝나면, 반응물을 0°C까지 승온시켜, 40분간 아이스-염 조에서 교반하였다. 제조되는 용액을 -78°C에서 드라이 THF (50ml) 중의 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (5g, 25mmol) 용액에 점적 첨가하여, 혼합물을 2.5시간 교반하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 메틸 아이오다이드를 한번에 첨가한 다음 혼합물을 서서히 실온까지 승온시켰다. 반응물을 NH₄Cl 수용액으로 킁칭하고, EtOAc (3x 40ml)로 추출하였다. 유기물을 조합하여 물 (40ml)과 브린 (40ml)으로 세척하였다. 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조 및 여과하고, 농축하였다. 잔사를 9:1 pet 에테르 : 에틸 아세테이트로 용출시켜 컬럼

크로마토그래피로 정제하여, 4-브로모-2-플루오로-3-메틸-벤조니트릴을 오프 화이트 고형물로 수득하였다 (2.40g, 45% 수율).

[0369] **화합물 B**

[0370] **4-브로모-2-플루오로-3,5-다이메틸-벤조니트릴**

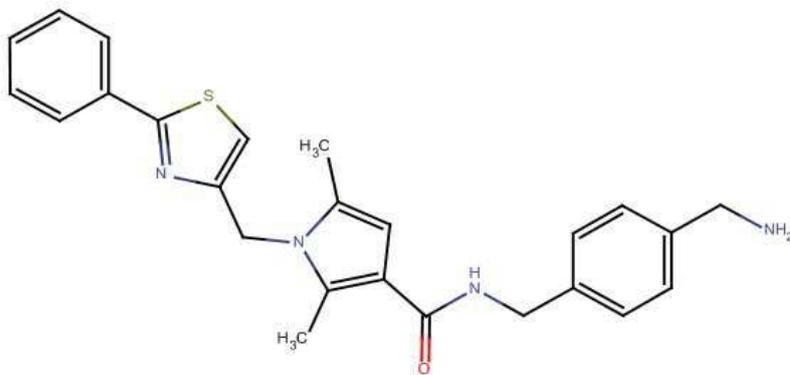


[0371]

[0372] 화합물 A의 제조에 대해 기술된 공정과 유사한 공정에 따라, 4-브로모-2-플루오로-3-메틸-벤조니트릴을 4-브로모-2-플루오로-3,5-다이메틸-벤조니트릴로 변환시키고, 이를 라임 그린 오일로서 분리하였다.

[0373] **실시예 1**

[0374] **2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드**



[0375]

[0376] **A. 2-아세틸-4-옥소-펜탄산 에틸 에스테르**

[0377] 에틸아세토아세테이트 소듐 염 (17.10g, 112mmol)을 아세톤 (500ml)에 현탁하고, 포타슘 카보네이트 (15.54g, 112mmol)와 포타슘 아이오다이드 (3.73g, 22.48mmol)를 첨가한 후, 제조되는 용액을 환류하였다. 클로로아세톤 (11.41g, 124mmol)을 5분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 다시 2시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 고형 물질을 여과 수득하여, 아세톤으로 세척하였다. 수득되는 여과물을 증발시키고, 용리제 75% Pet. 에테르 (60-80℃), 25% EtOAc로 용출시켜 플래시 크로마토그래피 (실리카)로 정제한 다음, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, 2-아세틸-4-옥소-펜탄산 에틸 에스테르로 식별되는 노란색 오일을 수득하였다 (10.1g, 54.2mmol, 48%).

[0378] **B. 1-[2-페닐)-티아졸-4-일메틸]-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 에틸 에스테르**

[0379] 2-아세틸-4-옥소-펜탄산 에틸 에스테르 (1.8g, 9.66mmol)를 톨루엔 (35ml)에 용해시키고, 2-페닐-티아조일-4-메틸아민 (2.02g, 10.62mmol)과 p-톨루엔설폰산 (183mg, 0.966mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 환류 가열한 후, 에틸 아세테이트로 희석하고, NaHCO₃ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 85% Pet. 에테르 (60-80℃), 15% EtOAc로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, 1-[2-페닐)-티아졸-4-일메틸]-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 에틸 에스테르로 식별되는 무색 오일을 수득하였다 (1.26g, 3.69mmol, 38%).

[0380] [M+H]⁺ = 341.27

[0381] **C. 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산**

[0382] 1-[2-페닐)-티아졸-4-일메틸]-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 에틸 에스테르 (1.07g, 3.14mmol)를 에탄올 (50ml)에 용해하였다. 여기에 소듐 하이드록사이드 (629mg, 15.72mmol) 수용액 (5ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3일간 90℃에서 가열한 후, 용매를 진공 제거하였다. 잔사를 물로 희석하고, 1M HCl을 첨가하여 pH1으

로 산성화한 다음 에틸 아세테이트 (3x 50ml)로 추출하였다. 추출물을 조합하여 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산으로 식별되는 오프 화이트 고형물을 수득하였다 (980mg, 3.14mmol, 100%).

[0383] [M+H]⁺ = 313.23

[0384] D. [4-({[2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르보닐]-아미노}-메틸)-벤질]-카르복산 tert-부틸 에스테르

[0385] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (1.60g, 5.12mmol)을 CH₂Cl₂ (100ml) 및 DMF(5ml)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. 여기에 1-(N-Boc-아미노메틸)-4-(아미노메틸) 벤젠 (1.21g, 5.12mmol)을 첨가한 다음 HOBt (830mg, 6.14mmol)와 트리에틸아민 (2.59g, 25.6mmol)을 첨가하였다. 그런 후 수용성 카르보디이미드 (1.37g, 4.33mmol)을 첨가하였다. 0°C - 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (200ml)으로 희석하여, NaHCO₃ (1x50ml), 물 (1x50ml), 브린 (1x50ml)으로 세척한 다음 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 50% Pet. 에테르 (60-80°C), 50% EtOAc로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, [4-({[2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르보닐]-아미노}-메틸)-벤질]-카르복산 tert-부틸 에스테르로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (2.30g, 4.33mmol, 85%).

[0386] [M+H]⁺ = 531.29.

[0387] E. 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드

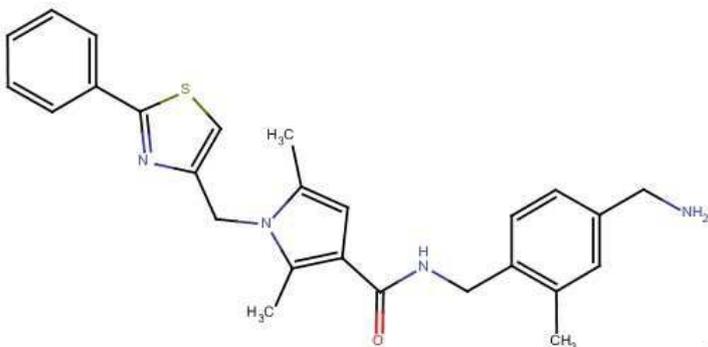
[0388] [4-({[2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르보닐]-아미노}-메틸)-벤질]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (2.30g, 4.33mmol)를 다이옥산 (10ml) 중의 4M HCl이 첨가된 메탄올 (40ml)에 용해하였다. 실온에서 3시간 후, 용매를 진공 제거하고, 잔사를 톨루엔으로부터 공비혼합하였다. 다이클로로메탄, MeOH 및 NH₃ 혼합물을 사용해 유리 염기를 방출시킨 다음 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 다이클로로메탄:MeOH:NH₃ (100:10:1)을 사용하여 정제하였다. 잔사를 EtOAc/Pet 에테르로 60-80°C에서 트리투레이션하여, 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드로 식별되는 오프 화이트 고형물을 수득하였다 (1.2g, 2.79mmol, 64%).

[0389] [M+H]⁺ = 431.20

[0390] ¹H NMR: (d₆-DMSO), δ: 2.26(3H,s), 2.56(3H,s), 3.33(2H,br s), 3.68(2H,s), 4.33(2H,d,J= 6.1Hz), 5.17(2H,s), 6.29(1H,s), 7.19-7.26(5H,m), 7.48(3H,m), 7.90-7.92(2H,m), 8.05(1H,t,J= 6.1Hz).

[0391] 실시예 2

[0392] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드



[0393]

[0394] A. (4-시아노-2-메틸-벤질)-카르복산 벤질 에스테르

[0395] 4-아미노메틸-3-메틸벤조니트릴 (1.0g, 5.48mmol)을 다이클로로메탄 (50ml)에 용해하고, 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. N,N-다이이소프로필에틸아민 (1.56g, 12.05mmol)을 첨가한 다음 벤질 클로로포르메이트 (1.12g, 6.57mmol)를 첨가하였다. 0°C - 실온에서 3일 후, 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석하고, 이 용액을 포화

NaHCO₃ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, (4-시아노-2-메틸-벤질)-카르복산 벤질 에스테르로 식별되는 갈색 오일을 수득하였다 (1.50g, 5.35mmol, 98%).

[0396] [M+H]⁺ = 281.25

[0397] **B. [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-2-메틸-벤질]-카르복산 벤질 에스테르**

[0398] (4-시아노-2-메틸-벤질)-카르복산 벤질 에스테르 (1.5g, 5.35mmol)를 메탄올 (75ml)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. 여기에 니켈 (II) 클로라이드 헥사하이드레이트 (127mg, 0.54mmol)와 다이-tert부틸 다이카보네이트 (2.34g, 10.70mmol)를 첨가한 다음, 소듐 보로하이드라이드 (1.42g, 37.56mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 3일간 0°C - 실온에서 교반하였다. MeOH를 증발시켜 제거하였다. 잔사를 CHCl₃ (70ml)에 용해하고, 포화 NaHCO₃ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 이를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 40%Pet. 에테르 (60-80°C), 60% EtOAc로 용출시켜 정제하여, [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-2-메틸-벤질]-카르복산 벤질 에스테르로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (1.11g, 2.38mmol, 54%).

[0399] [M+H]⁺ = 285.32.

[0400] **C. (4-아미노메틸-3-메틸-벤질)-카르복산 tert-부틸 에스테르**

[0401] [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-2-메틸-벤질]-카르복산 벤질 에스테르 (130mg, 0.34mmol)를 메탄올 (40ml)에 용해하였다. 이 용액을 대기압 하 실온에서 1시간 동안 10% Pd/C (40mg) 상에서 수소첨가 반응을 수행한 후, 촉매를 여과 제거한 다음 메탄올 (30ml)로 세척하고, 여과물을 조합하여 진공 증발시켜, (4-아미노메틸-3-메틸-벤질)-카르복산 tert-부틸 에스테르로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (80mg, 0.32mmol, 95%).

[0402] **D. [4-({[2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르보닐]-아미노}-메틸)-3-메틸-벤질]-카르복산 tert-부틸 에스테르**

[0403] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (100mg, 0.32mmol)을 CH₂Cl₂(20ml)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. 여기에 (4-아미노메틸-3-메틸-벤질)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (80mg, 0.32mmol)를 첨가한 다음, HOBt (52mg, 0.38mmol)와 트리에틸아민 (162mg, 1.60mmol)을 첨가하였다. 그런 후, 수용성 카르보디이미드 (86mg, 0.45mmol)를 첨가하였다. 0°C - 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (200ml)으로 희석하고, 이를 NaHCO₃ (1x50ml), 물 (1x50ml), 브린 (1x50ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 50% Pet. 에테르 (60-80°C), 50% EtOAc로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, [4-({[2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르보닐]-아미노}-메틸)-3-메틸-벤질]-카르복산 tert-부틸 에스테르로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (105mg, 0.19mmol, 60%).

[0404] [M+H]⁺ = 567.14.

[0405] **E. 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드**

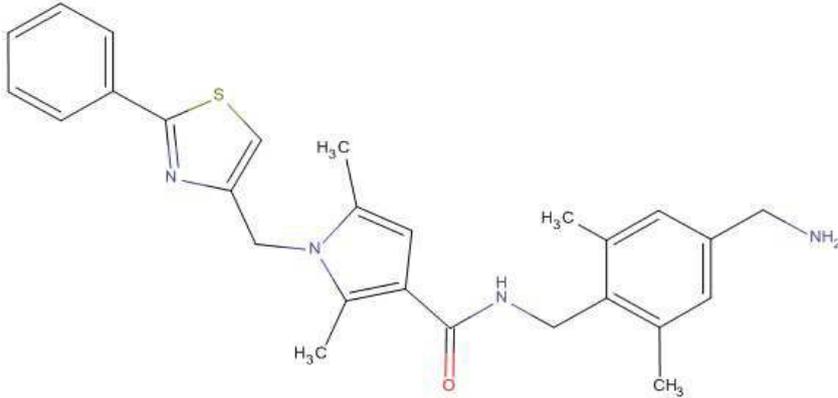
[0406] [4-({[2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르보닐]-아미노}-메틸)-3-메틸-벤질]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (105mg, 0.93mmol)를 메탄올 (20ml)에 용해하고, 다이옥산 (5ml) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 실온에서 3시간 후, 용매를 진공 제거하고, 잔사를 톨루엔으로부터 공비혼합하였다. 다이클로로메탄, MeOH 및 NH₃의 혼합물을 사용하여 유리 염기를 해리시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 다이클로로메탄:MeOH:NH₃ (100:10:1)로 용출시켜 정제하였다. 아세토니트릴과 물로부터 잔사를 냉동 건조시켜, 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드로서 식별되는 오프 화이트 고형물을 수득하였다 (58mg, 0.13mmol, 68%).

[0407] [M+H]⁺ = 445.17

[0408] ¹H NMR: (d6-DMSO), δ: 2.26(3H,s), 2.27(3H,s), 2.55(3H,s), 3.32(2H,br s), 3.65(2H,s), 4.30(2H,s), 5.16(2H,s), 6.31(1H,s), 7.08-7.13(3H,m), 7.27(1H,s), 7.48-7.54(3H,m), 7.87-7.92(3H,m).

[0409] 실시예 3

[0410] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드



[0411]

[0412] A. (4-브로모-2,6-다이메틸-벤질)-카르복산 tert-부틸 에스테르

[0413] 4-브로모-2,6-다이메틸벤조니트릴 (2.5g, 11.9mmol)을 메탄올 (150ml)에 용해하였다. 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. 니켈 (II) 클로라이드 헥사하이드레이트 (238mg, 1.19mmol)와 다이-tert부틸 다이카보네이트 (5.19g, 23.80mmol)를 첨가한 다음, 소듐 보로하이드라이드 (3.15g, 83.30mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 3일간 0℃ - 실온에서 교반하였다. MeOH를 증발시켜 제거하였다. 잔사를 CHCl₃ (70ml)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, (4-브로모-2,6-다이메틸-벤질)-카르복산 tert-부틸 에스테르로서 식별되는 무색 오일을 수득하였다 (3.0g, 9.55mmol, 80%).

[0414] B. (4-시아노-2,6-다이메틸-벤질)-카르복산 tert-부틸 에스테르

[0415] N,N-다이메틸아세트아미드 (30ml) 중의 (4-브로모-2,6-다이메틸-벤질)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (3.0g, 9.55mmol) 용액을 탈기한 다음 아연 분말 (75mg, 1.15mmol), 아연 아세테이트 (210mg, 1.15mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로신 (635mg, 1.15mmol), 아연 시아니드 (560mg, 4.77mmol) 및 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) (524mg, 0.57mmol)을 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 나머지 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로신 (423mg, 0.77mmol)과 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) (350mg, 0.38mmol)을 첨가하고, 반응물을 다시 28시간 동안 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시켜 셀라이트로 여과한 다음 에틸 아세테이트 (250 ml)로 세척하였다. 여과물을 포화 NaHCO₃ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 80%Pet. 에테르 (60-80℃), 20% EtOAc로 용출시켜 정제하여, (4-시아노-2,6-다이메틸-벤질)-카르복산 tert-부틸 에스테르로 식별되는 오프 화이트 고형물을 수득하였다 (630mg, 2.42mmol, 25%).

[0416] [M+H]⁺ = 261.06.

[0417] C. 4-아미노메틸-3,5-다이메틸-벤조니트릴 하이드로클로라이드

[0418] (4-시아노-2,6-다이메틸-벤질)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (630mg, 2.42mmol)를 다이옥산 (10ml)중의 4M HCl에 용해하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 진공 제거하여, 4-아미노메틸-3,5-다이메틸-벤조니트릴 하이드로클로라이드로 식별되는 옅은 갈색 고형물을 수득하였다 (470mg, 2.39mmol, 99%).

[0419] D. (4-시아노-2,6-다이메틸-벤질)-카르복산 벤질 에스테르

[0420] 4-아미노메틸-3,5-다이메틸-벤조니트릴 하이드로클로라이드 (470mg, 2.39mmol)를 다이클로로메탄 (50ml)에 용해하고, 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. N,N-다이이소프로필에틸아민 (679mg, 5.26mmol)을 첨가한 다음, 벤질 클로로포포레이트 (489mg, 2.87mmol)를 첨가하였다. 0℃ - 실온에서 1시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석하고, 이 용액을 포화 NaHCO₃ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, (4-시아노-2,6-다이메틸-벤질)-카르복산 벤질 에스테르로 식별되는 갈색 오일을 수득하였다 (700mg,

2.38mmol, 99%).

[0421] $[M+H]^+ = 295.04$

[0422] **E. [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-2,6-다이메틸-벤질]-카르밤산 벤질 에스테르**

[0423] (4-시아노-2,6-다이메틸-벤질)-카르밤산 벤질 에스테르 (700mg, 2.38mmol)를 메탄올 (75ml)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. 니켈 (II) 클로라이드 헥사하이드레이트 (57mg, 0.24mmol)와 다이-tert부틸 다이카보네이트(1.04g, 4.76mmol)를 첨가한 다음, 소듐 보로하이드라이드 (630mg, 16.65mmol)를 조금씩 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 3일간 0°C - 실온에서 교반하였다. MeOH를 증발시켜 제거하였다. 잔사를 $CHCl_3$ (70ml)에 용해하고, 포화 $NaHCO_3$ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 65% Pet. 에테르 (60-80°C), 35% EtOAc로 용출시켜 정제하여, [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-2,6-다이메틸-벤질]-카르밤산 벤질 에스테르로 식별되는 오프 화이트 고형물을 수득하였다 (600mg, 1.51mmol, 63%).

[0424] $[M+H]^+ = 421.05$ (M+Na).

[0425] **F. (4-아미노메틸-3,5-다이메틸-벤질)-카르밤산 tert-부틸 에스테르**

[0426] [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-2,6-다이메틸-벤질]-카르밤산 벤질 에스테르 (600mg, 1.51mmol)를 메탄올 (60ml)에 용해하였다. 이 용액을 대기압 하 실온에서 1시간 동안 10% Pd/C (100mg) 상에서 수소첨가 반응을 수행한 후, 촉매를 여과 제거하고, 메탄올 (30ml)로 세척한 다음 여과물을 조합하여 진공 증발시켜, (4-아미노메틸-3,5-다이메틸-벤질)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (350mg, 1.32mmol, 88%).

[0427] $[M+H]^+ = 287.07$ (M+Na).

[0428] **G. [4-({[2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르보닐]-아미노}-메틸)-3,5-다이메틸-벤질]-카르밤산 tert-부틸 에스테르**

[0429] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (118mg, 0.38mmol)을 CH_2Cl_2 (20ml)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. (4-(4-아미노메틸-3,5-다이메틸-벤질)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (100mg, 0.38mmol)를 첨가한 다음, HOBt (61mg, 0.45mmol)와 트리에틸아민 (191mg, 1.89mmol)을 첨가하였다. 그런 후 수용성 카르보디이미드 (102mg, 0.53mmol)를 첨가하였다. 0°C - 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (200ml)으로 희석하고, $NaHCO_3$ (1x50ml), 물 (1x50ml), 브린 (1x50ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 50% Pet. 에테르 (60-80°C), 50% EtOAc로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, [4-({[2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르보닐]-아미노}-메틸)-3,5-다이메틸-벤질]-카르밤산 tert-부틸 에스테르로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (110mg, 0.20mmol, 52%).

[0430] $[M+H]^+ = 567.14$.

[0431] **H. 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드**

[0432] [4-({[2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르보닐]-아미노}-메틸)-3,5-다이메틸-벤질]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (110mg, 0.20mmol)를 메탄올 (20ml)에 용해하고, 다이옥산 (5ml) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 실온에서 3시간 후, 용매를 진공 제거하고, 잔사를 톨루엔으로부터 공비혼합하였다. 다이클로로메탄, MeOH 및 NH_3 의 혼합물을 사용하여 유리 염기를 해리시킨 다음 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 다이클로로메탄:MeOH: NH_3 (100:10:1)로 용출시켜 정제하였다. 잔사를 아세토니트릴 및 물로부터 냉동 건조하여, 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드로 식별되는 오프 화이트 고형물을 수득하였다 (77mg, 0.17mmol, 85%).

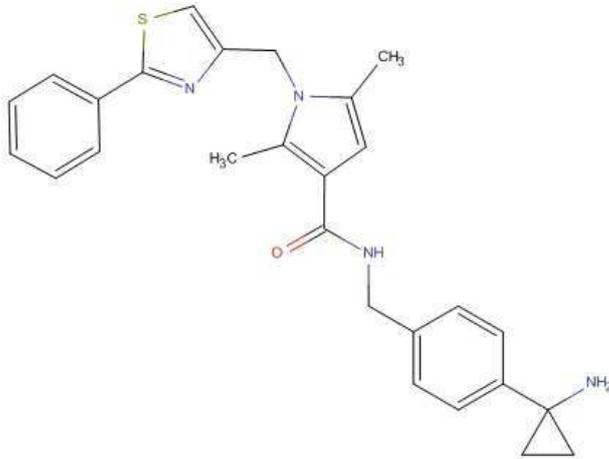
[0433] $[M+H]^+ = 459.09$

[0434] 1H NMR: (d6-DMSO), δ : 2.22(3H,s), 2.34(6H,s), 2.54(3H,s), 3.74(2H,s), 4.34(2H,d,J= 5.0Hz),

5.15(2H,s), 5.44(2H,br s), 6.24(1H,s), 7.00(2H,s), 7.25(1H,s), 7.45(1H,t,J= 5.1Hz), 7.49-7.51(3H,m), 7.88-7.91(2H,m).

[0435] **실시예 4**

[0436] **2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤질아미드**



[0437]

[0438] **A. 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤조니트릴**

[0439] 오븐 건조된 유리 제품에서, 질소 분위기 하에, 무수 다이클로로메탄 (80ml) 중의 1,4-다이시아노벤젠 (2.50g, 20mmol) 용액을 -70℃로 냉각시켰다. 티타늄 이소프로폭사이드 (6.1g, 21.46 mmol)를 첨가한 다음, 다이에틸 에테르 (14.37mls, 43mmol) 중의 에틸 마그네슘 브로마이드 3M 용액을 점적 첨가하였다. 반응물을 10분간 -70℃에서 교반한 다음, 실온으로 승온시켰다. 1시간 후, 붕소 트리플루오라이드 에테레이트 (5.54g, 39.02mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl로 킁칭하고, 1M NaOH를 첨가하여 pH 9-10으로 적정하였다. 층을 분리한 다음, 수상을 다이클로로메탄 (5 x 20 ml)로 추출하고, 다시 에틸 아세테이트 (3 x 20ml)로 추출하였다. 유기층을 조합하여, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 다이클로로메탄/MeOH/NH₄OH (99:1:1, 98:2:1, 97:3:1, 95:5:1)로 용출시켜 정제하여, 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤조니트릴로 식별되는 노란색 오일을 수득하였다 (1.61 g, 10mmol, 52%).

[0440] ¹H NMR: (CDCl₃), δ: 1.07 - 1.10 (2H, m), 1.21 - 1.24 (2H, m), 1.86 (2H, br,s), 7.39 (2H, dt, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.61 (2H, dt, J = 8.4, 1.9 Hz).

[0441] **B. [1-(4-시아노-페닐)-사이클로프로필]-카르밤산 벤질 에스테르**

[0442] 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤조니트릴 (1.61g, 10.18mmol)을 다이클로로메탄 (250ml)에 용해하고, 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. N,N-다이이소프로필에틸아민 (2.89g, 22.39mmol)을 첨가한 다음, 벤질 클로로포포르메이트 (2.08g, 12.21mmol)를 첨가하였다. 0℃ - 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석하고, 이 용액을 포화 NaHCO₃ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 90%Pet. 에테르 (60-80℃), 10% EtOAc로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, [1-(4-시아노-페닐)-사이클로프로필]-카르밤산 벤질 에스테르로 식별되는 노란색 오일을 수득하였다 (1.33g, 4.55mmol, 45%).

[0443] [M+H]⁺ = 293.04

[0444] ¹H NMR: (CDCl₃), δ: 1.24 (6H, t, J = 7.2 Hz), 3.02 (4H, q, J = 7.2 Hz), 4.70 (2H, s), 7.34 - 7.37 (5H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[0445] **C. {1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-페닐]-사이클로프로필}-카르밤산 벤질 에스테르**

[0446] [1-(4-시아노-페닐)-사이클로프로필]-카르밤산 벤질 에스테르 (1.33g, 4.55mmol)를 메탄올 (100ml)에 용해하였

다. 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. 니켈 (II) 클로라이드 헥사하이드레이트 (108mg, 0.46mmol)와 다이-tert부틸 다이카보네이트 (1.99g, 9.10mmol)를 첨가한 다음, 소듐 보로하이드라이드 (1.21g, 31.85mmol)를 조금씩 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃ - 실온에서 18시간 동안 교반하였다. MeOH를 증발시켜 제거하였다. 잔사를 CHCl₃ (70ml)에 용해하여, 포화 NaHCO₃ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발함으로써, 노란색 오일을 수득하였다. 이를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 30%Pet. 에테르 (60-80℃), 70% EtOAc로 용출시켜 정제하여, {1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-사이클로프로필]-카르복산 벤질 에스테르}로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (1.06g, 2.67mmol, 59%).

[0447] [M+H]⁺ = 419.2 (M+Na).

[0448] **D. [1-(4-아미노메틸-페닐)-사이클로프로필]-카르복산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드**

[0449] {1-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-사이클로프로필]-카르복산 벤질 에스테르 (90mg, 0.23mmol)를 다이옥산 (10ml) 중의 4M HCl에 용해하였다. 실온에서 3시간 후, 용매를 진공 제거하여, [1-(4-아미노메틸-페닐)-사이클로프로필]-카르복산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드로 식별되는 노란색 고형물을 수득하였다 (84mg, 0.23mmol, 100%).

[0450] [M+H]⁺ = 318.97 (M+Na).

[0451] **E. {1-[4-({[2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르보닐]-아미노}-메틸)-페닐]-사이클로프로필}-카르복산 벤질 에스테르**

[0452] 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (78mg, 0.25mmol)을 CH₂Cl₂(20ml)에 용해하였다. 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. [1-(4-아미노메틸-페닐)-사이클로프로필]-카르복산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드 (84mg, 0.23mmol)를 첨가한 다음, HOBt (37mg, 0.27mmol)와 트리에틸아민 (115mg, 1.14mmol)을 첨가하였다. 그런 후, 수용성 카르보디이미드 (61mg, 0.32mmol)를 첨가하였다. 0℃ - 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (100ml)으로 희석하고, NaHCO₃ (1x20ml), 물 (1x20ml), 브린 (1x20ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 50%Pet. 에테르 (60-80℃), 50% EtOAc로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, {1-[4-({[2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르보닐]-아미노}-메틸)-페닐]-사이클로프로필}-카르복산 벤질 에스테르}로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (66mg, 0.11mmol, 49%).

[0453] [M+H]⁺ = 613.02 (M+Na).

[0454] **F. 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤질아미드**

[0455] {1-[4-({[2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르보닐]-아미노}-메틸)-페닐]-사이클로프로필}-카르복산 벤질 에스테르 (70mg, 0.12mmol)를 메탄올 (40ml)에 용해하였다. 이 용액을 대기압 하 실온에서 5시간 동안 10% Pd/C (10mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행한 후, 촉매를 여과 제거하고, 메탄올 (30ml)로 세척한 다음, 여과물을 조합하여 진공 증발시키고, 아세트니트릴 및 물로부터 냉동 건조하여, 2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤질아미드로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (21mg, 0.046mmol, 38%).

[0456] [M+H]⁺ = 480.16.

[0457] ¹H NMR: (d6-DMSO) δ: 0.75 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.45-1.57 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.63 (1H, t, J = 6.7 Hz), 4.32 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.29 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 - 7.51 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.03 (1H, t, J = 6.1 Hz).

[0458] **참조 실시예 5**

[0459] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드



[0460] **A. 1-(4-클로로메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**

[0462] 폴리머-지지된 트리페닐포스핀 (3.0mmol/g, 3 equiv, 1.0g)을 질소 분위기 하 THF/다이클로로메탄 (1:1, 100ml)에서 팽창시켰다. 여기에 에틸 1H-피라졸-4-카르복실레이트 (500mg, 3.57mmol)와 4-(클로로메틸)벤질 알코올 (671mg, 4.28mmol)을 첨가한 다음, THF/다이클로로메탄 (1:1, 10ml) 중의 다이이소프로필 아조다이카르복실레이트 (1.08g, 5.35mmol) 용액을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 교반하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 다음 수지를 다이클로로메탄/메탄올 (15ml)로 3번 세척하였다. 여과물을 조합하여 진공 증발한 다음 에탄올로 트리투레이션하여, 1-(4-클로로메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (741mg, 2.66mmol, 75%).

[0463] $[M+H]^+ = 279.05$

[0464] **B. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**

[0465] 1-(4-클로로메틸-벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (300mg, 1.076mmol)를 아세톤 (50ml)에 용해하고, 2-하이드록시피리딘 (123mg, 0.001mmol)과 포타슘 카보네이트 (446mg, 0.003mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 3시간 동안 50°C에서 교반한 후, 용매를 진공 제거하고, 잔사를 EtOAc (100ml) 중에 취하여, 이 용액을 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 3% MeOH, 97% CHCl₃로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸 에스테르로 식별되는 무색 오일을 수득하였다 (310mg, 0.92, 85%).

[0466] $[M+H]^+ = 337.78, 350.84 (M+Na)$.

[0467] **C. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산**

[0468] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 에틸에스테르 (310mg, 0.92mmol)를 THF (50ml)와 물 (5ml)에 용해하고, 리튬 하이드록사이드 (110mg, 4.6mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 50°C에서 교반한 후, 용매를 진공 농축하고, 잔사를 EtOAc (50ml) 중에 취하여 수상을 분리한 다음 1M HCl로 pH2로 산성화하여 CHCl₃ (3x50ml)로 추출하고, 추출물을 조합하여 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 3% MeOH, 97% CHCl₃로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산으로 식별되는 무색 오일을 수득하였다 (140mg, 0.453mmol, 49%).

[0469] $[M+H]^+ = 309.93$

[0470] **D. {4-[(1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르보닐)-아미노]-메틸}-벤질}-카르바미산 tert-부틸 에스테르**

[0471] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 (130mg, 0.42mmol)을 CH₂Cl₂ (50ml)와 DMF (2.5ml)에 용해하였다. 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. 여기에 tert-부틸 4-(아미노메틸)벤질카바메이트 (119mg, 0.50mmol)를 첨가한 다음, HOBt (62mg, 0.46mmol)와 트리에틸아민 (128mg, 1.27mmol)을 첨가하였다. 그런 후, 수용성 카르보디이미드 (97mg, 0.50mmol)를 첨가하였다. 0°C - 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (400ml)으로 희석하고, 0.3M KHSO₄ (1x30ml), NaHCO₃ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세

척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 6% MeOH, 94% CHCl₃로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, 4-[(1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르보닐)-아미노)-메틸]-벤질}-카르복산 tert-부틸 에스테르로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (156mg, 0.296mmol, 70%).

[0472] [M+H]⁺ = 550.45

[0473] E. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드 하이드로클로라이드

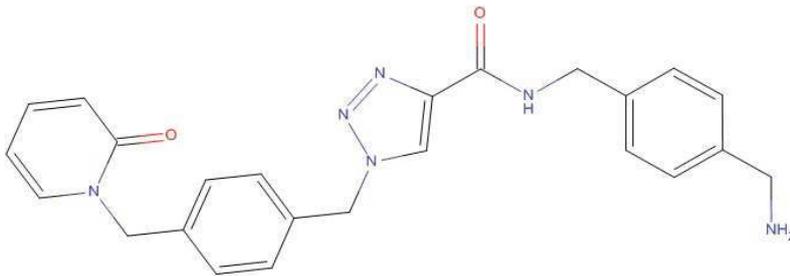
[0474] 4-[(1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르보닐)-아미노)-메틸]-벤질}-카르복산 tert-부틸 에스테르 (52mg, 0.10mmol)를 다이옥산 (25ml) 중의 4 M HCl에 용해하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 진공 제거하였다. 잔사를 아세톤을 첨가하여 슬러리화한 다음 고형물을 여과 수득하여, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드 하이드로클로라이드로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (89mg, 0.19mmol, 47%).

[0475] [M+H]⁺ = 428.32

[0476] ¹H NMR: (d6-DMSO), δ : 3.97 (2H, q, J = 5.72Hz), 4.38 (2H, dq, J = 6.06Hz), 5.08 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.23 (1H, q, J = 6.34Hz), 6.40 (1H, d, J = 5.72Hz), 7.22- 7.32 (6H, m), 7.41-7.44 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 6.62Hz), 7.91 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.39 (3H, s, br), 8.71-8.74 (1H, m).

[0477] 참조 실시예 6

[0478] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드



[0479]

[0480] A. 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온

[0481] 4-(클로로메틸)벤질알코올 (1.0g, 6.38mmol)을 아세톤 (50ml)에 용해하고, 2-하이드록시피리딘 (729mg, 7.66mmol)과 포타슘 카보네이트 (2.65g, 19.20mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 3시간 동안 50℃에서 교반한 다음 용매를 진공 제거하고, 잔사를 클로로포름 (100ml) 중에 취하여, 이 용액을 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 3% MeOH, 97% CHCl₃로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온으로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (1.10g, 5.11, 80%)

[0482] [M+H]⁺ = 238.09 (M+Na)

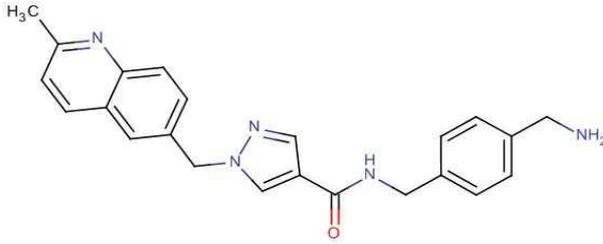
[0483] B. 1-(4-아지도메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온

[0484] 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온 (570mg, 2.65mmol)과 DBU (806mg, 5.30mmol)를 DMF (20ml)에 용해하였다. 다이페닐포스포릴 아지드 (1.09g, 3.97mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반한 다음 반응 혼합물을 EtOAc (100ml)로 희석하고, 이 용액을 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 3% MeOH, 97% CHCl₃로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, 1-(4-아지도메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온으로서 식별되는 품형 백색 고형물을 수득하였다 (430mg, 1.79mmol, 68%).

[0485] [M+H]⁺ = 360.90 (M+Na).

- [0486] **C. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 에틸 에스테르**
- [0487] 1-(4-아지도메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온 (340mg, 1.41mmol), 에틸 프로피올레이트 (139mg, 1.41mmol), (+)-소듐 L-아스코르베이트 (280mg, 1.41mmol) 및 구리 (II) 설페이트 펜타하이드레이트 (71mg, 0.28mmol)를 tert-부탄올 (20ml)과 물 (5ml)에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (100ml)으로 희석하고, 이 용액을 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트와 pet 에테르 (60-80℃)로 트리투레이션하여, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 에틸 에스테르로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (110mg, 0.33mmol, 23%).
- [0488] [M+H]⁺ = 486.18
- [0489] **D. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산**
- [0490] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 에틸 에스테르 (110mg, 0.32mmol)를 THF(50ml)과 물 (5ml)에 용해하고, 리튬 하이드록사이드 (39mg, 1.62mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 18시간 교반한 후, 용매를 진공 농축하고 잔사를 EtOAc (50ml) 중에 취하고, 수상을 분리하여 1M HCl로 pH2로 산성화한 다음 CHCl₃ (3x50ml)로 추출하고, 추출물을 조합하여 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 3% MeOH, 97% CHCl₃로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산으로서 식별되는 무색 오일을 수득하였다 (80mg, 0.26mmol, 79%).
- [0491] **E. {4-[(1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐)-아미노]-메틸}-벤질}-카르복시산 tert-부틸 에스테르**
- [0492] 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 (80mg, 0.26mmol)을 CH₂Cl₂(50ml)와 DMF(2.5ml)에 용해하였다. 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. 여기에 tert-부틸 4-(아미노메틸)벤질카바메이트 (73mg, 0.31mmol)를 첨가한 다음, HOBt (38mg, 0.28mmol)와 트리에틸아민 (78mg, 0.77mmol)을 첨가하였다. 그런 후 수용성 카르보디이미드 (59mg, 0.31mmol)를 첨가하였다. 0℃ - 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (400ml)로 희석하고, 0.3M KHSO₄ (1x30ml), NaHCO₃ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 노란색 오일을 수득하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 6% MeOH, 94% CHCl₃로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, {4-[(1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐)-아미노]-메틸}-벤질}-카르복시산 tert-부틸 에스테르로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (85mg, 0.166mmol, 62%).
- [0493] [M+H]⁺ = 550.45
- [0494] **F. 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드 하이드로클로라이드**
- [0495] {4-[(1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐)-아미노]-메틸}-벤질}-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (85mg, 0.16mmol)를 다이옥산 (25ml) 중의 4M HCl에 용해하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 진공 제거하였다. 잔사를 아세톤을 첨가하여 슬러리화하고, 고형물을 여과 수득하여, 1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드 하이드로클로라이드로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (76mg, 0.18mmol, 60%).
- [0496] [M+H]⁺ = 429.10
- [0497] ¹H NMR: (d₆-DMSO), δ : 4.00 (2H, q, J = 5.72Hz), 4.43 (2H, q, J = 6.25Hz), 5.08 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.23 (1H, q, J = 6.52Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.92Hz), 7.27- 7.48 (7H, m), 7.77 (1H, q, J = 8.82Hz), 7.91 (1H, s), 8.21 (3H, s, br), 8.64 (1H, s), 9.12 (1H, t, J = 5.83Hz).
- [0498] **참조 실시예 7**

[0499] 1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드



[0500]

[0501] **A. (4-([1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐]-아미노)-메틸)-벤질)-카르복시산 tert-부틸 에스테르**

[0502] 4-피라졸카르복시산 (400mg, 3.57mmol)을 CH₂Cl₂ (50ml)와 DMF(2.5ml)에 용해하였다. 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. 여기에 tert-부틸 4-(아미노메틸)벤질카바메이트 (1.01g, 4.28mmol)를 첨가한 다음, HOBt (530mg, 3.93mmol)와 트리에틸아민 (1.08g, 10.71mmol)을 첨가하였다. 그런 후, 수용성 카르보디이미드 (821mg, 4.28mmol)를 첨가하였다. 0℃ - 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 클로로포름 (400ml)으로 희석하고, 0.3M KHSO₄ (1x30ml), NaHCO₃ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜 노란색 오일을 수득하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 7% MeOH, 93% CHCl₃로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, (4-([1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐]-아미노)-메틸)-벤질)-카르복시산 tert-부틸 에스테르로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (1.10g, 3.33mmol, 93%).

[0503] [M+H]⁺ = 352.95 (M+Na)

[0504] **B. (2-메틸-퀴놀린-6-일)-메탄올**

[0505] 2-메틸-퀴놀린-6-카르복시산 (1.0g, 5.34mmol)을 THF (100ml)에 용해하고, 이 용액을 -20℃로 냉각시킨 후, 이 용액에 트리에틸아민 (1.62g, 16.03mmol)과 이소부틸 클로로포스포리테 (875mg, 6.41mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분간 -20℃에서 교반한 다음, 0℃에서 물 (10ml) 중의 소듐 보로하이드라이드 (1.0g, 26.71mmol) 용액에 부었다. 반응 혼합물을 0℃ - 실온에서 18시간 동안 교반하고, EtOAc (200ml)로 희석한 다음, 0.3M KHSO₄ (1x50ml), 물 (1x50ml), 브린 (1x50ml)으로 세척한 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 EtOAc/Pet 에테르 (60-80℃)로 트리투레이션하여, (2-메틸-퀴놀린-6-일)-메탄올로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (890mg, 5.14mmol, 96%).

[0506] [M+H]⁺ = 174.24

[0507] **C. 6-브로모메틸-2-메틸-퀴놀린**

[0508] (2-메틸-퀴놀린-6-일)-메탄올 (150mg, 0.87mmol)을 다이클로로메탄 (50ml)에 용해하였다. 이 용액에 포스포러스 트리브로마이드 (215mg, 2.13mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 교반한 후, CHCl₃ (100ml)로 희석하고, 여과물을 포화 NaHCO₃ (1x30ml), 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켜, 6-브로모메틸-2-메틸-퀴놀린으로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (180mg, 0.76mmol, 88%).

[0509] [M+H]⁺ = 235.96

[0510] **D. [4-([1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐]-아미노)-메틸)-벤질]-카르복시산 tert-부틸 에스테르**

[0511] 6-브로모메틸-2-메틸-퀴놀린 (180mg, 0.76mmol)을 DMF (10ml)에 용해하였다. (4-([1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐]-아미노)-메틸)-벤질)-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (302mg, 0.915mmol)와 세슘 카보네이트 (745mg, 2.29mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 18시간 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (100ml)로 희석하고, 이 용액을 물 (1x30ml), 브린 (1x30ml)으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카)에서 용리제 3% MeOH, 97% CHCl₃로 용출시켜 정제하고, 분획을 조합 및 진공 증발시켜, [4-([1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐]-아미노)-메틸)-벤질]-카르복시산 tert-부틸 에스테르로 식별되는 품

형 백색 고형물을 수득하였다 (145mg, 0.30mmol, 39%).

[0512] $[M+H]^+ = 486.18$

[0513] E. 1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드 하이드로클로라이드

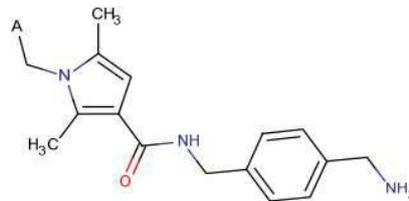
[0514] [4-({[1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐]-아미노}-메틸)-벤질]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (145mg, 0.30mmol)를 다이옥산 (25ml) 중의 4M HCl에 용해하였다. 실온에서 1시간 후, 용매를 진공 제거하였다. 잔사를 아세톤을 첨가하여 슬러리화한 후, 고형물을 여과하여, 1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드 하이드로클로라이드로 식별되는 백색 고형물을 수득하였다 (76mg, 0.18mmol, 60%).

[0515] $[M+H]^+ = 385.94$

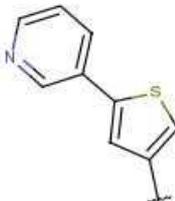
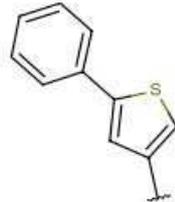
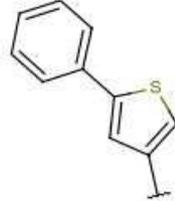
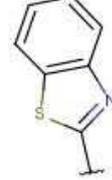
[0516] 1H NMR: (d6-DMSO), δ : 2.97 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 5.53Hz), 4.40 (2H, d, J = 6.00Hz), 5.66 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.02Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.30Hz), 7.94-7.99 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.37-8.43 (5H, m), 8.82 (1H, t, J = 6.09Hz), 9.00 (1H, d, J = 8.60Hz).

[0517] 하기 표들에 나타낸 화합물들은 실시예 1-4 및 참조 실시예 5-7에 기술된 바와 같이 합성하였다.

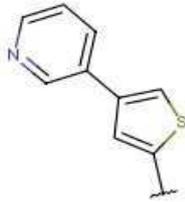
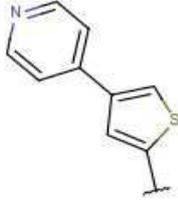
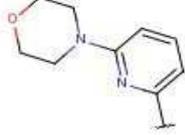
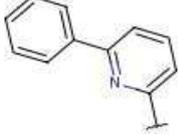
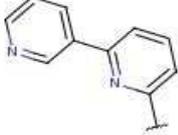
표 1



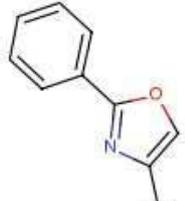
[0518]

실시예 번호	A	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
8		430.6	431.29
9		429.6	430.1
10		429.6	430.16
11		414.5	437.2 (M+Na)
12		404.5	405.19

[0519]

실시예 번호	A	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
13		430.6	431.17
14		430.6	431.36
15		433.5	434.24
16		424.5	425.35
17		425.5	426.23

[0520]

실시예 번호	A	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
18		414.5	415.24
19		428.5	429.42

[0521]

표 2



[0522]

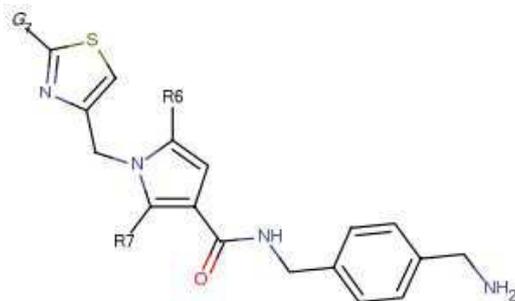
실시예 번호	G6	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
20	H	353.5	353.87
21		430.6	431.16

[0523]

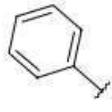
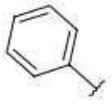
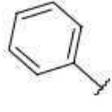
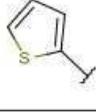
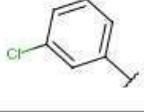
22		429.6	430.15
23		450.6	451.16

[0524]

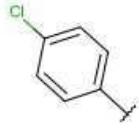
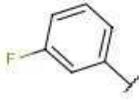
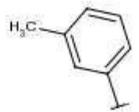
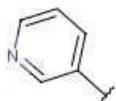
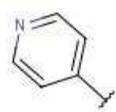
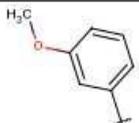
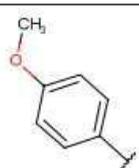
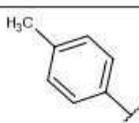
표 3



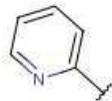
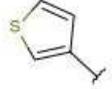
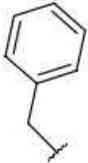
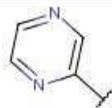
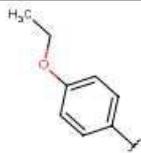
[0525]

실시예 번호	G7	R6	R7	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
24			CH ₃	492.6	493.19
25		CH ₃	H	416.5	416.83
26		CH ₃	CH ₃	436.6	437.14
27		CH ₃	CH ₃	465.0	465.13

[0526]

실시예 번호	G7	R6	R7	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
28		CH ₃	CH ₃	465.0	465.14
29		CH ₃	CH ₃	448.6	449.16
30		CH ₃	CH ₃	444.6	445.32
31		CH ₃	CH ₃	431.6	454.18 (M+Na)
32		CH ₃	CH ₃	431.6	432.38
33		CH ₃	CH ₃	460.6	461.36
34		CH ₃	CH ₃	460.6	461.37
35		CH ₃	CH ₃	444.6	445.37

[0527]

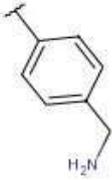
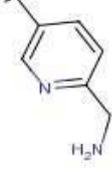
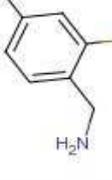
실시예 번호	G7	R6	R7	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
36		CH ₃	CH ₃	431.6	432.39
37		CH ₃	CH ₃	436.6	437.32
38		CH ₃	CH ₃	444.6	445.36
39		CH ₃	CH ₃	420.5	421.19
40		CH ₃	CH ₃	432.5	433.21
41		CH ₃	CH ₃	474.6	475.26

[0528]

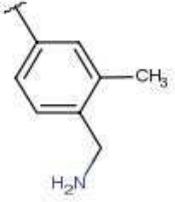
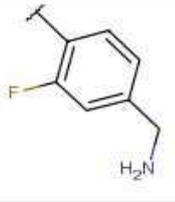
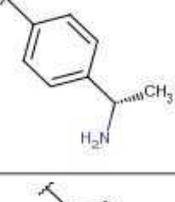
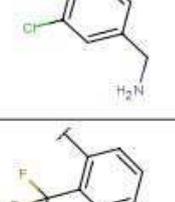
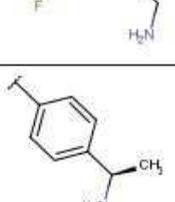
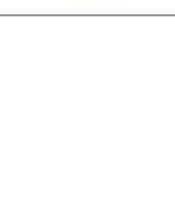
표 4



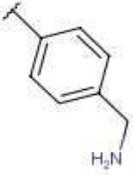
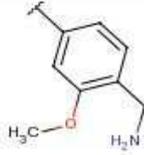
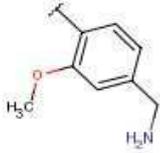
[0529]

실시예 번호	B	R8	R9	G8	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
42		(R)-CH ₃	H	H	444.6	445.15
43		H	H	H	431.6	432.22
44		H	H	F	449.5	450.18
45		H	H	H	448.6	449.14

[0530]

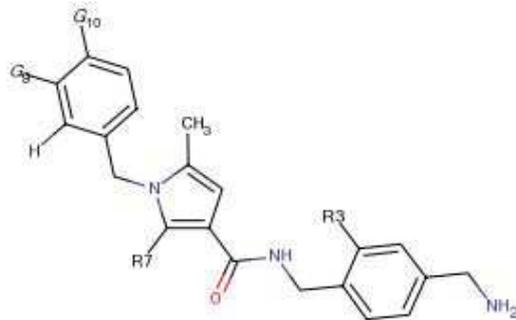
실시예 번호	B	R8	R9	G8	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
46		H	H	H	444.6	445.18
47		H	H	H	448.6	449.07
48		H	H	H	444.593	467.15 (M+Na)
49		H	H	H	465.01	465.00
50		H	H	H	498.564	499.04
51		H	H	H	444.593	467.03 (M+Na)

[0531]

실시예 번호	B	R8	R9	G8	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
52		-CH ₂ -CH ₂ - (스피로-사이클로- 프로필을 형성함)		H	456.604	
53		H	H	H	460.592	483.21 (M+Na)
54		H	H	H	460.592	483.29 (M+Na)

[0532]

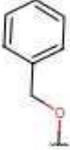
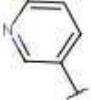
표 5



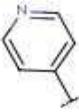
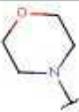
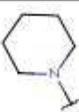
[0533]

실시예 번호	G9	G10	R3	R7	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
55	H	H	H	H	347.5	348.24
56	H	H	Cl	H	381.9	382.15
57	H	H	H		409.5	410.24

[0534]

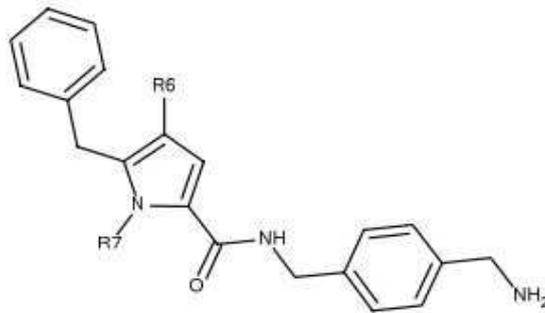
실시예 번호	G9	G10	R3	R7	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
58	CH ₃ CH ₂ O	H	H	CH ₃	391.5	392.21
59	H	CH ₃ CH ₂ O	H	CH ₃	391.5	392.21
60	H		H	CH ₃	453.6	454.2
61	H	CH ₃ O	H	CH ₃	377.5	378.71
62	H ₂ NCO	H	H	CH ₃	390.5	391.15
63	H	H ₂ NCO	H	CH ₃	390.5	391.13
64	NC	H	H	CH ₃	372.5	373.14
65	H	NC	H	CH ₃	372.5	373.13
66	H ₂ NCH ₂	H	H	CH ₃	376.5	377.18
67	H	H ₂ NCH ₂	H	CH ₃	376.5	377.19
68	H	H ₃ CCONHCH ₂	H	CH ₃	418.5	419.16
69		H	H	CH ₃	423.5	424.28
70	H		H	CH ₃	423.5	424.33
71		H	H	CH ₃	424.5	425.41

[0535]

실시예 번호	G9	G10	R3	R7	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
72		H	H	CH ₃	424.5	425.36
73		H	H	CH ₃	432.6	433.24
74		H	H	CH ₃	430.6	431.28

[0536]

표 6

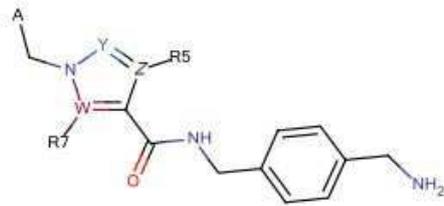


[0537]

실시예 번호	R7	R6	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
75	CH ₃	CH ₃	347.5	348.2
76	H	CH ₃	333.4	334.17
77	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	361.5	362.19
78	CH ₂ CH ₂	CH ₃	375.5	376.21

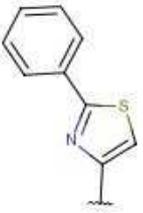
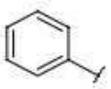
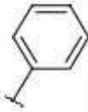
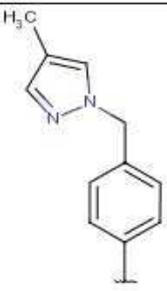
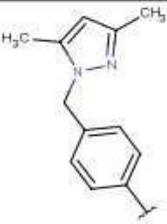
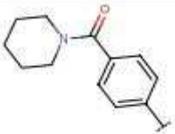
[0538]

표 7

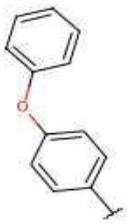


실시예 번호	A	R7	R5	W	Z	Y	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
79		H	H	C	C	N	405.5	
80		CH ₃	H	C	C	N	417.5	418.16
81		H	CH ₃	C	C	N	417.5	418.14
82		CF ₃	H	C	C	N	471.5	494.06 (M+Na)

[0539]

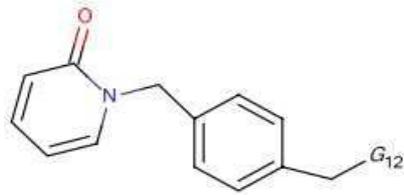
실시예 번호	A	R7	R5	W	Z	Y	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
83		H	CF ₃	C	C	N	471.5	494.04 (M+Na)
84		H		C	C	N	396.5	397.21
85		H	H	C	C	N	414.5	437.32 (M+Na)
86		H	H	C	C	N	428.5	429.31
87		H	H	C	C	N	431.53	432.24

[0540]

실시예 번호	A	R7	R5	W	Z	Y	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
88		생략	생략	N	N	CH	413.48	455.06 (M+MeCN)

[0541]

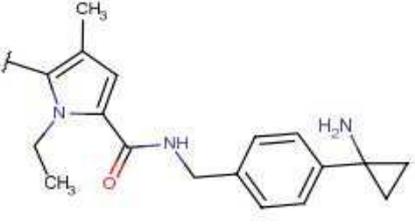
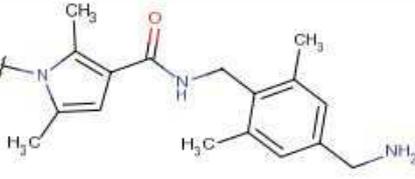
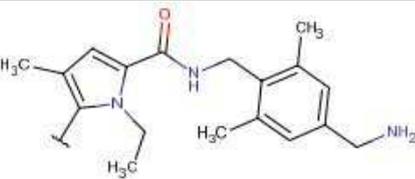
표 8



[0542]

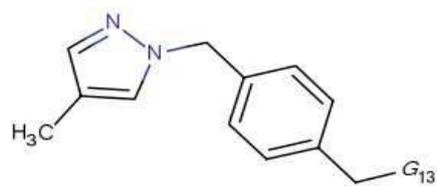
실시예 번호	G12	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
89		453.5	454.3
90		454.6	455.3

[0543]

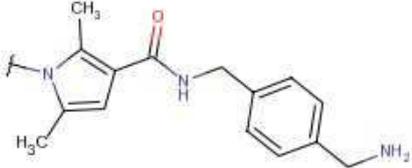
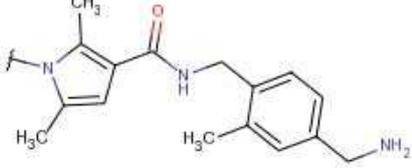
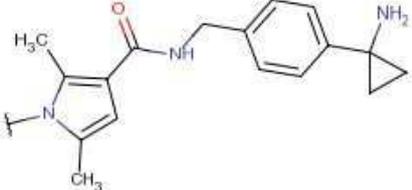
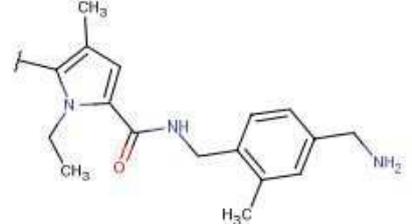
실시예 번호	G12	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
91		468.6	469.3
92		482.6	483.2
93		494.6	495.2
94		482.6	483.3
95		496.6	497.4

[0544]

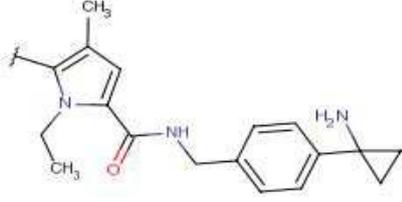
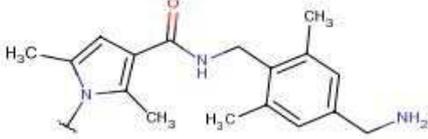
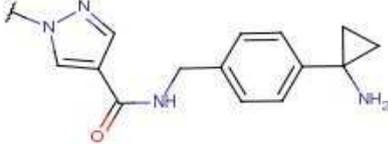
표 9



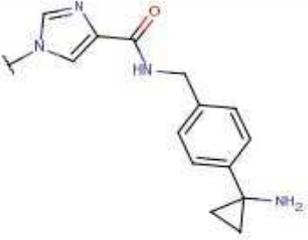
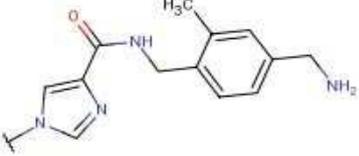
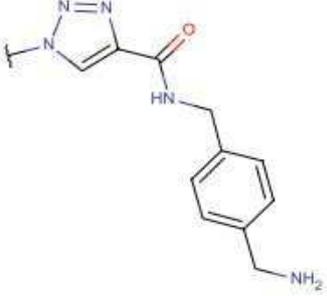
[0545]

실시예 번호	G13	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
96		441.6	442.3
97		455.6	456.3
98		467.6	468.3
99		469.6	470.2

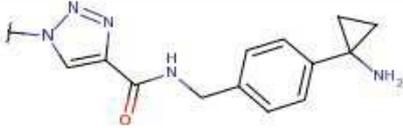
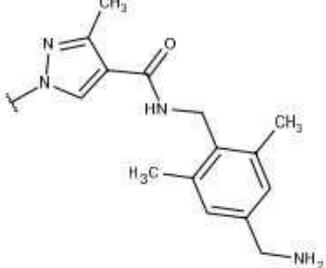
[0546]

100		481.6	482.3
101		469.6	470.3
102		483.7	484.3
103		440.54	441.2
104		414.50	415.3

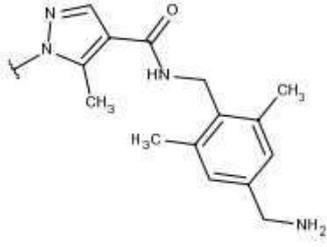
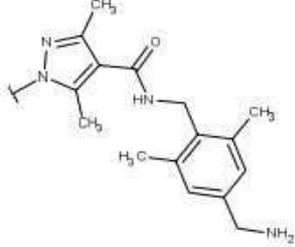
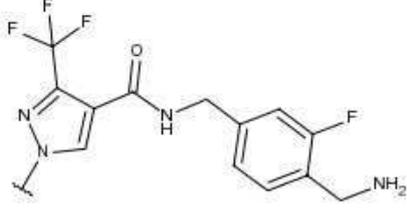
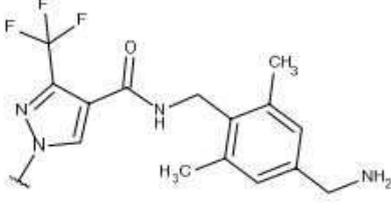
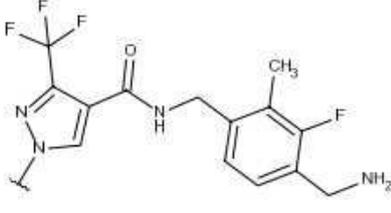
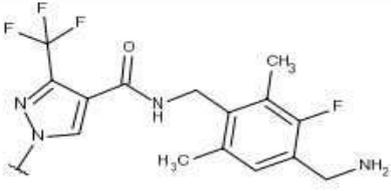
[0547]

105		440.54	441.3
106		428.53	429.3
107		428.53	429.3
108		415.49	416.3
109		429.52	430.3

[0548]

110		441.53	442.2
111		442.56	443.3
112		442.56	443.3
113		443.54	444.3
114		456.58	457.05

[0549]

115		456.58	457.05
116		470.61	471.07
117		500.49	500.96
118		510.55	511.00
119		514.52	514.98
120		528.54	528.90

[0550]

[0551]

표 10

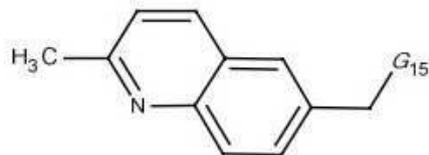


[0552]

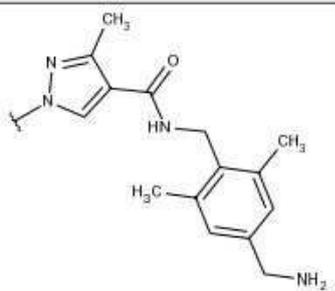
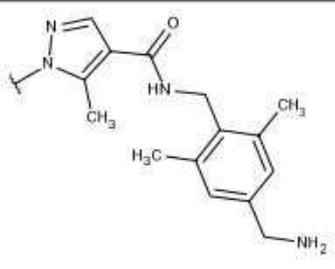
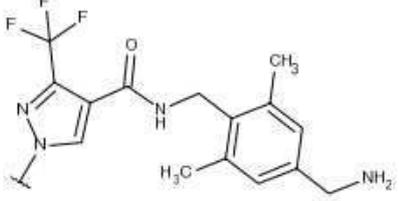
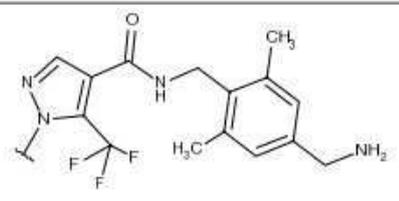
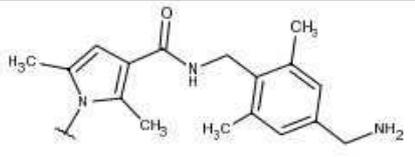
실시예 번호	G14	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
121		455.6	456.2
122		468.6	469.2
123		444.6	445

[0553]

표 11



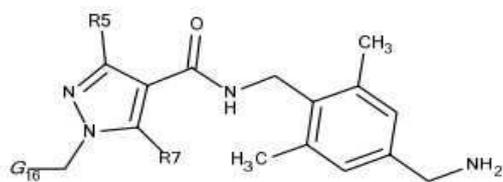
[0554]

실시예 번호	G15	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
124		427.55	428.00
125		427.55	428.01
126		481.53	481.88
127		481.53	481.89
128		440.58	441.07

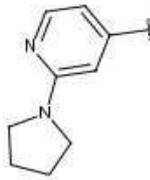
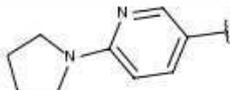
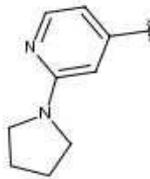
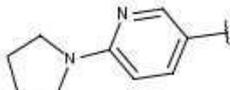
[0555]

[0556]

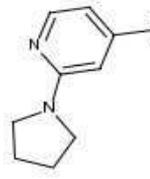
표 12



[0557]

실시예 번호	G16	R5	R7	유리 염기 MW	[M+H] ⁺
129		CF ₃	H	486.54	487.03
130		CF ₃	H	486.54	
131		H	CH ₃	432.57	432.99
132		CH ₃	H	432.57	

[0558]

133		CH ₃	H	432.57	432.99
-----	---	-----------------	---	--------	--------

[0559]

표 13

[0560]

실시예 번호	명칭
8	2,5-다이메틸-1-(5-피리딘-3-일-티오펜-3-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
9	2,5-다이메틸-1-(4-페닐-티오펜-2-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
10	2,5-다이메틸-1-(5-페닐-티오펜-3-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
11	2,5-다이메틸-1-(3-페닐-이속사졸-5-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
12	1-벤조티아졸-2-일메틸-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
13	2,5-다이메틸-1-(4-피리딘-3-일-티오펜-2-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
14	2,5-다이메틸-1-(4-피리딘-4-일-티오펜-2-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
15	2,5-다이메틸-1-(6-모르폴린-4-일-피리딘-2-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
16	2,5-다이메틸-1-(6-페닐-피리딘-2-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
17	1-[2,3']비피리딘-6-일메틸-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
18	2,5-메틸-1-(2-페닐-옥사졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
19	2,5-다이메틸-1-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
20	2,5-다이메틸-1-티오펜-2-일메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
21	2,5-다이메틸-1-(5-피리딘-4-일-티오펜-2-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
22	2,5-다이메틸-1-(5-페닐-티오펜-2-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
23	2,5-다이메틸-1-[5-(2-메틸-티아졸-4-일)-티오펜-2-일메틸]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
24	5-메틸-2-페닐-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
25	2-메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드

26	2,5-다이메틸-1-[2-(2-티에닐)-티아졸-4-일메틸]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
27	2,5-다이메틸-1-[2-(3-클로로페닐)-티아졸-4-일메틸]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
28	2,5-다이메틸-1-[2-(4-클로로페닐)-티아졸-4-일메틸]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
29	1-[2-(3-플루오로-페닐)-티아졸-4-일메틸]-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
30	2,5-다이메틸-1-(2-m-톨릴-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
31	2,5-다이메틸-1-(2-피리딘-3-일-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
32	2,5-다이메틸-1-(2-피리딘-4-일-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
33	2,5-다이메틸-1-(3-메톡시페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
34	2,5-다이메틸-1-(4-메톡시페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
35	2,5-다이메틸-1-(2-p-톨릴-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
36	2,5-다이메틸-1-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
37	2,5-다이메틸-1-(2-티오펜-3-일-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
38	1-(2-벤질-티아졸-4-일메틸)-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
39	2,5-다이메틸-1-(2-푸란-3-일-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
40	2,5-다이메틸-1-(2-피라진-2-일-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
41	1-[2-(4-에톡시-페닐)-티아졸-4-일메틸]-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
42	2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 [(R)-1-(4-아미노메틸-페닐)-에틸]-아미드
43	2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 (6-아미노메틸-피리딘-3-일메틸)-아미드
44	1-[2-(3-플루오로-페닐)-티아졸-4-일메틸]-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 (6-아미노메틸-피리딘-3-일메틸)-아미드
45	2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-3-플루오로-벤질아미드
46	2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-3-메틸-벤질아미드
47	2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-플루오로-벤질아미드
48	2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-((R)-1-아미노-에틸)-벤질아미드
49	2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-클로로-벤질아미드
50	2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-트리플루오로메틸-벤질아미드
51	2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산-4-((S)-1-아미노-에틸)-벤질아미드
52	2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 [1-(4-아미노메틸-페닐)-사이클로프로필]-아미드
53	2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-3-메톡시-벤질아미드
54	2,5-다이메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메톡시-벤질아미드
55	1-벤질-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
56	1-벤질-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-클로로-벤질아미드
57	1-벤질-5-메틸-2-페닐-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
58	1-(3-에톡시-벤질)-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
59	1-(4-에톡시-벤질)-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
60	1-(4-벤질옥시-벤질)-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
61	1-(4-메톡시-벤질)-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
62	1-(3-카바모일-벤질)-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
63	1-(4-카바모일-벤질)-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
64	1-(3-시아노-벤질)-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
65	1-(4-시아노-벤질)-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
66	1-(3-아미노메틸-벤질)-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
67	1-(4-아미노메틸-벤질)-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
68	1-[4-(아세틸아미노-메틸)-벤질]-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
69	1-바이페닐-3-일메틸-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
70	1-바이페닐-4-일메틸-2,5-다이메틸-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
71	2,5-다이메틸-1-(3-피리딘-3-일-벤질)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
72	2,5-다이메틸-1-(3-피리딘-4-일-벤질)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
73	2,5-다이메틸-1-(3-모르폴린-4-일-벤질)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
74	2,5-다이메틸-1-(3-피페리딘-1-일-벤질)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
75	5-벤질-1,4-다이메틸-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
76	5-벤질-4-메틸-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
77	5-벤질-1-에틸-4-메틸-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
78	5-벤질-4-메틸-1-프로필-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
79	1-(4-이소프로필카바모일-벤질)-1H-피롤-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드

80	5-메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
81	3-메틸-1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
82	1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
83	1-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
84	1-벤질-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
85	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
86	1-[4-(3,5-다이메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
87	1-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
88	1-(4-페녹시-벤질)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
89	1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤질아미드
90	2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
91	2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드
92	1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드
93	1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤질아미드
94	2,5-다이메틸-1-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
95	1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
96	2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
97	2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드
98	2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤질아미드
99	1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드
100	1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤질아미드
101	2,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
102	1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
103	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤질아미드
104	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
105	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤질아미드
106	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드
107	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드
108	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
109	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2-메틸-벤질아미드
110	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 4-(1-아미노-사이클로프로필)-벤질아미드
111	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
112	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-이미다졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
113	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
114	3-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
115	5-메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
116	3,5-다이메틸-1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
117	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-3-플루오로-벤질아미드
118	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
119	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-3-플루오로-2-메틸-벤질아미드

120	1-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-3-플루오로-2,6-다이메틸-벤질아미드
121	1-에틸-4-메틸-5-[4-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
122	1-에틸-4-메틸-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일메틸)-벤질]-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
123	1-에틸-4-메틸-5-(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-1H-피롤-2-카르복시산 4-아미노메틸-벤질아미드
124	3-메틸-1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
125	5-메틸-1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
126	1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
127	1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
128	2,5-다이메틸-1-(2-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-1H-피롤-3-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
129	1-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
130	1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
131	5-메틸-1-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
132	3-메틸-1-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드
133	3-메틸-1-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-4-카르복시산 4-아미노메틸-2,6-다이메틸-벤질아미드

[0561] 표 14

[0562] 실시예의 NMR 데이터

표 14

[0563]

실시예 번호	용매	화학적 이동 (ppm)
8	d6-DMSO	2.16(3H, s), 2.46(3H, s), 3.20-3.38 (2H, s, br), 3.66(2H, s), 4.32(2H, d, J=6.0Hz), 5.03(2H, s), 6.30(1H, s), 7.00(1H, d, J= 0.8Hz), 7.15-7.25(4H, m), 7.38(1H, d, J= 1.3Hz), 7.40-7.43(1H, m), 7.98-8.01(1H, m), 8.04(1H, t, J= 6.1Hz), 8.49(1H, dd, J= 4.8, 1.5Hz), 8.84(1H, d, J= 2.4Hz).
9	CD ₃ OD	2.24 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.77 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.23 (1H, d, J= 0.7 Hz), 7.13 (1H, d, J= 1.2 Hz), 7.24-7.37 (7H, m), 7.48 (1H, d, J= 1.5 Hz), 7.57 (2H, d, J= 1.2 Hz).
10	CD ₃ OD	2.19 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.24 (1H, d, J= 0.7 Hz), 6.70 (1H, d, J= 0.9 Hz), 7.11 (1H, d, J= 1.2 Hz), 7.25-7.37 (7H, m), 7.56 (2H, d, J= 7.5 Hz).
11	CD ₃ OD	2.28 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.50 (2H, d, J= 4.9 Hz), 5.29 (2H, s), 6.24 (1H, d, J= 0.6 Hz), 6.57 (1H, s), 7.39 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J= 8.9 Hz), 7.44-7.50 (3H, m), 7.77-7.80 (2H, m).
12	CD ₃ OD	2.23 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.29 (1H, d, J= 0.7 Hz), 7.29 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.41 (1H, ddd, J= 8.0, 8.0, 1.0 Hz), 7.51 (1H, ddd, J= 8.2, 8.2, 1.0 Hz), 7.92 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.96 (1H, d, J= 8.2 Hz).
13	d6-DMSO	2.48-2.50 (6H, m) 3.89 (2H, s) 4.34 (2H, d, J = 8.0 Hz) 5.26 (2H, d, J = 8.0 Hz) 6.29 (1H, s) 7.17-7.43 (8H, m) 7.91 (1H, d, J = 4.0 Hz) 8.48 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz) 8.90 (1H, s)
14	CD ₃ OD	2.16 (3H, s) 2.43 (3H, s) 3.72 (2H, s) 4.36 (2H, s) 5.21 (2H, s) 6.19 (1H, s) 7.16-7.33 (5H, m) 7.48-7.59 (2H, m) 7.76-7.79 (1H, m) 8.39-8.44 (2H, m)
15	d6-DMSO	2.12 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.62-2.85 (2H, s, br), 3.21-3.37 (2H, br), 3.41 (4H, t, J=5.0Hz), 3.65-3.69 (4H, m), 4.32 (2H, d, J=6.0Hz), 4.93 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=7.3Hz), 6.29 (1H, d, J=0.6Hz), 6.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.20 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25 (2H, d, J=8.0Hz), 7.48 (1H, dd, J=7.5, 8.5Hz), 8.02 (1H, t, J=6.0Hz)
16	d6-DMSO	2.17 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.28-3.48 (2H, s, br), 3.73 (2H, s), 4.33 (2H, d, J=6.0Hz), 5.21 (2H, d), 6.34 (1H, d, J=0.5Hz), 6.67-6.72 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.1Hz), 7.27 (2H, d, J=9.2Hz), 7.41-7.52 (3H, m), 7.82-7.89 (2H, m), 8.06-8.08 (2H, m), 8.14 (1H, t, J=6.0Hz)

17	d6-DMSO	2.17 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.28-3.45 (2H, s, br), 3.68 (2H, s), 4.33 (2H, d, J=6.1Hz), 5.24 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=0.6Hz), 6.79 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.1Hz), 7.25 (2H, d, J=8.1Hz), 7.51-7.54 (1H, m), 7.89 (1H, t, J=7.7Hz), 7.97 (1H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, t, J=6.1Hz), 8.39 (1H, dt, J=1.9, 7.9Hz), 8.64 (1H, dd, J=1.6, 5.0Hz), 9.23-9.26 (1H, m)
18	CD ₃ OD	2.26 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.91 (2H, s), 6.20 (1H, s), 7.24-7.30 (4H, m), 7.42-7.45 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.93-7.97 (2H, m).
19	d6-DMSO	2.25 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.97 (2H, dt, J = 11.4, 5.6 Hz), 4.33 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.94 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.48-7.51 (3H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 8.11 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.20-8.45 (2H, s, br)
20	CD ₃ OD	7.52-7.42 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J= 5.0, 1.0Hz), 7.00 (1H, dd, J= 5.0, 3.0Hz), 6.85 (1H, dd, J= 3.0, 1.0Hz), 6.27 (1H, s), 5.31 (2H, d, J= 0.6 Hz), 4.57 (2H, s), 4.14 (2H, s), 2.55 (3H, s), 2.28 (3H, s).
21	CD ₃ OD	2.22 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.46 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.24 (1H, d, J= 0.7 Hz), 6.80 (1H, d, J= 3.7 Hz), 7.24-7.31 (5H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.92 (1H, dd, J= 8.0, 1.6 Hz), 8.38 (1H, dd, J= 5.0, 1.5 Hz), 8.68 (1H, dd, J= 1.6, 0.7 Hz).
22	CD ₃ OD	2.23 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.22 (1H, s), 6.73 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.18 (1H, d, J= 3.8 Hz), 7.21-7.36 (7H, m), 7.57 (2H, d, J= 7.3 Hz).
23	CD ₃ OD	2.23 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.23 (1H, d, J= 0.8 Hz), 6.75 (1H, d, J= 3.8 Hz), 7.27 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.33 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.36 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.40 (1H, s).
24	CD ₃ OD	2.28 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.32 (2H, s), 5.03 (2H, d, J = 0.7 Hz), 6.41 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.69 (1H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32-7.36 (5H, m), 7.41-7.43 (3H, m), 7.84-7.86 (2H, m).
25	d6-DMSO	2.53(3H,s), 3.28(2H,br s), 3.66(2H,s), 4.33(2H,d,J= 6.1Hz), 5.21(2H,s), 6.53(1H,d,J= 3.1Hz), 6.79(1H,d,J= 3.1Hz), 7.15-7.24(4H,m), 7.30(1H,s), 7.47-7.51(3H,m), 7.88-7.93(2H,m), 8.13(1H,t,J= 6.1Hz).
26	CD ₃ OD	2.25 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.50 (2H, s), 5.16 (2H, d, J= 0.7 Hz), 6.24 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.11 (1H, d, J= 5.0, 3.6 Hz), 7.38 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.41 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.55 (1H, dd, J= 5.0, 1.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J= 3.5, 1.0 Hz).
27	CD ₃ OD	2.27 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.50 (2H, s), 5.22 (2H, d, J= 0.7 Hz), 6.24 (1H, d, J= 0.7 Hz), 6.84 (1H, s), 7.38 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.41 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.45-7.47 (2H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J= 2.2, 1.4 Hz).
28	CD ₃ OD	2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.23 (1H, d, J= 0.7 Hz), 6.88 (1H, s), 7.28 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.91 (2H, d, J= 8.6 Hz).
29	d6-DMSO	2.24(3H,s), 2.53(3H,s), 3.10-3.43 (2H, s, br), 3.66(2H,s), 4.31(2H,d,J= 6.0Hz), 5.16(2H,s), 6.28(1H,s), 7.15-7.24(4H,m), 7.30(1H,s), 7.33-7.35(1H,m), 7.52-7.57(1H,m), 7.66-7.69(1H,m), 7.73-7.75(1H,m), 8.02(1H,t,J= 6.1Hz).
30	d6-DMSO	2.24(3H,s), 2.37(3H,s), 2.54(3H,s), 2.80-3.38 (2H, br s), 3.66(2H,s), 4.32(2H,d,J= 6.0Hz), 5.15(2H,s), 6.29(1H,s), 7.15-7.24(5H,m), 7.29(1H,d,J= 7.6Hz), 7.37(1H,t,J= 7.6Hz), 7.69(2H,d,J= 9.2Hz), 8.03(1H,t,J= 6.1Hz).
31	d6-DMSO	2.26 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.80 (2H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.19 (2H, s), 5.20-5.55 (2H, s, br), 6.29 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, s), 7.54 (1H, ddd, J = 8.0, 4.9, 0.6 Hz), 8.08 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.26 (1H, dt, J = 8.2, 1.8 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 9.09 (1H, d, J = 1.8 Hz).
32	CD ₃ OD	2.25 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.77 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.24 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.26-7.32 (4H, m), 7.87 (2H, dd, J = 4.8, 1.4 Hz), 8.60 (2H, dd, J = 4.7, 1.5 Hz).
33	CD ₃ OD	2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.20-3.45 (2H, br s), 3.66 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.05-7.08 (1H, m), 7.18-7.25 (5H, m), 7.38-7.48 (3H, m), 8.04 (1H, t, J = 6.1 Hz).
34	d6-DMSO	2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.20-3.40 (2H, br s), 3.71 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.13 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.05 (2H, dt, J = 8.9, 2.9 Hz), 7.14 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (2H, dt, J = 8.9, 2.9 Hz), 8.04 (1H, t, J = 6.1 Hz).
35	d6-DMSO	2.08(2H,br s), 2.24(3H,s), 2.34(3H,s), 2.54(3H,s), 3.65(2H,s), 4.31(2H,d,J= 6.1Hz), 5.14(2H,s), 6.28(1H,s), 7.17-7.24(5H,m), 7.30(2H,d,J= 8.1Hz), 7.78(2H,d,J= 8.1Hz), 8.02(1H,t,J= 6.0Hz).

36	CD ₃ OD	2.24 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.95 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.86 (1H, dt, J = 7.8, 6.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.51-8.53 (1H, m).
37	CD ₃ OD	2.26 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.52 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.54-7.59 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 2.8, 1.4 Hz).
38	d6-DMSO	2.18 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.22-3.36 (2H, br s), 3.68 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.31 (2H, d, J=6.1Hz), 5.10 (2H, s), 6.25 (1H, d, J=0.6Hz), 6.98 (1H, s), 7.18-7.28 (5H, m), 7.31-7.35 (4H, m), 8.02 (1H, t, J=6.1Hz)
39	d6-DMSO	2.22 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.72-5.10 (2H, br s), 5.12 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J = 1.1, 0.9 Hz), 7.05 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.8, 1.6 Hz), 8.07 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.36 (1H, dd, J = 1.2, 1.0 Hz).
40	d6-DMSO	2.26 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.22 (2H, s), 6.32 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.46-7.70 (2H, br s), 8.17 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.74 (1H, dd, J = 14.3, 1.5 Hz), 9.24(1H, d, J = 1.4 Hz).
41	d6-DMSO	1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.26-3.46 (2H, br), 3.69 (2H, s), 4.08 (2H, q, J=7.0Hz), 4.32 (2H, d, J=6.0Hz), 5.12 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.02 (2H, d, J=8.8Hz), 7.15 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=7.9Hz), 7.24 (2H, d, J=7.9Hz), 7.82 (2H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, t, J=6.0Hz)
42	d6-DMSO	1.38 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, t, J = 2.0 Hz), 2.67 (1H, t, J = 1.7 Hz), 3.28 (2H, d, J = 10.5 Hz), 3.37 (1H, s), 3.65 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.22 - 7.28 (5H, m), 7.49 (2H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.90 (1H, d, J = 3.0 Hz)
43	d6-DMSO	2.25(3H,s), 2.53(3H,s), 3.32(2H, s, br), 3.82(2H,s), 4.33(2H,d,J= 6.0Hz), 5.15(2H,s), 6.26(1H,s), 7.25(1H,s), 7.35(1H,d,J= 8.0Hz), 7.47-7.52(3H,m), 7.63(1H,dd,J= 8.0,2.1Hz), 7.88-7.92(2H,m), 8.12 (1H,t,J= 6.1Hz), 8.41(1H,s).
44	d6-DMSO	2.10(2H,br s), 2.24(3H,s), 2.53(3H,s), 3.74(2H,s), 4.37(2H,d,J= 6.4Hz), 5.16(2H,s), 6.26(1H,s), 7.30(1H,s), 7.34(2H,d,J= 7.7Hz), 7.52-7.57(1H,m), 7.62(1H,dd,J= 8.0,2.2Hz), 7.65-7.75(2H,m), 8.10(1H,t,J= 6.0Hz), 8.38(1H,d,J= 1.8Hz).
45	CD ₃ OD	2.23(3H, s), 2.54(3H, s), 3.81(2H, s), 4.46(2H, s), 5.17(2H, s), 6.25(1H, d, J=0.8 Hz), 6.79(1H, s), 7.06(1H, dd, J= 11.1, 1.2 Hz), 7.12(1H, dd, J= 7.9, 1.3 Hz), 7.32(1H, t, J=7.8 Hz), 7.42-7.45(3H, m), 7.89-7.91(2H, m).
46	d6-DMSO	2.27(3H,s), 2.31(3H,s), 2.55(3H,s), 3.99(2H,q,J= 5.7Hz), 4.31(2H,d,J= 6.0Hz), 5.16(2H,s), 6.28(1H,s), 7.14-7.15(2H,m), 7.26-7.29(2H,m), 7.49-7.53(3H,m), 7.89-7.91(2H,m), 8.03(2H, s, s, br), 8.09(1H,t,J= 6.0Hz).
47	d6-DMSO	2.27(3H,s), 2.54(3H,s) 3.33(2H,S), 3.89(2H,s), 4.37(2H,d,J= 5.9Hz), 5.17(2H,s), 6.31(1H,s), 7.17(1H,d,J= 7.9Hz), 7.23-7.32(3H,m), 7.49-7.52(3H,s), 7.88-7.91(2H,m), 8.09(1H,t,J= 5.6Hz).
48	d6-DMSO	1.46 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.27 (3H, s, br), 2.32-2.33 (2H, m), 2.66-2.68 (1H, m), 4.35 (3H, d, J = 6.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (3H, dd, J = 5.2 Hz, 1.9 Hz), 7.89 - 7.91 (2H, . m), 8.12 (3H, s, s, br)
49	d6-DMSO	2.28(3H,s), 2.55(3H,s), 2.77(2H,br s), 3.69(2H,s), 4.38(2H,d,J= 6.0Hz), 5.18(2H,s), 6.34(1H,d,J= 0.6Hz), 7.21(2H,s), 7.30(1H,s), 7.41(1H,s), 7.49-7.55(3H,m),7.90-7.92(2H,m), 8.07(1H,t,J= 6.0Hz).
50	d6-DMSO	2.29(3H,s), 2.56(3H,s), 3.07(2H,br s), 3.78(2H,s), 4.51(2H,d,J= 5.6Hz), 5.18(2H,s), 6.35(1H,s), 7.32(1H,s), 7.39(1H,d,J= 8.0Hz), 7.49-7.55(4H,m), 7.69(1H,s), 7.90-7.92(2H,m), 8.13(1H,t,J= 5.8Hz).
51	d6-DMSO	1.46 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.27 (3H, br.s), 2.32-2.33 (1H, m), 2.59-2.60 (1H, m), 2.66-2.68 (1H, m), 4.35 (3H, d, J = 6.1 Hz), 5.17 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (3H, dd, J = 5.1 Hz, 1.9 Hz), 7.89 - 7.92 (2H, . m), 8.12 (3H, s, br)
52	d6-DMSO	0.85 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.66-1.81 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.28 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.65 (2H, s), 4.79 (1H, q, J = 8.8 Hz), 5.14 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.21 - 7.27 (5H, m), 7.48 (2H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz) (3H, s, obscured by DMSO)
53	d6-DMSO	2.26 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.75 - 3.80 (2H, s, brs), 3.78 (3H, s), 4.33 - 4.35 (2H, d, J = 6.0Hz), 5.16 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.83 - 6.85 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.95 (1H, s), 7.22 - 7.24 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.28 (1H, s), 7.48 - 7.52 (3H, m), 7.89 - 7.91 (2H, m), 8.06 - 8.09 (1H, t, J = 6.0Hz)

54	d6-DMSO	2.27 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.68 (2H, s, br), 3.81 (3H, s), 4.29 - 4.30 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.17 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.80 - 6.82 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.96 (1H, s), 7.04 - 7.06 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.27 (1H, s), 7.48 - 7.52 (3H, m), 7.78 - 7.85 (1H, m), 7.89 - 7.92 (2H, m)
55	CD ₃ OD	2.18 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.57 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.96 (2H, d, J=7.5Hz), 7.29-7.31 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.44-7.50 (4H, m).
56	CD ₃ OD	2.20 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.65 (2H, d, J=5.5Hz), 5.19 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=0.6Hz), 6.97 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.28-7.42 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=1.6Hz).
57	CD ₃ OD	2.20 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.22 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.30 (1H, d, J=0.7Hz), 6.70 (2H, d, J= 7.1Hz), 7.00 (2H, d, J= 8.0Hz), 7.04-7.26 (10H, m).
58	d6-DMSO	1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.46-3.89 (2H, br s), 3.74 (2H, s), 3.95 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.34 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.04 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.80 (1H, dd, J=8.1, 2.3 Hz), 7.17-7.29 (5H, m), 8.12 (1H, t, J=6.1 Hz).
59	d6-DMSO	1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.07 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.74-4.10 (2H, br s), 3.96 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.33 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.99 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.87 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.10 (1H, t, J=6.1 Hz).
60	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 3.37 (2H, s), 3.98 (2H, q, J=5.6Hz), 4.35 (2H, d, J=6.1Hz), 5.00 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.35 (4H, m), 7.37-7.45 (6H, m), 8.14 (1H, t, J=6.1Hz), 8.27-8.38 (2H, s, br)
61	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=5.7Hz), 4.35 (2H, d, J=6.1Hz), 5.00 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 6.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz), 8.14 (1H, t, J=6.1Hz), 8.23-8.35 (2H, s, br)
62	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.98 (2H, d, J=5.8Hz), 4.36 (2H, d, J=6.0Hz), 5.13 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.2Hz), 7.35-7.42 (5H, m), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=7.8Hz), 7.97 (1H, s), 8.19 (1H, t, J=6.0Hz), 8.20-8.29 (2H, s, br)
63	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=5.8Hz), 4.24 (2H, d, J=6.0Hz), 5.14 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.3Hz), 7.32 (3H, d, J=8.1Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz), 7.81 (2H, d, J=8.3Hz), 7.92 (1H, s), 8.17 (1H, t, J=6.0Hz), 8.19-8.27 (2H, s, br)
64	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=5.6Hz), 4.36 (2H, d, J=6.0Hz), 5.17 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=7.3Hz), 7.31 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.0Hz), 7.39 (2H, d, J=8.0Hz), 7.56 (1H, t, J=7.8Hz), 7.74 (1H, d, J=7.7Hz), 8.15-8.28 (3H, m)
65	d6-DMSO	2.05 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=5.7Hz), 4.336 (2H, d, J=6.0Hz), 5.21 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.2Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0Hz), 7.40 (2H, d, J=8.0Hz), 7.81 (2H, d, J=8.2Hz), 8.18 (1H, t, J=6.0Hz), 8.25-8.34 (2H, s, br)
66	d6-DMSO	2.10 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.98 (4H, d, J=5.2Hz), 4.36 (2H, d, J=6.1Hz), 5.09 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.83-6.87 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.36 (2H, d, J=3.4Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz), 8.17 (1H, t, J=6.1Hz), 8.24-8.38 (4H, s, br)
67	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.70 (4H, s), 4.36 (2H, d, J=6.1Hz), 5.11 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.1Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz), 7.43 (2H, d, J=8.1Hz), 8.17 (1H, t, J=6.1Hz), 8.23-8.36 (4H, s, br)
68	d6-DMSO	1.84 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.98 (2H, dt, J= 5.8, 5.7 Hz), 4.19 (2H, d, J= 5.9 Hz), 4.36 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.06 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.84 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.19 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.40 (2H, d, J= 8.2 Hz), 8.15 (1H, t, J= 6.1 Hz), 8.25 (2H, s, br), 8.31 (1H, d, J= 6.0 Hz).
69	d6-DMSO	2.10(3H, s), 2.40(3H, s), 2.72(2H, s, br), 3.69(2H, s), 4.33(2H, d, J= 6.1Hz), 5.16(2H, s), 6.34(1H, s), 6.80(1H, d, J= 7.7Hz), 7.20-7.26(5H, m), 7.34-7.47(4H, m), 7.52-7.63(3H, m), 8.08(1H, t, J= 6.1Hz).
70	d6-DMSO	2.10(3H, s), 2.20(2H, s, br), 2.40(3H, s), 3.67(2H, s), 4.33(2H, d, J= 6.0Hz), 5.13(2H, s), 6.34(1H, s), 6.97(2H, d, J= 8.2Hz), 7.20-7.26(4H, m), 7.32-7.39(1H, m), 7.41-7.47(2H, m), 7.52-7.63(4H, m), 8.08(1H, t, J= 6.1Hz).

71	d6-DMSO	2.11 (3H, s), 2.41 (3H,s), 3.20-3.40 (2H, s, br), 3.69 (2H,s), 4.33 (2H,d, J=6.1 Hz), 5.18 (2H,s), 6.34 (1H,s), 6.82 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.1Hz), 7.25 (2H, d, J=8.1Hz), 7.34 (1H, s), 7.45 (1H, t, J=7.5Hz), 7.47-7.50 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=7.9Hz), 7.99-8.01 (1H, m), 8.09 (1H, t, J=6.1Hz), 8.57 (1H, dd, J=1.5, 5.0Hz), 8.81-8.83 (1H, m)
72	d6-DMSO	2.11 (3H, s), 2.41 (3H,s), 3.20-3.40 (2H, br s), 3.68 (2H,s), 4.33 (2H,d, J=6.1 Hz), 5.19 (2H,s), 6.36 (1H,s), 6.86 (1H, d, J=7.5Hz), 7.23 (2H, d, J=8.1Hz), 7.25 (2H, d, J=8.1Hz), 7.43 (1H, s), 7.45 (1H, t, J=7.5Hz), 7.62 (2H, dd, J=1.5, 4.5Hz), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 8.09 (1H, t, J=6.1Hz), 8.63 (2H, dd, J=1.5, 4.5Hz)
73	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.04 (4H, t, J=4.9Hz), 3.23-3.37 (2H, s, br), 3.68 (2H, s), 3.71 (4H, t, J=4.9Hz), 4.33 (2H, d, J=6.1Hz), 5.01 (2H, s), 6.19 (1H, 7.6Hz), 6.31 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.81 (1H, dd, J=2.1, 9.2Hz), 7.12-7.15 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=8.2Hz), 7.25 (2H, d, J=8.2Hz), 8.05 (1H, t, J=6.1Hz)
74	d6-DMSO	1.48-1.54 (2H, m), 1.55-1.59 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.05-3.09 (4H, m) 3.25-3.36 (2H, s, br), 3.72 (2H, s), 4.33 (2H, d, J=6.0Hz), 5.00 (2H, s)m 6.16 (1H, d, J=7.5Hz), 6.31 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.10 (1H, t, J=7.8Hz), 7.22 (2H, d, J=8.2Hz), 7.26 (2H, d, J=8.2Hz), 8.06 (1H, t, J=6.0Hz)
75	CD ₃ OD	2.05 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.91 (2H, s), 3.97 (2H, s), 4.46 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.03 (2H, d, J= 7.2 Hz), 7.15 (1H, d, J= 7.3 Hz), 7.22 (2H, d, J= 7.6 Hz), 7.34 (4H, s).
76	d6-DMSO	1.92 (3H, s), 3.19-3.42 (2H, s, br), 3.67 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.36 (2H, d, J= 6.1 Hz), 6.57 (1H, d, J= 2.3 Hz), 7.12-7.30 (9H, m), 8.25 (1H, t, J= 6.0 Hz), 11.10 (1H, s, br).
77	d6-DMSO	0.91 (3H, t, J=7.0Hz), 2.01 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.96 (2H, s), 4.15 (2H, q, J=7.0Hz), 4.33 (2H, d, J=6.1Hz), 6.69 (1H, s), 7.07 (2H, d, J=7.2Hz), 7.14-7.22 (4H, m), 7.25-7.31 (5H, m), 8.36 (1H, t, J=6.1Hz)
78	d6-DMSO	0.67 (3H, t, J=7.6Hz), 1.24-1.34 (2H, m), 2.01 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.95 (2H, s), 4.09 (2H, t, J=7.6Hz), 4.32 (2H, d, J=6.1Hz), 6.68 (1H, s), 7.07 (2H, d, J=7.2Hz), 7.16-7.22 (4H, m), 7.25-7.31 (5H, m), 8.35 (1H, t, J=6.1Hz)
79	d6-DMSO	1.15 (6H, d, J = 7.6 Hz), 3.68-3.74 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.03-4.13 (1H, m), 4.41 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.40 (2H, s), 7.31-7.41 (6H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (1H, s), 8.15 (2H, br.s <i>HCl salt</i>), 8.28 (1H, s), 8.69 (1H, t, J = 6.0 Hz)
80	CD ₃ OD	2.68 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.50 (2H, s), 5.46 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.89-7.92 (3H, m).
81	CD ₃ OD	2.40 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.48(2H, s), 5.40 (2H, s), 7.36 (4H, s), 7.41-7.46 (4H, m), 7.89-7.93 (2H, m), 8.16 (1H, s).
82	d6-DMSO	3.98 (2H, q, J = 5.7 Hz), 4.39 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.61 (2H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.49-7.53 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.91-7.94 (2H, m), 8.15-8.40 (2H, s, br), 8.55 (2H, s), 8.94 (1H, t, J = 5.8 Hz)
83	d6-DMSO	3.98 (2H, q, J = 5.64 Hz), 4.39 (2H, d, J = 5.96), 5.61 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.16), 7.42 (2H, d, J = 8.16 Hz), 7.50 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.93 (2H, d.d, J = 2.44, 7.16 Hz), 8.33 (2H, s, br), 8.56 (1H, s), 8.96 (1H, t)
84	CD ₃ OD	4.05 (2H, s) 4.44 (2H, s) 5.25 (2H, s) 6.96-7.03 (2H, m) 7.22-7.36 (4H, m) 7.39-7.57 (7H, m) 7.66-7.68 (1H, m) 8.09 (1H, s)
85	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 5.68 Hz), 4.38 (2H, d J = 5.92 Hz), 5.21 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 5.68 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.16 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.60 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.08), 7.39 (2H, d, J = 8.04 Hz), 7.51 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.68 (1H, t, J = 6.08 Hz)
86	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 5.82Hz), 4.39 (2H, d, J = 6.79Hz), 5.16 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.01Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.01Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.33Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.33Hz), 7.89 (1H, s), 8.08 (3H, s, br), 8.24 (1H, s), 8.67(1H, t, J = 5.90Hz).
87	d6-DMSO	3.23 (2H, s, br), 3.55 (2H, s, br), 3.88 (6H, s, br), 3.98 (2H, q, J = 5.8 Hz), 4.40 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.39 (2H, s), 7.27- 7.36 (6H, m), 7.40 (2H, d, 8.1 Hz), 7.94 (1H, s), 8.25 (2H, s, br), 8.31 (1H, s), 8.71 (1H, s)
88	d6-DMSO	3.99 (2H, q, J = 5.19Hz), 4.41 (2H, d, J = 6.136Hz), 5.45 (2H, s), 7.00- 7.03 (4H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.33- 7.39 (7H, m), 8.07 (3H, s, br), 8.81 (1H, s), 9.07-9.10 (1H, m).

89	d6-DMSO	0.88 - 0.95 (2H, m), 0.97 - 1.04 (2H, m), 2.50-2.70 (2H, br s), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.07 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.16 - 7.31 (8H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 1.5, 6.8 Hz), 7.87 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.55 (1H, t, J=6.0 Hz).
90	d6-DMSO	2.06 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.06 (4H, s), 6.23 (1H, dt, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.32 (1H, s), 6.40 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.86 - 6.88 (2H, m), 7.23 - 7.25 (2H, m), 7.27 - 7.29 (2H, m), 7.32 - 7.34 (2H, m), 7.42 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.2 Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.4, 2.0, 6.8 Hz), 8.11 (1H, t, J = 6.0 Hz).
91	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.31 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.07 (4H, s), 6.24 (1H, td, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.32 - 6.37 (1H, m), 6.42 (1H, dd, J = 0.7, 9.1 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.09 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.8 Hz), 7.72 - 7.79 (1H, m), 7.93 (1H, t, J = 5.9 Hz).
92	d6-DMSO	0.94 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.98 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.31 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.03 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.70 (1H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.06-7.16 (3H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.40 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.8, 1.6Hz), 8.23 (1H, t, J = 5.9Hz).
93	d6-DMSO	0.80-0.88 (2H, m), 0.88-0.98 (5H, m), 1.98 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.31 (2H, d, J = 6.1Hz), 5.03 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.67 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.11-7.28 (6H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.8, 1.6Hz), 8.32 (1H, t, J = 6.1Hz).
94	d6-DMSO	1.87 (1H, s), 1.96 (1H, t, J = 1.2 Hz), 2.01 (3H, s), 2.32 - 2.35 (8H, m), 3.69 (1H, s), 4.28 (1H, s), 4.34 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.03 - 5.04 (4H, m), 6.22 (1H, dt, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.28 - 6.29 (1H, m), 6.38 - 6.40 (1H, m), 6.83 - 6.85 (2H, m), 6.92 - 6.93 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.21 - 7.23 (2H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.2 Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.4, 2.0, 6.8 Hz) ppm. NH2 not observed
95	d6-DMSO	0.95 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.87 (2H, s), 1.94 (3H, s), 1.96 (2H, t, J = 1.24 Hz), 2.31 (6H, s), 3.91 (2H, s), 4.15 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.35 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.04 (2H, s), 6.21 (1H, dt, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.38 - 6.41 (1H, m), 6.21 - 6.22 (1H, m), 6.89 - 6.96 (2H, m), 7.01 - 7.03 (2H, m), 7.19 - 7.21 (2H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.1 Hz), 7.73 - 7.78 (2H, m)
96	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.69 - 3.03 (2H, br s), 3.69 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.06 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.26 - 6.36 (1H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.18 - 7.31 (5H, m), 7.46 - 7.55 (1H, m), 8.07 (1H, t, J = 6.2 Hz).
97	d6-DMSO	2.04 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.23 (2H, br s), 3.70 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.11 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.19-7.22 (3H,m), 7.29 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.98 (1H, t, J = 5.5Hz).
98	d6-DMSO	0.82 - 0.90 (2H, m), 0.90 - 0.96 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.55 (2H, br s), 4.31 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.05 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 - 7.21 (4H, m), 7.21 - 7.27 (3H, m), 7.52 (1H, s), 8.05 (1H, t, J = 6.1 Hz).
99	d6-DMSO	0.94 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.82 (2H, s, br), 1.98 (6H, m), 2.27 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.30 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.17 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.04-7.17 (5H, m), 7.22 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.21 (1H, t, J = 5.9Hz).
100	d6-DMSO	0.82-0.88 (2H, m), 0.88-0.98 (5H, m), 1.98 (6H, s), 3.92 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.31 (2H, d, J = 6.1Hz), 5.17 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.19-7.26 (3H, m), 7.49 (1H, s), 8.32 (1H, t, J = 6.1Hz).
101	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02-2.14 (2H, s, br), 2.32 (6H, s), 2.34 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.33 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.03 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.83 (2H, d, J = 8.2Hz), 6.95 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.22 (1H, s), 7.42 (1H, t, J = 5.0Hz), 7.51 (1H, s).
102	d6-DMSO	0.94 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.94 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.32 (6H, s), 3.66 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.35 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.17 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.97-7.01 (m, 4H), 7.10 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.22 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.78 (1H, t, J = 5.0Hz).
103		0.79 - 0.95 (4H, m), 1.98 (3H, s), 2.36 (2H, br s), 4.34 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.20 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.12 - 7.27 (9H, m), 7.51 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.53 (1H, t, J = 6.0 Hz).

104		1.98 (3H, s), 3.20-3.40 (2H, br s), 3.70 (2H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.19 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.12 - 7.32 (9H, m), 7.52 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.81 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.38 (1H, t, J = 6.4 Hz).
105		0.81 - 0.89 (2H, m), 0.89 - 0.96 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.66 (2H, br s), 4.32 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.17 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.13 - 7.24 (7H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.35 (1H, t, J = 6.4 Hz).
106		1.98 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.32 (2H, br s), 3.65 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.21 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.05 - 7.25 (8H, m), 7.52 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 5.7 Hz).
107		1.98 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.19 - 2.41 (2H, br s), 3.64 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.19 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.08 - 7.14 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.17 (1H, t, J = 6.2 Hz).
108		1.98 (3H, s), 2.89 (2H, br s), 3.70 (2H, s), 4.39 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.22 (2H, s), 5.61 (2H, s), 7.11 - 7.36 (9H, m), 7.52 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, t, J = 6.2 Hz).
109		1.91 (2H, br s), 1.98 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.22 (2H, s), 5.61 (2H, s), 7.01 - 7.16 (3H, m), 7.17 - 7.26 (3H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.85 (1H, t, J = 6.1 Hz).
110		0.87 - 1.11 (4H, m), 1.99 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.80 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.62 (2H, s), 7.12 - 7.38 (9H, m), 7.53 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, t, J = 6.3 Hz).
111	d6-DMSO	1.97 (3H, s), 2.14-2.30 (2H, s, br), 2.29 (6H, s), 3.62 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.20 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.97 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.22 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.95 (1H, t, J = 4.7Hz), 8.23 (1H, s).
112	d6-DMSO	1.82-2.00 (2H, s, br), 1.98 (3H, s), 2.31 (6H, s), 3.60 (s, 2H), 4.39 (2H, d, J = 5.5Hz), 5.17 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.95 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.22 (s, 1H), 7.25 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.45 (1H, t, J = 5.4Hz), 7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 1.3Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.3Hz).
113	d6-DMSO	1.91-2.04 (2H, s, br), 1.98 (3H, s), 2.32 (6H, s), 3.60 (2H, s), 4.43 (2H, d, J = 5.3Hz), 5.21 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.95 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.22 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.52 (1H, s), 8.29 (1H, t, J = 5.2Hz), 8.59 (1H, s).
114	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (6H, s), 3.93 (2H, d, J = 5.5Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.18 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.09 (2H, s), 7.14-7.20 (4H, m), 7.23 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.86 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.08 (3H, br s), 8.14 (1H, s).
115	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.38 (6H, s), 2.43 (3H, s), 3.94 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.40 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.20 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.06-7.09 (4H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.08 (2H, br s), 8.14 (1H, s).
116	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.38 (6H, s), 2.43 (3H, s), 3.94 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.40 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.20 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.06-7.09 (4H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.08 (2H, br s), 8.14 (1H, s).
117	d6-DMSO	1.99 (3H, s), 2.09 (2H, br s), 3.71 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.23 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 11.2Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.24 (1H, s), 7.29 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.42 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.54 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.80 (1H, t, J = 5.9Hz).
118	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.30 (6H, s), 3.61 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 4.7 Hz), 5.21 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.98 (2H, s), 7.17-2.26 (5H, m), 7.53 (1H, s), 8.20 (1H, t, J = 4.6 Hz), 8.38 (1H, s).
119	d6-DMSO	1.70- 2.20 (2H, br s), 1.99 (3H, s), 2.18 (3H, d, J = 1.6Hz), 3.71 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.23 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.21-7.29 (6H, m), 7.54 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.65 (1H, t, J = 5.2Hz).
121	d6-DMSO	0.94 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.98 (8H, m), 3.67 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.1Hz), 5.17 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.15-7.29 (5H, m), 7.49 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 6.1Hz).

122	d6-DMSO	0.94 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.98 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.1Hz), 5.03 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.68 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.17-7.23 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.40 (1H, ddd, J = 8.8, 6.6, 2.1Hz), 7.70-7.76 (1H, m), 8.35 (1H, t, J = 6.2Hz).
123	d6-DMSO	1.11 (3H, t, J = 6.9Hz), 2.05 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.1Hz), 4.40 (2H, q, J = 6.9Hz), 6.66 (1H, s), 7.15-7.28 (5H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.34 (1H, t, J = 6.2Hz).
124	d6-DMSO	2.31 (3H, s), 2.36 (6H, s), 2.80 (3H, s), 3.92 (2H, d, J = 5.72Hz), 4.39 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.46 (2H, s), 7.09 (2H, s), 7.68-7.75 (2H, m), 7.91-7.92 (1H, m), 7.98-8.07 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.37 (3H, s), 8.62 (1H, d, J = 7.56Hz).
126	d6-DMSO	2.36 (6H, s), 2.87 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.41 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.68 (2H, s), 7.13 (2H, s), 7.81 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.17-8.34 (4H, m), 8.39 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.78 (1H, br, s).
127	d6-DMSO	2.37 (6H, s), 2.89 (3H, s), 3.92 (2H, d, J = 5.36Hz), 4.43 (2H, d, J = 4.9Hz), 5.80 (2H, s), 7.14 (2H, s), 7.76-7.82 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.37 (3H, s), 8.64 (1H, s), 8.81 (1H, br, s).
128	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.35 (6H, s), 2.41 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.35 (2H, d, J = 4.7 Hz), 5.25 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.97 (2H, s), 7.30 - 7.34 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, br s), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.1 Hz).
129	d6-DMSO	2.01 (4H, s), 2.37 (6H, s), 3.65-3.72 (4H, m), 3.91 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.41 (2H, d, J = 4.9Hz), 5.55 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 6.4Hz), 7.03 (1H, s), 7.16 (2H, s), 7.92 (1H, d, J = 6.5Hz), 8.42 (2H, s), 8.49 (1H, s), 8.58 (1H, s).

[0564] **생물학적 방법**

[0565] 혈장 칼리크레인을 저해하는 식 (I)의 화합물의 저해력을 아래 생물학적 분석을 이용하여 측정할 수 있다:

[0566] **혈장 칼리크레인에 대한 IC₅₀ 결정**

[0567] 시험관내 혈장 칼리크레인 저해 활성을 공개된 표준 방법을 이용하여 측정하였다 (예, Johansen *et al.*, *Int. J. Tiss. React.* 1986, 8, 185; Shori *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1992, 373, 1025). 인간 혈장 칼리크레인 (Protogen)을 37°C에서 형광 기질 (fluorogenic substrate)인 H-DPro-Phe-Arg-AFC 및 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 잔류 효소 활성 (반응의 개시 속도)을 410 nm에서의 광학 흡광도 변화를 측정함으로써 구하고, 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0568] 이러한 분석으로 획득한 데이터는 아래 표 15에 나타낸다. 일반적으로, 그러나 비-제한적으로, 바람직한 화합물들은 IC₅₀이 200 nM 미만이다.

표 15

[0569]

실시예 번호	IC ₅₀ (인간 PKa1) nM
1	63
2	15
3	6
4	121
8	348
9	543
10	571
11	2419
12	5119
13	2383
14	2295
15	5694
16	186
17	492
18	435
19	768

20	4947
21	4522
22	3269
23	1596
24	431
25	1327
26	437
27	848
28	1326
29	140
30	773
31	251
32	732
33	919
34	3599
35	2100
36	203
37	170
38	2311
39	1092
40	1661
41	4704
42	953
43	196
44	355
45	135
46	1164
47	74
48	624
49	89
50	56
51	341
52	475
53	677
54	30
55	3267
56	3856
57	7178
58	4915
59	2742
60	3115
61	2990
62	6034
63	7338
64	6253
65	4558
66	5383
67	3503
68	2093
69	689
70	4593
71	702
72	3021
73	7580
74	1584
75	4499
76	8767
77	3722

78	4133
79	5546
80	2340
81	695
82	488
83	452
84	8379
85	11
86	7
87	5480
88	6989
89	226
90	114
91	29
92	40
93	2845
94	11
95	16
96	63
97	28
98	701
99	38
100	2321
101	4
102	11
103	694
104	30
105	941
106	2
107	3
108	33
109	5
110	2584
111	1
112	2
113	2
114	0.6
115	8
116	11699
117	51
118	1
119	9
121	155
122	151
123	2149
124	2
125	3
126	3
127	731
128	934
129	24

[0570] 선택한 화합물들을 관련 효소 KLK1에 대한 저해 활성에 대해 추가로 스크리닝하였다. KLK1을 저해하는 식 (I)의 화합물의 저해력을 아래 생물학적 분석을 이용하여 측정할 수 있다:

[0571] KLK1에 대한 IC₅₀ 결정

[0572] 시험관내 KLK1 저해 활성은 공개된 표준 방법을 이용하여 측정하였다 (예, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). 인간 KLK1 (Callbiochem)을 형광 기질인 H-DVal-Leu-Arg-AFC 및 다양한 농도의 시험 화합물과 37°C에서 인큐베이션하였다. 잔류 효소 활성 (반응의 개시 속도)을 410 nm에서의 광학 흡광도의 변화를 측정함으로써 구하고, 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0573] 이러한 분석으로 수득한 데이터는 아래 표 16에 나타낸다:

[0574] **표 16 (KLK1 활성)**

표 16

실시에 번호	IC ₅₀ (인간 KLK1) nM
1	>10,000
2	>10,000
3	>10,000
4	>10,000
8	6360
9	>10,000
10	>10,000
11	>10,000
12	>10,000
13	>10,000
14	6370
15	>10,000
16	>10,000
17	>10,000
18	>10,000
19	>10,000
20	2400
21	7500
22	>10,000
23	>10,000
24	>10,000
25	>10,000
26	>10,000
27	>10,000
28	>10,000
29	>10,000
30	>10,000
31	8080
32	>10,000
33	>10,000
34	>10,000
35	>10,000
36	>10,000
37	>10,000
38	>10,000
39	>10,000
40	>10,000
41	>10,000
42	>10,000
43	>10,000
44	>10,000
45	>10,000
46	4890
47	>10,000
48	>10,000

49	>10,000
50	>10,000
51	>10,000
52	>10,000
53	>10,000
54	>10,000
56	5480
57	>10,000
58	>10,000
59	>10,000
60	>10,000
61	>10,000
62	>10,000
63	>10,000
64	>10,000
65	>10,000
66	4230
67	6970
68	>10,000
69	>10,000
70	>10,000
71	>10,000
72	>10,000
73	>10,000
74	>10,000
75	>10,000
76	>10,000
77	>10,000
78	>10,000
79	>10,000
80	>10,000
81	>10,000
82	>8660
83	>10,000
84	>10,000
85	>8510
86	>10,000
87	>10,000
88	>10,000
89	>10,000
90	>10,000
91	>10,000
92	10,000
93	>10,000
94	10900
95	3900
96	>10,000
97	>10,000
98	>10,000
99	>10,000
100	>10,000
101	6310
102	4270
103	>10000
104	>10000
105	>10000
106	>10000
107	>10000

108	>10000
109	>10000
110	>10000
111	>10000
112	>10000
113	>10000
114	>10000
115	>10000
116	>10000
117	>10000
118	>10000
119	>10000
121	>10,000
122	>10,000
123	>10,000
124	301
125	657
126	566
127	>10,000
128	2660
129	>10,000

[0576] 선택한 화합물들을 관련 효소 플라스민, 트롬빈, 트립신, 팩터 Xa 및 팩터 XIIa의 저해 활성에 대해 추가로 스크리닝하였다. 이들 효소에 대한 식 (I)의 화합물의 저해력은 하기 생물학적 분석을 이용하여 측정할 수 있다:

[0577] **효소 선택성 측정**

[0578] 인간 세린 프로테아제 효소 플라스민, 트롬빈, 트립신, 팩터 Xa 및 팩터 XIIa를 적절한 형광 기질을 이용하여 효소 활성에 대해 분석하였다. 프로테아제 활성은 5분간 기질로부터 방출되는 형광 누적을 모니터링하여 측정하였다. 분 당 선형의 형광 증가율을 활성율 (%)로 나타내었다. 각 기질 절단의 Km을 미카엘리스-멘텐 등식의 표준 변환으로 구하였다. 화합물 저해 분석은 기질 Km 농도에서 수행하였으며, 활성은 비-저해 효소 활성 (100%)의 50%를 저해하는 저해제의 농도 (IC₅₀)로서 계산하였다.

[0579] 이들 분석으로 수득한 데이터는 아래 표 17에 나타낸다:

[0580] **표 17 (선택성 데이터)**

표 17

실시에 번호	IC ₅₀ (nM)			
	트롬빈	트립신	플라스민	팩터 XIIa
1	>40000	>40000	>40000	>10000
2	>40000	>40000	24805	>10000
83	>40000	26565	27242	>8510
84	>40000	>40000	>40000	>10000
101				>10000
119				>40000
124				>40000
125				>40000
126				>40000
127				>40000

[0582] **약물동태**

[0583] 선택된 실시예들에 대한 약물동태 연구를 수행하여, 스프라그-다울리 랫에 1회 경구 투여한 이후의 약물동태를 분석하였다. 전형적으로, 랫 2마리 또는 3마리에 5% 크레모포르 (cremophor):5% 에탄올:90% 포스페이트 완충화된 염수 또는 20% Labrasol:80% 물 중의 시험 화합물 약 2 mg/mL (10 mg/kg) 조성물을 1회 po 투여량 5 mL/kg

을 제공하였다. 투여 후, 혈액 샘플을 8시간에 걸쳐 수집하였다. 전형적인 샘플 수집 시간은 5분, 15분, 30분과 1, 2, 4, 6 및 8시간이다. 수집 후, 혈액 샘플을 원심분리하고, 혈장 분획을 대상으로 LCMS에 의해 시험 화합물의 농도를 분석하였다. 이들 실험으로 취득한 경구 노출 데이터는 아래에 나타낸다:

[0584] 표 18 (경구 노출 데이터)

표 18

[0585]

실시에 번호	po 투여량 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (분)
1	11	81	280
2	11	59	300
37	10	171	210
43	8.9	71	240
45	10	228	155
101	9.7	67	300