(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0120745
(43) 공개일자 2024년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/04 (2006.01) *A61K 31/36* (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) *A61K 31/428* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) *A61P 9/04* (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01) *C07D 277/64* (2006.01)
C07D 317/62 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/04 (2013.01)
A61K 31/36 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7023154
(22) 출원일자(국제) 2022년12월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/081519
(87) 국제공개번호 WO 2023/114822
국제공개일자 2023년06월22일
(30) 우선권주장
63/289,830 2021년12월15일 미국(US)

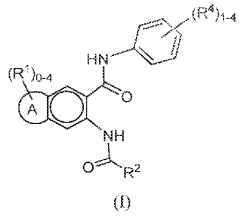
(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
쿠마르, 스리칸타 라트나
인도 560099 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
스리니바스, 피타니 비라 벤카타
인도 560099 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **RXFP1 수용체 효능제로서의 벤조티아졸, 벤조이속사졸 및 벤조디옥솔 유사체**

(57) 요 약

본 개시내용은 RXFP1 수용체 효능제인 화학식 (I)의 화합물, 그를 함유하는 조성물, 및 예를 들어 심부전, 섬유화 질환 및 관련 질환, 예컨대 폐 질환 (예를 들어, 특발성 폐 섬유증), 신장 질환 (예를 들어, 만성 신장 질환) 또는 간 질환 (예를 들어, 비-알콜성 지방간염 및 문맥 고혈압)의 치료에서의 그의 사용 방법에 관한 것이다.



(I)

(52) CPC특허분류
A61K 31/423 (2013.01)
A61K 31/428 (2013.01)
A61P 43/00 (2018.01)
A61P 9/04 (2018.01)
C07D 261/20 (2013.01)
C07D 277/64 (2013.01)
C07D 317/62 (2013.01)
C07D 417/12 (2013.01)
C07D 498/10 (2013.01)

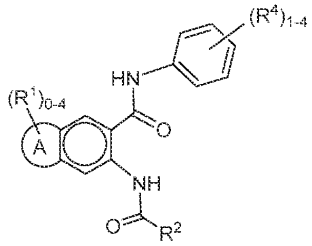
(72) 발명자
헤그데, 수브라마냐
인도 560096 방갈로르 샨카르나가르 4번 크로스 5번 메인 하우스 넘버 57 퍼스트 플로어
오르와트, 마이클 제이.
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I)

여기서:

고리 A는, O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{1a}로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하고 0-4개의 R^1로 치환된 5-원 헤테로시클릴이고;

R^1은 할로, 또는 0-5개의 할로 또는 -OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^{1a}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^2는 0-3개의 R^3 및 1개의 R^5로 치환된 페닐, 0-3개의 R^3 및 0-1개의 R^5로 치환된 비시클릭 카르보시클릴, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{2a}로부터 선택된 1-5개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^3 및 0-1개의 R^5로 치환된 5 내지 12-원 헤테로시클릴이고;

R^{2a}는 H, C_{1-3} 알킬, 또는 $C(=O)R^b$이고;

R^3은 할로, CN, OH, C_{1-4} 알킬, 또는 0-5개의 할로, OH, $-OC_{1-4}$ 알킬, 아릴, 또는 헤테로시클릴로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

R^4는 할로, CN, 0-5개의 할로로 치환된 C_{1-4} 알킬, OH, 또는 0-5개의 할로로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

R^5는 $-C(=O)NR^{13}R^{13}$, $-S(=O)_pNR^{13}R^{13}$, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-8} 알케닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-8} 알키닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-1개의 R^7로 치환된 3- 내지 12-원 헤테로시클릴이고; 단 R^2가 페닐이고, R^5가 헤테로시클릴인 경우, 상기 헤테로시클릴은 탄소 또는 질소 원자를 통해 페닐 고리에 결합되고;

R^6은 할로, CN, =O, -OH, $-OC_{1-4}$ 알킬, 또는 0-2개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^7은 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-5} 알킬, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^d로부터 선택된 1-4개의 헤

테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

R^8은 할로, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aOR^b, 또는 0-3개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^9는 -OR^b, -NR^aR^a, -$NR^aC(=O)R^b$, -$NR^aC(=O)OR^b$, -$NR^aC(=O)NR^aR^a$, -$NR^aS(=O)_pR^c$, -$NR^aS(O)_pNR^aR^a$, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)NR^aOR^b, -$S(=O)_pNR^aR^a$, -$S(O)_pR^c$, -OP(=O)$(OH)_2$, 0-3개의 R^e로 치환된 -$(CH_2)_n$-C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 O, $S(=O)_p$, 및 N 및 NR^d로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 -$(CH_2)_n$-헤테로시클릴이고;

R^{10}은 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -$S(O)_pR^c$, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{12}로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

R^{11}은 -OH, -C(=O)OH, -C(=O)NR^aR^a, 또는 아릴이고;

R^{12}는 H, C_{1-3} 알킬, 또는 아릴이고;

R^{13}은 H, 또는 0-2개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^{13} 및 R^{13}은 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 추가의 0-5개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^a는 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e로 치환된 -$(CH_2)_n$-C_{3-10} 카르보시클릴, 또는 0-5개의 R^e로 치환된 -$(CH_2)_n$-헤테로시클릴이거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-5개의 R^e로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^b는 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e로 치환된 -$(CH_2)_n$-C_{3-10} 카르보시클릴, 또는 0-5개의 R^e로 치환된 -$(CH_2)_n$-헤테로시클릴이고;

R^c는 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고;

R^d는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^e는 할로, CN, NO_2, =O, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^g로 치환된 -$(CH_2)_n$-카르보시클릴, 0-5개의 R^g로 치환된 -$(CH_2)_n$-헤테로시클릴, -$(CH_2)_nOR^f$, -C(=O)OR^f, -C(=O)NR^fR^f, -$NR^fC(=O)R^f$, -$S(=O)_pR^f$, -$S(=O)_pNR^fR^f$, -$NR^fS(=O)_pR^f$, -$NR^fC(=O)OR^f$, -OC(=O)NR^fR^f, 또는 -$(CH_2)_nNR^fR^f$이고;

R^f는 H, 0-1개의 -OC_{1-4} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 R^f 및 R^f는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고;

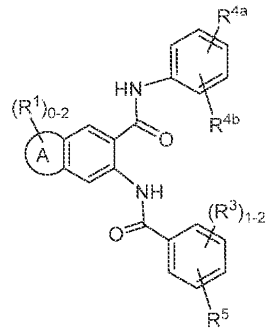
R^g는 할로, CN, OH, $S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 아릴이고;

n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

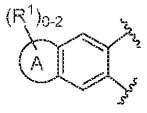
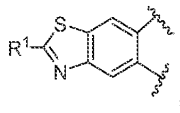
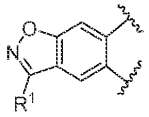
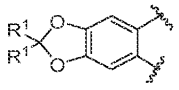
청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 (II)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(II)

여기서:


은

,

, 또는

이고;

R^1은 할로 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^3은 할로, C_{1-3} 알킬, 또는 0-4개의 할로로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

R^{4a}는 할로이고;

R^{4b}는 0-4개의 할로로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^5는 $-C(=O)NR^{13}R^{13}$, $-S(=O)_pNR^{13}R^{13}$, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-7} 알케닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-7} 알키닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 페닐, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-1개의 R^7로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고;

R^6은 할로, =O, -OH, $-OC_{1-4}$ 알킬, 또는 0-2개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^7은 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^d로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

R^8은 할로, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NHOR^b$, 또는 0-3개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^9는 $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aOR^b$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, $-S(O)_pR^c$이고;

R^{10}은 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알

킬, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{12}로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

R^{11}은 -OH, -C(=O)OH, 또는 아릴이고;

R^{12}는 H, C_{1-3} 알킬, 또는 아릴이고;

R^{13}은 H, 또는 0-1개의 R^6 및 0-1개의 R^7로 치환된 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^{13} 및 R^{13}은 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 추가의 0-5개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^a는 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-5} 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-5} 알키닐, 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n$-헤테로시클릴이거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-5개의 R^e로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^b는 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-5} 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-5} 알키닐, 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n$-헤테로시클릴이고;

R^c는 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-5} 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-5} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고;

R^d는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^e는 할로, CN, =O, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{2-6} 알키닐, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-헤테로시클릴, $-(CH_2)_nOR^f$, $-C(=O)OR^f$, 또는 $-S(=O)_pR^f$이고;

R^f는 H, 또는 0-1개의 $-OC_{1-4}$ 알킬로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

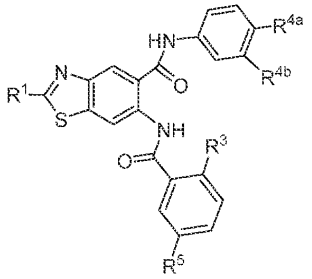
R^g는 할로, CN, OH, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 아릴이고;

n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 3

제2항에 있어서, 하기 화학식 (III)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(III)

여기서:

R^1은 C_{1-2} 알킬이고;

R^3은 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

R^{4a}는 할로이고;

R^{4b}는 0-4개의 F로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^5는 $-S(=O)_pNR^{13}R^{13}$, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 페닐, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-1개의 R^7로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고;

R^6은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, -OH, 또는 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

R^7은 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알킬, OR^b, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^d로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-4개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

R^8은 할로, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NHR^a$, 또는 0-3개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^9는 $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aOR^b$, 또는 $-S(=O)_pNR^aR^a$이고;

R^{10}은 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 $-C(=O)R^b$이고;

R^{13} 및 R^{13}은 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, $S(=O)^p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 추가의 0-5개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^a는 H, 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-$헤테로시클릴이거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-4개의 R^e로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^b는 H, 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-$헤테로시클릴이고;

R^c는 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고;

R^d는 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

R^e는 할로, CN, =O, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-$헤테로시클릴, $-(CH_2)_nOR^f$, 또는 $-C(=O)OR^f$이고;

R^f는 H, 또는 0-1개의 $-OC_{1-4}$ 알킬로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^g는 할로, CN, OH, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 4

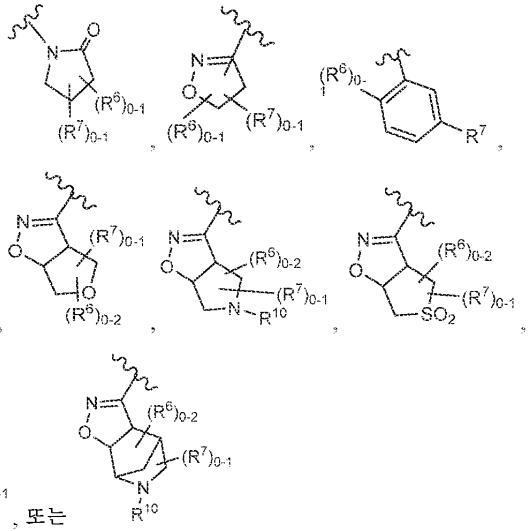
제3항에 있어서,

R^1이 $-CH_3$이고;

R^3이 $-OCH_3$이고;

R^{4a}가 F이고;

R^{4b}가 CF_3이고;

R^5가 $-S(=O)_2NR^{13}R^{13}$, , 또는 이고;

R^6이 할로, C_{1-4} 알킬, -OH, 또는 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

R^7이 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)NR^aR^a$, 또는 0-2개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이고;

R^8이 할로, $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^9가 $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, 또는 $-OC(=O)NR^aR^a$이고;

R^{10}이 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-C(=O)R^b$이고;

R^{11}이 -OH이고;

R^{13} 및 R^{13}이 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, $S(=O)_p$ 및 N으로부터 선택된 추가의 0-5개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^a가 H, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

R^b가 H, 0-1개의 R^e로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 헤테로시클릴이고;

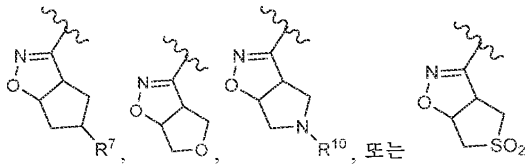
R^e가 $-OR^f$이고;

R^f가 H, 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬로 치환된 C_{1-3} 알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서,

R^5가 , , , 또는 이고;

R^7이 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^9가 $-OR^b$이고;

R^{10}이 H 또는 $-C(=O)R^b$이고;

R^b가 H, 또는 0-1개의 R^e로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

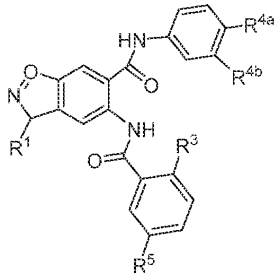
R^e가 $-OR^f$이고;

R^f가 H 또는 C_{1-2} 알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제2항에 있어서, 하기 화학식 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(IV)

여기서:

R^1은 C_{1-2} 알킬이고;

R^3은 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

R^{4a}는 할로이고;

R^{4b}는 0-4개의 F로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^5는 OH로 치환된 C_{2-4} 알키닐, 또는 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 페닐이고;

R^6은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, -OH, 또는 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

R^7은 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-2} 알킬이고;

R^8은 할로, 또는 0-3개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

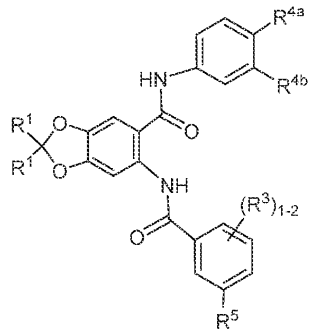
R^9는 $-OR^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, 또는 $-OC(=O)NR^aOR^b$이고;

R^a는 H, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

R^b는 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

청구항 7

제2항에 있어서, 하기 화학식 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(V)

여기서:

R^1은 할로이고;

R^3은 할로, C_{1-3} 알킬, 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬이고;

R^{4a}는 할로이고;

R^{4b}는 0-3개의 할로로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^5는 $-C(=O)NR^{13}R^{13}$, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 페닐, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-1개의 R^7로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고;

R^6은 할로, =O, -OH, $-OC_{1-4}$ 알킬, 또는 0-2개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^7은 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, 0-4개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^d로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-4개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

R^8은 할로, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NHOR^b$, 또는 0-3개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^9는 $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, 또는 $-S(O)_pR^c$이고;

R^{10}은 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-S(O)_pR^c$, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{12}로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 4-내지 6-원 헤테로시클릴이고;

R^{11}은 -OH, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^aR^a$, 또는 아릴이고;

R^{12}는 H, C_{1-3} 알킬, 또는 아릴이고;

R^{13}은 H, 또는 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나; 또는 R^{13} 및 R^{13}은 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, S(=O)p, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 추가의 0-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^a는 H, 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n$-헤테로시클릴이거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-4개의 R^e로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^b는 H, 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n$-헤테로시클릴이고;

R^c는 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고;

R^d는 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

R^e는 할로, CN, =O, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-헤테로시클릴, $-(CH_2)_nOR^f$, 또는 $-C(=O)OR^f$이고;

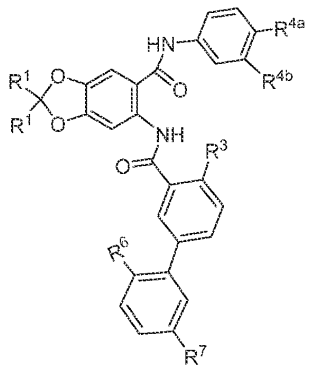
R^f는 H, 또는 0-1개의 $-OC_{1-4}$ 알킬로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^g는 할로, CN, OH, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

n은 0, 1, 2, 또는 3이고;
p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 8

제7항에 있어서, 하기 화학식 (VI)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(VI)

여기서:

R^1은 F이고;

R^3은 $-OCH_3$이고;

R^{4a}는 F이고;

R^{4b}는 CF_3이고;

R^6은 할로이고;

R^7은 $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, 또는 $-C(=O)NR^aS(=O)_pC_{1-4}$ 알킬이고;

R^a는 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 0-4개의 R^e로 치환된 헤테로시클릴이고;

R^b는 H, 또는 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^e는 할로, CN, =O, 또는 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 9

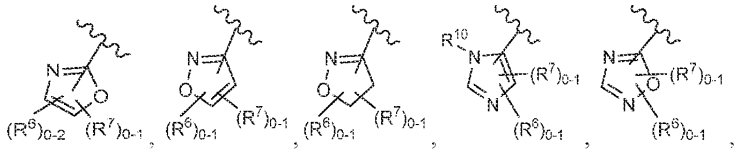
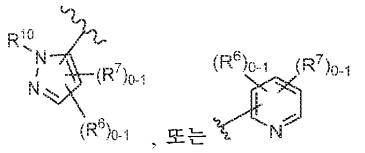
제7항에 있어서,

R^1이 F이고;

R^3이 $-OCH_3$이고;

R^{4a}가 F이고;

R^{4b}가 CF_3이고;

R^5가 , 또는 이고;

R^6이 할로, -OH, 또는 0-1개의 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^7이 $-NR^aR^a$ 또는 $-S(=O)_2NR^aR^a$이고;

R^{10}이 H, $-C(=O)R^b$, 또는 0-1개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^{11}이 -OH, -C(=O)OH, 또는 아릴이고;

R^a가 H 또는 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^a 및 R^a가 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고;

R^b가 H 또는 C_{1-3} 알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

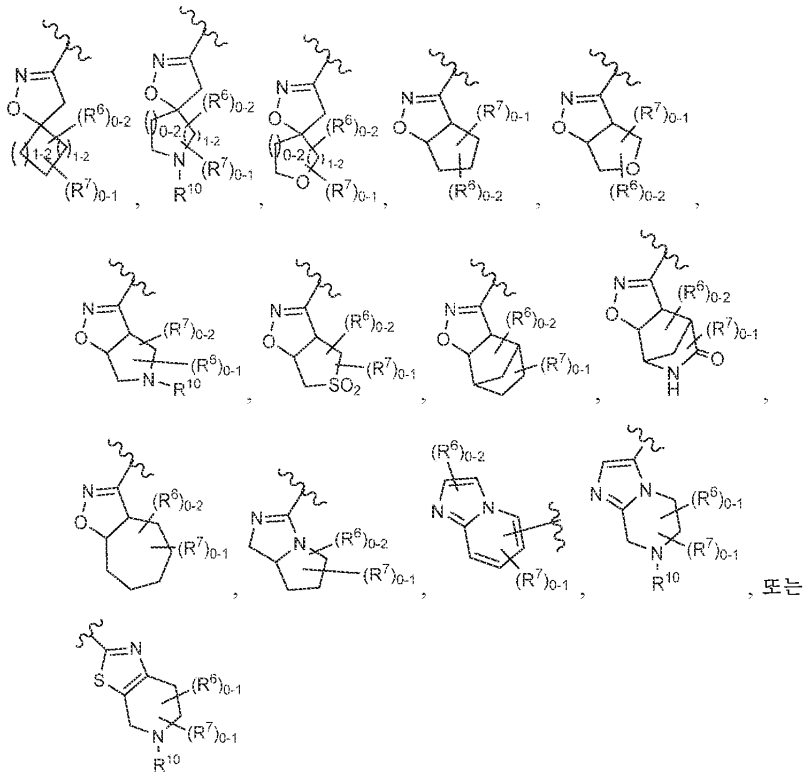
제7항에 있어서,

R^1이 F이고;

R^3이 $-OCH_3$이고;

R^{4a}가 F이고;

R^{4b}가 CF_3이고;



R^5가 이고;

R^6이 할로, =O, -OH, $-OC_{1-4}$ 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^7이 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-3} 알킬, $-NR^aR^a$, 또는 $-NR^aC(=O)R^b$이고;

R^8이 $-C(=O)OR^b$이고;

R^9가 OH이고;

R^{10}이 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-3} 알킬, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{12}로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-4개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

R^{11}이 -OH, -C(=O)OH, 또는 $C(=O)NR^aR^a$이고;

R^{12}가 H 및 C_{1-3} 알킬이고;

R^a가 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

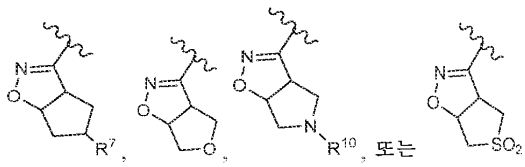
R^b가 H, 또는 0-1개의 R^e로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^e가 OH인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 있어서,

R^5가 , 또는 이고;

R^7이 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^9가 -OH이고;

R^{10}이 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-C(=O)R^b$이고;

R^{11}이 -OH이고;

R^b가 H, 또는 0-1개의 R^e로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^e가 OH인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

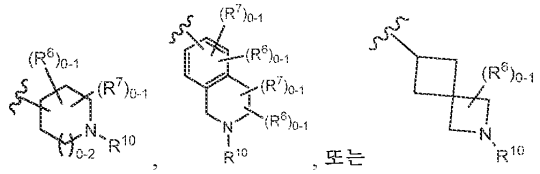
제7항에 있어서,

R^1이 F이고;

R^3이 $-OCH_3$이고;

R^{4a}가 F이고;

R^{4b}가 CF_3이고;

R^5가 , , 또는 이고;

R^6이 할로, =O, -OH, $-OC_{1-4}$ 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^7이 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-2} 알킬, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)OR^b$이고;

R^8이 $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NHOR^b$, 또는 0-3개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^9가 $-NR^aC(=O)R^b$이고;

R^{10}이 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{12}로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

R^{11}이 -OH, $-C(=O)OH$, 또는 $C(=O)NR^aR^a$이고;

R^{12}가 H, C_{1-3} 알킬, 또는 아릴이고;

R^{a}가 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^{b}가 H, 또는 0-1개의 R^{e}로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^{e}가 OH인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제7항에 있어서,

R^{1}이 F이고;

R^{3}이 $-OCH_3$이고;

R^{4a}가 F이고;

R^{4b}가 CF_3이고;

R^{5}가 $-C(=O)NR^{13}R^{13}$이고;

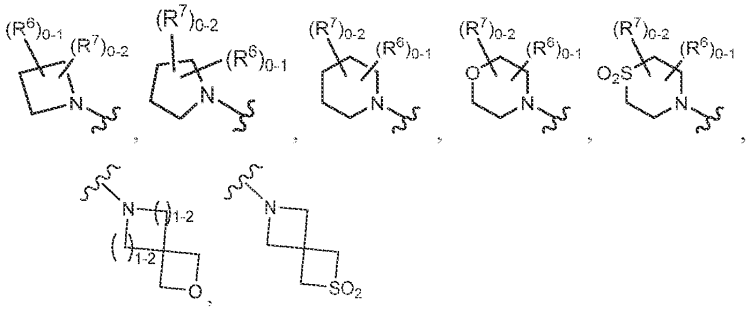
R^{6}이 할로, -OH, 또는 0-1개의 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^{7}이 $-S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 0-2개의 R^{e}로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이고;

R^{10}이 H, $-C(=O)R^{b}$, 또는 0-1개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^{11}이 -OH, -C(=O)OH, 또는 아릴이고;

R^{13}이 H, 또는 0-1개의 R^{6} 및 0-1개의 R^{7}로 치환된 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^{13} 및 R^{13}이 이들 둘 다가 부착되어 있



는 질소 원자와 함께 으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^{b}가 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{e}가 $-S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제13항에 있어서,

R^5가 -C(=O)NHR^{13}이고;

R^{13}이 0-1개의 R^7로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

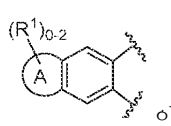
R^7이 0-2개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이고;

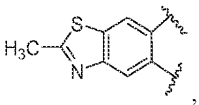
R^e가 -S(=O)$_2$C$_{1-3}$ 알킬인

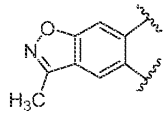
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

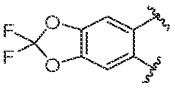
청구항 15

제2항에 있어서,



이 

, 

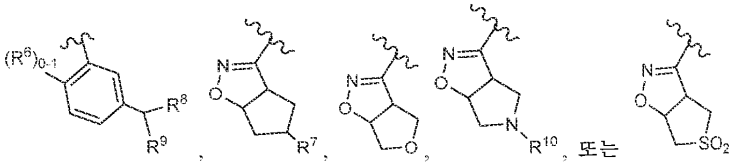
, 또는 

이고;

R^3이 -OC$_{1-3}$ 알킬이고;

R^{4a}가 F이고;

R^{4b}가 CF_3이고;

R^5가 -C(=O)NHR^{13}, 

이고;

R^7이 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-3} 알킬 또는 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이고;

R^8이 할로, -C(=O)OR^b, 또는 0-3개의 할로로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^9가 -OH, -NR^{a}C(=O)R^b 또는 -OC(=O)NR^{a}R^{a}이고;

R^{10}이 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 -C(=O)R^{b}이고;

R^{11}이 -OH이고;

R^{13}이 H, 또는 0-1개의 R^7로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

R^b가 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 헤테로시클릴이고;

R^e가 -OR^f 또는 -S(=O)$_2$C$_{1-3}$ 알킬이고;

R^f가 H 또는 C_{1-3} 알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 17

렐락신과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제16항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 렐락신과 연관된 질환을 치료하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 질환이 협심증, 불안정형 협심증, 심근경색, 심부전, 급성 관상동맥 질환, 급성 심부전, 만성 심부전 및 심장 의인성 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 질환이 심부전인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 질환이 섬유증인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] <관련 출원에 대한 상호 참조>

[0002] 본 출원은 2021년 12월 15일에 출원된 미국 가출원 번호 63/289,830을 우선권 주장하며, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 본 개시내용은 렐락신 패밀리 펩티드 수용체 1 (RXFP1) 효능제인 신규 화합물, 그를 함유하는 조성물, 및 예를 들어 심부전, 섬유화 질환, 및 관련 질환, 예컨대 폐 질환 (예를 들어, 특발성 폐 섬유증), 신장 질환 (예를 들어, 만성 신장 질환), 및 간 질환 (예를 들어, 비-알콜성 지방간염 및 문맥 고혈압)의 치료에서의 그의 사용 방법에 관한 것이다.

[0004] 인간 렐락신 호르몬 (렐락신 또는 H2 렐락신으로도 불림)은 53개의 아미노산으로 구성된 6-kDa 펩티드이며, 그의 활성은 1926년에 프레데릭 히소(Frederick Hisaw)가 돼지 황체로부터 새끼 기니 피그 내로 조 추출물을 주사하고, 섬유연골 치골성 결합 관절의 이완을 관찰하였을 때 처음에 발견되었다 (문헌 [Hisaw FL., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1926, 23, 661-663]). 렐락신 수용체는 이전에 Lgr7로 공지되었지만, 현재는 공식적으로 렐락신 패밀리 펩티드 수용체 1 (RXFP1)로 명명되고, 2002년에 렐락신에 대한 수용체로서 탈-고아화되었다 (문헌 [Hsu SY., et al., Science, 2002, 295, 671-674]). RXFP1은 마우스와 인간 사이에 85% 아미노산 동일성으로 상당히 잘 보존되어 있고, 인간 및 다른 종에서 본질적으로 편재적으로 발현된다 (문헌 [Halls ML., et al., Br. J. Pharmacol., 2007, 150, 677-691]). 렐락신 및 RXFP1에 대한 세포 신호전달 경로는 세포 유형 의존성이며, 상당히 복잡하다 (문헌 [Halls ML., et al., Br. J. Pharmacol., 2007, 150, 677-691; Halls ML., et al. Ann. N Y Acad. Sci., 2009, 1160, 108-111; Halls ML., Ann N Y Acad. Sci., 2007, 1160, 117-120]). 가장 잘 연구된 경로는 cAMP의 세포 수준에서의 렐락신-의존성 증가이며, 여기서 렐락신은 RXFP1 효능제로서 기능하여 GαS 커플링 및 아데닐레이트 시클라제의 활성화를 촉진한다 (문헌 [Halls ML., et al., Mol. Pharmacol., 2006, 70, 214-226]).

[0005] 렐락신의 최초 발견 이래로, 많은 실험 작업이 여성 생식 생물학 및 포유동물 임신 동안 발생하는 생리학적 변화에서 렐락신의 역할을 서술하는 것에 초점을 맞추었다 (문헌 [Sherwood OD., Endocr. Rev., 2004, 25, 205-234]). 인간 임신 동안, 태아에 의해 부과된 영양 요구량을 충족시키기 위해, 여성 신체는 전신 혈관 저항 (SVR)의 유의한 ~30% 감소 및 심장 박출량의 수반되는 ~50% 증가를 겪는다 (문헌 [Jeyabalan AC., K.P., Reanl and Electolyte Disorders. 2010, 462-518), (Clapp JF. & Capeless E., Am. J. Cardio., 1997, 80, 1469-1473]). 추가의 혈관 적응은 효율적인 심실-동맥 커플링을 유지하는 데 중요한 전반적 동맥 탄성의 ~30% 증가, 뿐만 아니라 대사 폐기물 제거에 중요한 신장 혈류 (RBF) 및 사구체 여과율 (GFR) 둘 다의 ~50% 증가를 포함한다 (문헌 [Jeyabalan AC., K.P., Reanl and Electolyte Disorders. 2010, 462-518]), (문헌 [Poppas A., et al., Circ., 1997, 95, 2407-2415]). 설치류에서의 전임상 연구 뿐만 아니라 다양한 환자 환경에서 수행된 임

상 연구 둘 다는 렐락신이 적어도 어느 정도까지 이들 적응 생리학적 변화를 매개하는 데 수반된다는 증거를 제공한다 (문헌 [Conrad KP., Regul. Integr. Comp. Physiol., 2011, 301, R267-275]), (문헌 [Teichman SL., et al., Heart Fail. Rev., 2009, 14, 321-329]). 중요하게는, 이들 적응 반응 중 다수는 과도한 섬유증, 불량한 동맥 탄성, 및 불량한 신장 기능이 모두 심부전 환자에게 공통적인 특징이라는 점에서 HF 환자에게 유익할 가능성이 있다 (문헌 [Mohammed SF., et al., Circ., 2015, 131, 550-559]), (문헌 [Wohlfahrt P., et al., Eur. J. Heart Fail., 2015, 17, 27-34]), (문헌 [Damman K., et al., Prog. Cardiovasc. Dis., 2011, 54, 144-153]).

[0006] 혈류역학적으로 "손상된 심장 펌프 기능의 결과로서 신체의 대사 요구를 충족시키기에 불충분한 전신 관류"로 정의된 심부전 (HF)은 미국에서 5백 8십만명 및 전세계적으로 2천 3백만명 초과의 추정 유병률로 오늘날의 건강 관리 시스템에 엄청난 부담을 나타낸다 (문헌 [Roger VL., et al., Circ. Res., 2013, 113, 646-659]). 미국에서만 2010년부터 25% 증가하여 2030년까지 추가의 3백만명이 HF를 가질 것으로 추정된다. 2010년 동안 HF와 연관된 추정 직접 비용 (2008 달러)은 $250억이었고, 2030년까지 $780억으로 증가할 것으로 예상된다 (문헌 [Heidenreich PA., et al., Circ., 2011, 123, 933-944]). 놀랍게도, 미국에서, 9명의 사망 중 1명이 사망 증명서 상에 HF가 언급되었고 (문헌 [Roger VL., et al., Circ., 2012, 125, e2-220]), HF 진단 후의 생존은 시간 경과에 따라 개선되었지만 (문헌 [Matsushita K., et al., Diabetes, 2010, 59, 2020-2026]), (문헌 [Roger VL., et al., JAMA, 2004, 292, 344-350]), HF를 갖는 사람의 ~50%가 진단 5년 내에 사망하면서 사망률은높게 유지된다 (문헌 [Roger VL., et al., Circ., 2012, 125, e2-220]), (문헌 [Roger VL., et al., JAMA, 2004, 292, 344-350]).

[0007] HF의 증상은 부적절한 심장 박출량의 결과이고, 질환의 진행 병기에 따라 상당히 쇠약해질 수 있다. HF의 주요 증상 및 징후는 다음을 포함한다: 1) 좌심실로부터의 비효과적인 정방향 유동 및 폐 모세혈관상의 증가된 압력으로 인한 폐 부종으로부터 유발되는 호흡곤란 (호흡 곤란); 2) 우심실이 대정맥 환류를 수용할 수 없을 때 발생하는 하지 부종; 및 3) 신체의 대사 필요를 충족시키기에 충분한 심장 박출량 (CO)을 지속시키는 데 실패한 심장의 불능으로 인한 피로 (문헌 [Kemp CD., & Conte JV., Cardiovasc. Pathol., 2011, 21, 365-371]). 또한, 증상의 중증도와 관련하여, HF 환자는 종종 "대상성" 또는 "대상부전성" 것으로 기재된다. 대상성 심부전에서, 증상은 안정하고, 체액 저류 및 폐 부종의 많은 명백한 특색은 부재한다. 대상부전성 심부전은 폐 부종의 급성 에피소드로서 나타날 수 있는 악화, 운동 내성의 감소, 및 운동 시 호흡곤란의 증가를 나타낸다 (문헌 [Millane T., et al., BMJ, 2000, 320, 559-562]).

[0008] 대사 요구를 충족시킬 수 없는 불량한 심장 수행능의 단순한 정의와 대조적으로, 궁극적으로 심부전으로 이어지는 다수의 기여 질환, 다수의 위험 인자, 및 많은 병리학적 변화는 이 질환을 과도하게 복잡하게 만든다 (문헌 [Jessup M. & Brozena S., N. Engl. J. Med., 2003, 348, 3007-2018]). HF의 병리생리상태에 관여하는 것으로 생각되는 유해 사건은 심근경색과 같은 매우 급성에서부터 평생 고혈압과 같은 보다 만성적인 손상에 이른다. 역사적으로, HF는 주로 감소된 좌심실 (LV) 수축 기능이 혈액의 배출을 제한하고 이에 따라 감소된 박출 계수 (EF는 일회 박출량/확장 말기 부피임)를 초래하는 "수축기 HF", 또는 능동적 이완이 감소되고 수동적 강직이 증가되어 확장기 동안 LV 충전을 제한하지만 전체 EF가 유지되는 "확장기 HF"로 기재되었다 (문헌 [Borlaug BA. & Paulus WJ., Eur Heart J., 2011, 32, 670-679]). 보다 최근에, 확장기 및 수축기 LV 기능장애가 이들 2개의 군에 대해 고유하게 특이적이지 않은 것으로 이해됨에 따라, 새로운 용어가 사용되었다: "감소된 박출 계수를 갖는 심부전" (HFrEF), 및 "보존된 박출 계수를 갖는 심부전" (HFpEF) (문헌 [Borlaug BA. & Paulus WJ., Eur Heart J., 2011, 32, 670-679]). 이들 2개의 환자 집단은 매우 유사한 징후 및 증상을 갖지만, HFrEF 및 HFpEF가 2개의 별개의 형태의 HF를 나타내는지 또는 공통적인 발병기전을 공유하는 단일 스펙트럼의 2개의 극단을 나타내는지는 현재 심혈관 집단 내에서 논쟁 중이다 (문헌 [Borlaug BA. & Redfield MM., Circ., 2011, 123, 2006-2013]), (문헌 [De Keulenaer GW., & Brutsaert DL., Circ., 2011, 123, 1996-2004]).

[0009] 0.09시간의 비교적 짧은 제1-단계 약동학적 반감기를 갖는 재조합 인간 렐락신 펩티드의 정맥내 (IV) 제제인 세렐락신이 현재 HF의 치료를 위해 개발되고 있다 (문헌 [Novartis, 2014]). 세렐락신은 정상적인 건강한 지원자 (NHV)에게 제공되었고, RBF (문헌 [Smith MC., et al., J. Am. Soc. Nephrol. 2006, 17, 3192-3197]) 및 추정 GFR (문헌 [Dahlke M., et al., J. Clin. Pharmacol., 2015, 55, 415-422])를 증가시키는 것으로 입증되었다. RBF의 증가는 또한 안정한 대상성 HF 환자에서 관찰되었다 (문헌 [Voors AA., et al., Cir. Heart Fail., 2014, 7, 994-1002]). 대규모 임상 연구에서, 세렐락신의 병원내 48시간 IV 주입에 반응하여 급성 대상부전성 HF (ADHF) 환자에서 신장 기능의 악화, HF의 악화에서의 유리한 변화, 뿐만 아니라 보다 적은 사망이 관찰되었다 (문헌 [Teerlink JR., et al., Lancet, 2013, 381, 29-39), (Ponikowski P., et al., Eur. Heart, 2014,

35, 431-441]). 세렐락신의 만성 투여가 HF 환자에게 지속적인 이익을 제공할 수 있음을 시사하여, 피하 펌프를 사용하여 6개월 동안 연속적으로 세렐락신을 투여받은 경피증 환자에서 혈청 크레아티닌 수준에 기초한 신장 기능의 개선이 관찰되었다 (문헌 [Teichman SL., et al., Heart Fail. Rev., 2009, 14, 321-329]). HF의 치료를 위한 치료제로서의 그의 잠재력에 추가로, 렐락신의 연속 피하 투여는 또한 폐 (문헌 [Unemori EN., et al., J. Clin. Invet., 1996, 98, 2739-2745]), 신장 (문헌 [Garber SL., et al., Kidney Int., 2001, 59, 876-882]), 및 간 손상 (문헌 [Bennett RG., Liver Int., 2014, 34, 416-426])의 다양한 동물 모델에서 효과적인 것으로 입증되었다.

[0010] 요약하면, 대규모의 증거가 포유동물 임신 동안 발생하는 적응 변화를 매개하는 RXFP1의 렐락신-의존성 효능작용에 대한 역할을 뒷받침하며, 이들 변화는 렐락신이 HF 환자에게 제공되는 경우에 유리한 생리학적 효과 및 결과로 해석된다. 폐, 신장 및 간 손상의 다양한 질환 모델에서의 추가의 전임상 동물 연구는 렐락신이 만성적으로 투여되는 경우에 HF에 추가로 여러 적응증에 대한 치료 이익을 제공할 잠재력을 갖는다는 증거를 제공한다. 보다 구체적으로, 만성 렐락신 투여는 폐 질환 (예를 들어, 특발성 폐 섬유증), 신장 질환 (예를 들어, 만성 신장 질환) 또는 간 질환 (예를 들어, 비-알콜성 지방간염 및 문맥 고혈압)을 앓고 있는 환자에게 유익할 수 있다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은 RXFP1 수용체 효능제로서 유용한 신규 벤조티아졸 유사체 (그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 포함)를 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0014] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 심부전, 섬유화 질환 및 관련 질환, 예컨대 폐 질환 (예를 들어, 특발성 폐 섬유증), 신장 질환 (예를 들어, 만성 신장 질환) 또는 간 질환 (예를 들어, 비-알콜성 지방간염 및 문맥 고혈압)의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0015] 본 발명의 화합물은 요법에 사용될 수 있다.

[0016] 본 발명의 화합물은 심부전의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

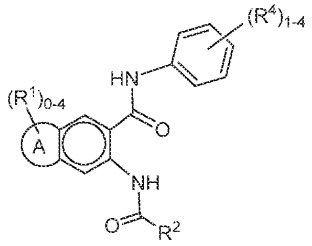
[0017] 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합하여, 또는 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 2종의 다른 작용제(들)와 조합하여 사용될 수 있다.

[0018] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명은 RXFP1 수용체 효능제인 화학식 (I)의 화합물, 그를 함유하는 조성물, 및 그의 사용 방법을 포괄한다.

[0020] 제1 측면에서, 본 발명은 특히 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



(I)

[0021]

[0022] 여기서:

[0023] 고리 A는, O, S(=O)$_p$, N 및 NR^{1a}로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하고 0-4개의 R^{1}로 치환된 5-원 헤테로시클릴이고;

[0024] R^1은 할로, 또는 0-5개의 할로 또는 -OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0025] R^{1a}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0026] R^2는 0-3개의 R^3 및 1개의 R^5로 치환된 페닐, 0-3개의 R^3 및 0-1개의 R^5로 치환된 비시클릭 카르보시클릴, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{2a}로부터 선택된 1-5개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^3 및 0-1개의 R^5로 치환된 5 내지 12-원 헤테로시클릴이고;

[0027] R^{2a}는 H, C_{1-3} 알킬, 또는 $C(=O)R^b$이고;

[0028] R^3은 할로, CN, OH, C_{1-4} 알킬, 또는 0-5개의 할로, OH, $-OC_{1-4}$ 알킬, 아릴, 또는 헤테로시클릴로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

[0029] R^4는 할로, CN, 0-5개의 할로로 치환된 C_{1-4} 알킬, OH, 또는 0-5개의 할로로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

[0030] R^5는 $-C(=O)NR^{13}R^{13}$, $-S(=O)_pNR^{13}R^{13}$, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-8} 알케닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-8} 알키닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-1개의 R^7로 치환된 3- 내지 12-원 헤테로시클릴이고; 단 R^2가 페닐이고, R^5가 헤테로시클릴인 경우, 상기 헤테로시클릴은 탄소 또는 질소 원자를 통해 페닐 고리에 결합되고;

[0031] R^6은 할로, CN, =O, -OH, $-OC_{1-4}$ 알킬, 또는 0-2개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0032] R^7은 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-5} 알킬, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^d로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

[0033] R^8은 할로, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aOR^b$, 또는 0-3개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0034] R^9는 $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aOR^b$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, $-S(O)_pR^c$, $-OP(=O)(OH)_2$, 0-3개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 카르보시클릴, 또는 O, $S(=O)_p$, 및 N 및 NR^d로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n$-헤테로시클릴이고;

[0035] R^{10}은 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-S(O)_pR^c$, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{12}로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

[0036] R^{11}은 -OH, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^aR^a$, 또는 아릴이고;

[0037] R^{12}는 H, C_{1-3} 알킬, 또는 아릴이고;

[0038] R^{13}은 H, 또는 0-2개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; R^{13} 및 R^{13}은 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소

원자와 함께 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 추가의 0-5개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0039] R^a는 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-$헤테로시클릴이거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-5개의 R^e로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0040] R^b는 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-$헤테로시클릴이고;

[0041] R^c는 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0042] R^d는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0043] R^e는 할로, CN, NO_2, =O, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^g로 치환된 $-(CH_2)_n-$카르보시클릴, 0-5개의 R^g로 치환된 $-(CH_2)_n-$헤테로시클릴, $-(CH_2)_nOR^f$, $-C(=O)OR^f$, $-C(=O)NR^fR^f$, $-NR^fC(=O)R^f$, $-S(=O)_pR^f$, $-S(=O)_pNR^fR^f$, $-NR^fS(=O)_pR^f$, $-NR^fC(=O)OR^f$, $-OC(=O)NR^fR^f$, 또는 $-(CH_2)_nNR^fR^f$이고;

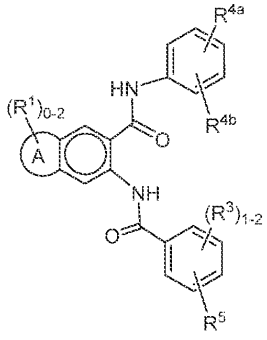
[0044] R^f는 H, 0-1개의 $-OC_{1-4}$ 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 R^f 및 R^f는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고;

[0045] R^g는 할로, CN, OH, $S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 아릴이고;

[0046] n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0047] p는 0, 1, 또는 2이다.

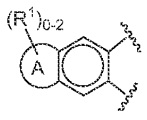
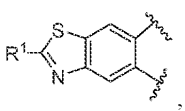
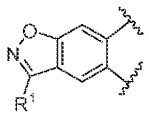
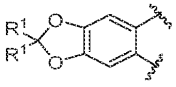
[0048] 제1 측면의 범주 내의 제2 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



(II)

[0049]

[0050] 여기서:

[0051]  은 , , 또는  이고;

[0052] R^1은 할로 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0053] R^3은 할로, C_{1-3} 알킬, 또는 0-4개의 할로로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

[0054] R^{4a}는 할로이고;

[0055] R^{4b}는 0-4개의 할로로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0056] R^5는 $-C(=O)NR^{13}R^{13}$, $-S(=O)_pNR^{13}R^{13}$, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-7} 알케닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-7} 알키닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 페닐, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-1개의 R^7로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고;

[0057] R^6은 할로, =O, -OH, $-OC_{1-4}$ 알킬, 또는 0-2개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0058] R^7은 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^d로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

[0059] R^8은 할로, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NHOR^b$, 또는 0-3개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0060] R^9는 $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aOR^b$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, $-S(O)_pR^c$이고;

[0061] R^{10}은 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{12}로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

[0062] R^{11}은 -OH, $-C(=O)OH$, 또는 아릴이고;

[0063] R^{12}는 H, C_{1-3} 알킬, 또는 아릴이고;

[0064] R^{13}은 H, 또는 0-1개의 R^6 및 0-1개의 R^7로 치환된 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^{13} 및 R^{13}은 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 추가의 0-5개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0065] R^a는 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-5} 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-5} 알키닐, 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-$헤테로시클릴이거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-5개의 R^e로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0066] R^b는 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-5} 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-5} 알키닐, 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-5개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n$-헤테로시클릴이고;

[0067] R^c는 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-5} 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{2-5} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0068] R^d는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0069] R^e는 할로, CN, =O, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{2-6} 알키닐, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-헤테로시클릴, $-(CH_2)_nOR^f$, $-C(=O)OR^f$, 또는 $-S(=O)_pR^f$이고;

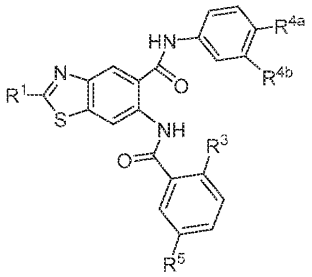
[0070] R^f는 H, 또는 0-1개의 $-OC_{1-4}$ 알킬로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0071] R^g는 할로, CN, OH, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 아릴이고;

[0072] n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0073] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0074] 제1 및 제2 측면의 범주 내의 제3 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



(III)

[0075]

[0076] 여기서:

[0077] R^1은 C_{1-2} 알킬이고;

[0078] R^3은 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

[0079] R^{4a}는 할로이고;

[0080] R^{4b}는 0-4개의 F로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0081] R^5는 $-S(=O)_pNR^{13}R^{13}$, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 페닐, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-1개의 R^7로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고;

[0082] R^6은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, -OH, 또는 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

[0083] R^7은 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알킬, OR^b, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, 0-5개의 R^e로 치환

된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^d로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-4개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

[0084] R^8은 할로, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NHR^a$, 또는 0-3개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0085] R^9는 $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aOR^b$, 또는 $-S(=O)_pNR^aR^a$이고;

[0086] R^{10}은 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 $-C(=O)R^b$이고;

[0087] R^{13} 및 R^{13}은 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, $S(=O)^p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 추가의 0-5개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0088] R^a는 H, 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-$헤테로시클릴이거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-4개의 R^e로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0089] R^b는 H, 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-$헤테로시클릴이고;

[0090] R^c는 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0091] R^d는 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

[0092] R^e는 할로, CN, =O, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-$헤테로시클릴, $-(CH_2)_nOR^f$, 또는 $-C(=O)OR^f$이고;

[0093] R^f는 H, 또는 0-1개의 $-OC_{1-4}$ 알킬로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0094] R^g는 할로, CN, OH, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0095] n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0096] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0097] 제3 측면의 범주 내의 제4 측면에서, 본 발명은

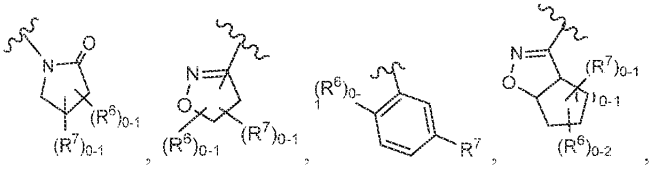
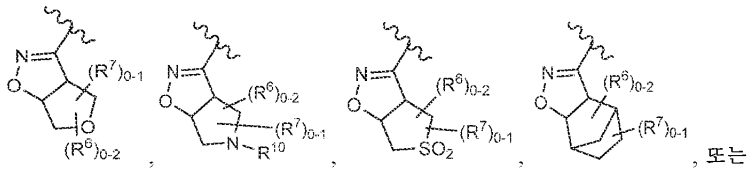
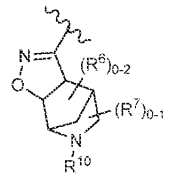
[0098] R^1이 $-CH_3$이고;

[0099] R^3이 $-OCH_3$이고;

[0100] R^{4a}가 F이고;

[0101] R^{4b}가 CF_3이고;

[0102] R^5가 $-S(=O)_2NR^{13}R^{13}$,

[0103] 이고;

[0104] R^6이 할로, C_{1-4} 알킬, -OH, 또는 $-OC_{1-4}$ 알킬이고;

[0105] R^7이 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)NR^aR^a$, 또는 0-2개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0106] R^8이 할로, $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0107] R^9가 $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, 또는 $-OC(=O)NR^aR^a$이고;

[0108] R^{10}이 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-C(=O)R^b$이고;

[0109] R^{11}이 -OH이고;

[0110] R^{13} 및 R^{13}이 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, $S(=O)_p$ 및 N으로부터 선택된 추가의 0-5개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0111] R^a가 H, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

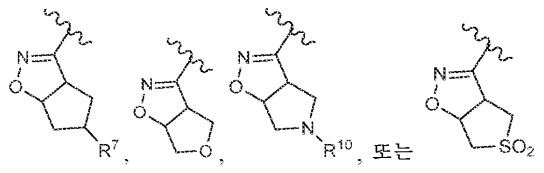
[0112] R^b가 H, 0-1개의 R^e로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 헤테로시클릴이고;

[0113] R^e가 $-OR^f$이고;

[0114] R^f가 H, 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬로 치환된 C_{1-3} 알킬인

[0115] 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0116] 제4 측면의 범주 내의 제5 측면에서, 본 발명은

[0117] R^5가  이고;

[0118] R^7이 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0119] R^9가 $-OR^b$이고;

[0120] R^{10}이 H 또는 -C(=O)R^{b}이고;

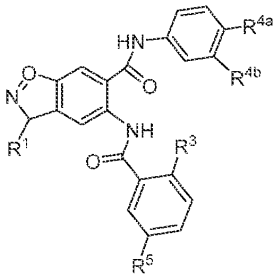
[0121] R^{b}가 H, 또는 0-1개의 R^{e}로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0122] R^{e}가 -OR^{f}이고;

[0123] R^{f}가 H 또는 C_{1-2} 알킬인

[0124] 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0125] 제2 측면의 범주 내의 제6 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



(IV)

[0126]

[0127] 여기서:

[0128] R^{1}은 C_{1-2} 알킬이고;

[0129] R^{3}은 -OC_{1-4} 알킬이고;

[0130] R^{4a}는 할로이고;

[0131] R^{4b}는 0-4개의 F로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0132] R^{5}는 OH로 치환된 C_{2-4} 알키닐, 또는 0-3개의 R^{6} 및 0-2개의 R^{7}로 치환된 페닐이고;

[0133] R^{6}은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, -OH, 또는 -OC_{1-4} 알킬이고;

[0134] R^{7}은 0-1개의 R^{8} 및 0-1개의 R^{9}로 치환된 C_{1-2} 알킬이고;

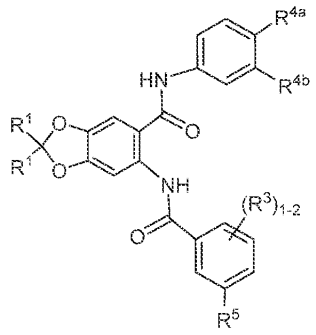
[0135] R^{8}은 할로, 또는 0-3개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0136] R^{9}는 -OR^{b}, -OC(=O)N$R^{a}R^{a}$, 또는 -OC(=O)NR^{a}OR^{b}이고;

[0137] R^{a}는 H, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0138] R^{b}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

[0139] 제1 측면의 범주 내의 제7 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



(V)

[0140]

[0141] 여기서:

[0142] R^1은 할로이고;

[0143] R^3은 할로, C_{1-3} 알킬, 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬이고;

[0144] R^{4a}는 할로이고;

[0145] R^{4b}는 0-3개의 할로로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0146] R^5는 $-C(=O)NR^{13}R^{13}$, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 페닐, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6 및 0-1개의 R^7로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고;

[0147] R^6은 할로, =O, -OH, $-OC_{1-4}$ 알킬, 또는 0-2개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0148] R^7은 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, 0-4개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^d로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-4개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

[0149] R^8은 할로, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NHOR^b$, 또는 0-3개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0150] R^9는 $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, 또는 $-S(O)_pR^c$이고;

[0151] R^{10}은 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-S(O)_pR^c$, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{12}로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

[0152] R^{11}은 -OH, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^aR^a$, 또는 아릴이고;

[0153] R^{12}는 H, C_{1-3} 알킬, 또는 아릴이고;

[0154] R^{13}은 H, 또는 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나; 또는 R^{13} 및 R^{13}은 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, S(=O)p, N 및 NR^{10}으로부터 선택된 추가의 0-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-3개의 R^6

및 0-2개의 R^7로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0155] R^a는 H, 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n$-헤테로시클릴이거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-4개의 R^e로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0156] R^b는 H, 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 또는 0-4개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_n$-헤테로시클릴이고;

[0157] R^c는 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0158] R^d는 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

[0159] R^e는 할로, CN, =O, 0-5개의 R^g로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-헤테로시클릴, $-(CH_2)_nOR^f$, 또는 $-C(=O)OR^f$이고;

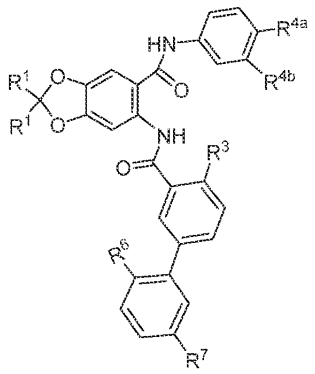
[0160] R^f는 H, 또는 0-1개의 $-OC_{1-4}$ 알킬로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0161] R^g는 할로, CN, OH, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0162] n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0163] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0164] 제7 측면의 범주 내의 제8 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



(VI)

[0165]

[0166] 여기서:

[0167] R^1은 F이고;

[0168] R^3은 $-OCH_3$이고;

[0169] R^{4a}는 F이고;

[0170] R^{4b}는 CF_3이고;

[0171] R^6은 할로이고;

[0172] R^7은 $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, 또는 $-C(=O)NR^aS(=O)_pC_{1-4}$ 알킬이고;

[0173] R^a는 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 0-4개의 R^e로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0174] R^b는 H, 또는 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0175] R^e는 할로, CN, =O, 또는 C_{1-6} 알킬이다.

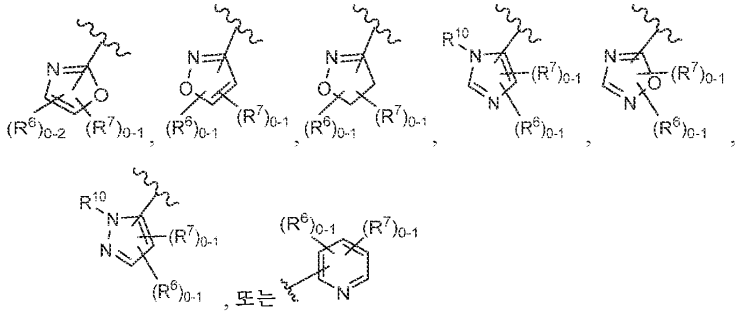
[0176] 제7 측면의 범주 내의 제9 측면에서, 본 발명은

[0177] R^1이 F이고;

[0178] R^3이 $-OCH_3$이고;

[0179] R^{4a}가 F이고;

[0180] R^{4b}가 CF_3이고;

[0181] R^5가  이고;

[0182] R^6이 할로, -OH, 또는 0-1개의 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0183] R^7이 $-NR^aR^a$ 또는 $-S(=O)_2NR^aR^a$이고;

[0184] R^{10}이 H, $-C(=O)R^b$, 또는 0-1개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0185] R^{11}이 -OH, $-C(=O)OH$, 또는 아릴이고;

[0186] R^a가 H 또는 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^a 및 R^a가 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고;

[0187] R^b가 H 또는 C_{1-3} 알킬인

[0188] 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

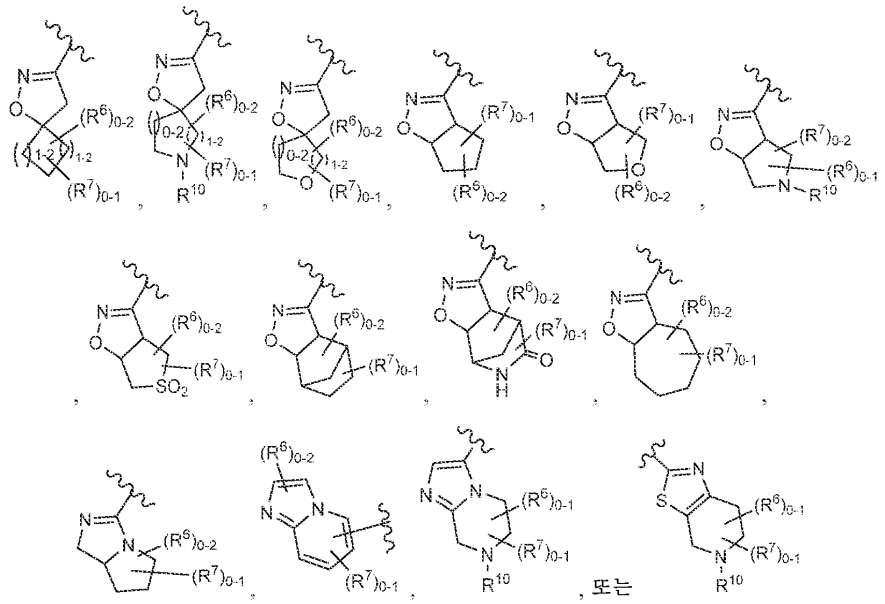
[0189] 제7 측면의 범주 내의 제10 측면에서, 본 발명은

[0190] R^1이 F이고;

[0191] R^3이 $-OCH_3$이고;

[0192] R^{4a}가 F이고;

[0193] R^{4b}가 CF_3이고;

[0194] R^5가  이고;

[0195] R^6이 할로, =O, -OH, $-OC_{1-4}$ 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0196] R^7이 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-3} 알킬, $-NR^aR^a$, 또는 $-NR^aC(=O)R^b$이고;

[0197] R^8이 $-C(=O)OR^b$이고;

[0198] R^9가 OH이고;

[0199] R^{10}이 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-3} 알킬, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{12}로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-4개의 R^e로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

[0200] R^{11}이 -OH, -C(=O)OH, 또는 $C(=O)NR^aR^a$이고;

[0201] R^{12}가 H 및 C_{1-3} 알킬이고;

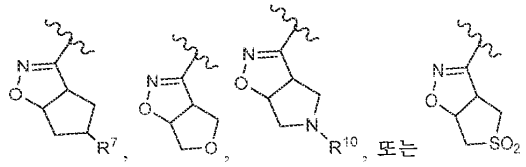
[0202] R^a가 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0203] R^b가 H, 또는 0-1개의 R^e로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0204] R^e가 OH인

[0205] 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0206] 제10 측면의 범주 내의 제11 측면에서, 본 발명은

[0207] R^5가  이고;

[0208] R^7이 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0209] R^9가 -OH이고;

[0210] R^{10}이 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-C(=O)R^{b}$이고;

[0211] R^{11}이 -OH이고;

[0212] R^{b}가 H, 또는 0-1개의 R^{e}로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0213] R^{e}가 OH인

[0214] 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

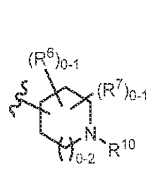
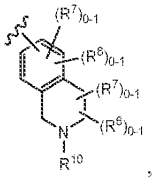
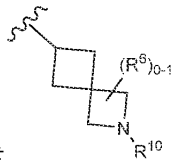
[0215] 제7 측면의 범주 내의 제12 측면에서, 본 발명은

[0216] R^{1}이 F이고;

[0217] R^{3}이 $-OCH_3$이고;

[0218] R^{4a}가 F이고;

[0219] R^{4b}가 CF_3이고;

[0220] R^{5}가 , , 또는 이고;

[0221] R^{6}이 할로, =O, -OH, $-OC_{1-4}$ 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0222] R^{7}이 0-1개의 R^{8} 및 0-1개의 R^{9}로 치환된 C_{1-2} 알킬, $-NR^{a}R^{a}$, $-NR^{a}C(=O)R^{b}$, $-NR^{a}C(=O)OR^{b}$, 또는 $-C(=O)OR^{b}$이고;

[0223] R^{8}이 $-C(=O)OR^{b}$, $-C(=O)NHR^{a}$, $-C(=O)NHOR^{b}$, 또는 0-3개의 할로 또는 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0224] R^{9}가 $-NR^{a}C(=O)R^{b}$이고;

[0225] R^{10}이 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-C(=O)R^{b}$, $-C(=O)OR^{b}$, $-C(=O)NR^{a}R^{a}$, $-S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬, 0-5개의 R^{e}로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 O, $S(=O)_p$, N 및 NR^{12}로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하고 0-5개의 R^{e}로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고;

[0226] R^{11}이 -OH, $-C(=O)OH$, 또는 $C(=O)NR^{a}R^{a}$이고;

[0227] R^{12}는 H, C_{1-3} 알킬, 또는 아릴이고;

[0228] R^{a}가 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0229] R^{b}가 H, 또는 0-1개의 R^{e}로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0230] R^{e}가 OH인

[0231] 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0232] 제7 측면의 범주 내의 제13 측면에서, 본 발명은

[0233] R^{1}이 F이고;

[0234] R^3이 $-OCH_3$이고;

[0235] R^{4a}가 F이고;

[0236] R^{4b}가 CF_3이고;

[0237] R^5가 $-C(=O)NR^{13}R^{13}$이고;

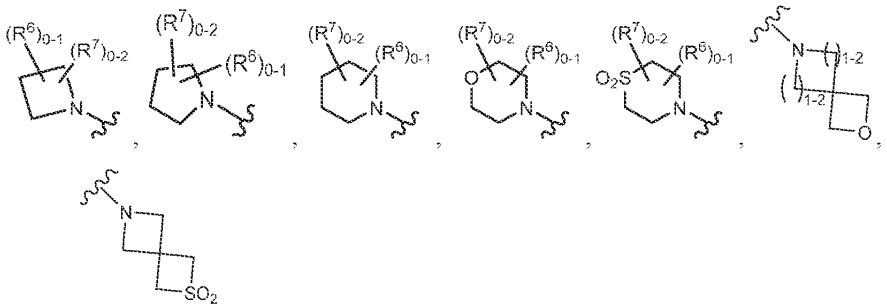
[0238] R^6이 할로, -OH, 또는 0-1개의 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0239] R^7이 $-S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 0-2개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0240] R^{10}이 H, $-C(=O)R^b$, 또는 0-1개의 R^{11}로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0241] R^{11}이 -OH, $-C(=O)OH$, 또는 아릴이고;

[0242] R^{13}이 H, 또는 0-1개의 R^6 및 0-1개의 R^7로 치환된 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^{13} 및 R^{13}이 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께



[0243] 으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0244] R^b가 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0245] R^e가 $-S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬인

[0246] 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0247] 제13 측면의 범주 내의 제14 측면에서, 본 발명은

[0248] R^5가 $-C(=O)NHR^{13}$이고;

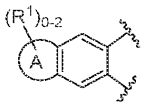
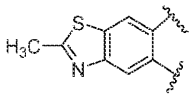
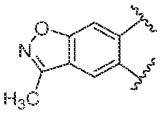
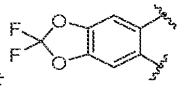
[0249] R^{13}이 0-1개의 R^7로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0250] R^7이 0-2개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0251] R^e가 $-S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬인

[0252] 화학식 (?)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

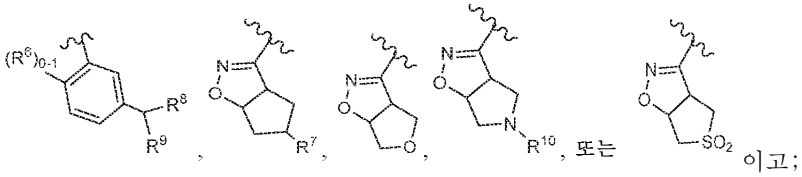
[0253] 제2 측면의 범주 내의 제15 측면에서, 본 발명은

[0254]  이 , , 또는  이고;

[0255] R^3이 $-OC_{1-3}$ 알킬이고;

[0256] R^{4a}가 F이고;

[0257] R^{4b}가 CF_3이고;

[0258] R^5가 $-C(=O)NHR^{13}$,  이고;

[0259] R^7이 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-3} 알킬 또는 0-5개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0260] R^8이 할로, $-C(=O)OR^b$, 또는 0-3개의 할로로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0261] R^9가 $-OH$, $-NR^aC(=O)R^b$ 또는 $-OC(=O)NR^aR^a$이고;

[0262] R^{10}이 H, 0-2개의 R^{11}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-C(=O)R^b$이고;

[0263] R^{11}이 $-OH$이고;

[0264] R^{13}이 H, 또는 0-1개의 R^7로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0265] R^b가 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 헤테로시클릴이고;

[0266] R^e가 $-OR^f$ 또는 $-S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬이고;

[0267] R^f가 H 또는 C_{1-3} 알킬인

[0268] 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0269] 제12 측면의 범주 내의 제16 측면에서, 본 발명은

[0270] R^1이 F이고;

[0271] R^3이 $-OCH_3$이고;

[0272] R^{4a}가 F이고;

[0273] R^{4b}가 CF_3이고;

[0274] R^5가 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-3개의 R^6 및 0-2개의 R^7로 치환된 C_{2-6} 알키닐이고;

[0275] R^6이 할로, $-OH$, 또는 0-1개의 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

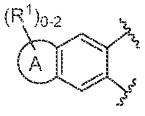
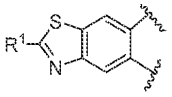
[0276] R^7이 $-OR^b$ 또는 $-NR^aR^a$이고;

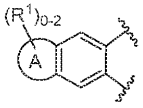
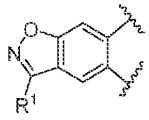
[0277] R^a가 H 또는 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고;

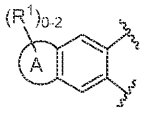
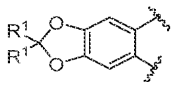
[0278] R^b가 H, C_{1-3} 알킬, 또는 헤테로시클릴인

[0279] 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0280] 화학식 (I)의 화합물에 대해, R^1, R^2, R^3, R^4 (R^{4a}, R^{4b}), R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, 및 R^g를 포함한 가변 치환기의 임의의 예의 범주는 가변 치환기의 임의의 다른 예의 범주와 독립적으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 상이한 측면의 조합을 포함한다.

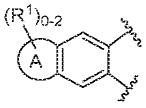
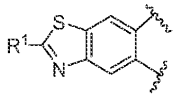
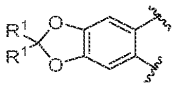
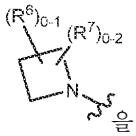
[0281] 화학식 (II)의 한 실시양태에서,  은  이다.

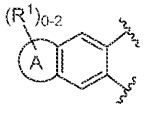
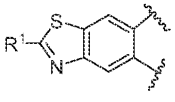
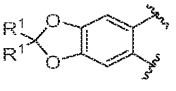
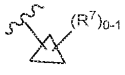
[0282] 화학식 (II)의 또 다른 실시양태에서,  은  이다.

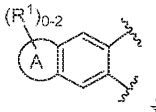
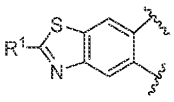
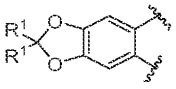
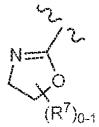
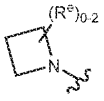
[0283] 화학식 (II)의 또 다른 실시양태에서,  은  이다.

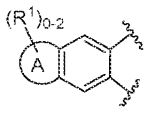
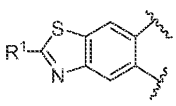
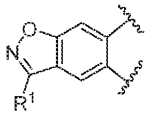
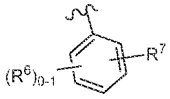
[0284] 화학식 (II)의 또 다른 실시양태에서, R^{4a}는 F이다.

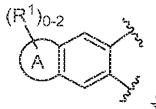
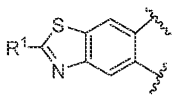
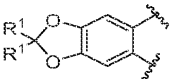
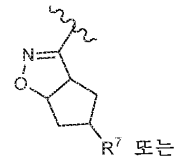
[0285] 화학식 (II)의 또 다른 실시양태에서, R^{4b}는 CF_3이다.

[0286] 화학식 (II)의 또 다른 실시양태에서,  은  또는  이고; R^3은 F 또는 $-OCH_3$이고; R^{4a}는 F이고; R^{4b}는 CF_3이고; R^5는 $-C(=O)NR^{13}R^{13}$이고; R^{13}은 H, 또는 0-1개의 R^7로 치환된 C_{1-5} 알킬이거나; 또는 R^{13} 및 R^{13}은 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께  을 형성하고; R^6은 -OH 또는 C_{1-3} 알킬이고; R^7은 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-3} 알킬, $-S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 0-2개의 R^e로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이고; R^9는 -OH이고; R^e는 $-S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬이다.

[0287] 화학식 (II)의 또 다른 실시양태에서,  은  또는  이고; R^3은 F 또는 $-OCH_3$이고; R^{4a}는 F이고; R^{4b}는 CF_3이고; R^5는  이고; R^7은 0-1개의 R^9 또는 $-C(=O)NHR^a$로 치환된 C_{1-5} 알킬이고; R^9는 -OH이고; R^a는 H, C_{1-3} 알킬, $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$ 시클로알킬, 또는 $-(CH_2)_{0-1}-$헤테로시클릴이다.

[0288] 화학식 (II)의 또 다른 실시양태에서,  은  또는  이고; R^3은 F 또는 $-OCH_3$이고; R^{4a}는 F이고; R^{4b}는 CF_3이고; R^5는  이고; R^7은 $-C(=O)NR^aR^a$이고; R^a 및 R^a는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소 원자와 함께  을 형성하고; R^e는 0-2개의 R^g로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; R^g는 $-O_H$ 알킬이다.

[0289] 화학식 (II)의 또 다른 실시양태에서,  은  또는  이고; R^3은 F 또는 $-OCH_3$이고; R^{4a}는 F이고; R^{4b}는 CF_3이고; R^5는  이고; R^6은 F이고; R^7은 $-S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬, $-S(=O)_2NHR^a$, 또는 0-1개의 R^8 및 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; R^8은 $-C(=O)OH$ 또는 CF_3이고; R^9는 $-NHR^a$, $-NHC(=O)R^b$, $-NHS(=O)_pC_{1-4}$ 알킬 또는 $-OC(=O)NHR^a$이고; R^a는 H, C_{1-3} 알킬, $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$ 시클로알킬, 또는 0-2개의 R^e로 치환된 $-(CH_2)_{0-1}-$페닐이고; R^b는 H 또는 헤테로시클릴이고; R^e는 C_{1-3} 알킬, $-(CH_2)_{0-1}OR^f$이고; R^f는 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

[0290] 화학식 (II)의 또 다른 실시양태에서,  은  또는  이고; R^3은 F 또는 $-OCH_3$이고; R^{4a}는 F이고; R^{4b}는 CF_3이고; R^5는  이고; R^7은 0-1개의 R^9로 치환된 C_{1-4} 알킬이고; R^9는 $-OH$이고; R^{10}은 $-C(=O)R^b$이고; R^b는 H, 또는 0-4개의 R^e로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; R^e는 $-(CH_2)_{0-1}OR^f$이고; R^f는 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

[0291] 달리 명시되지 않는 한, 이들 용어는 하기 의미를 갖는다.

[0292] "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

[0293] "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_1 내지 C_{10} 알킬" 또는 "C_{1-10} 알킬" (또는 알킬렌)은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, 및 C_{10} 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 추가적으로, 예를 들어 "C_1 내지 C_6 알킬" 또는 "C_1-C_6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬 기는 비치환되거나 또는 적어도 1개의 수소가 또 다른 화학적 기에 의해 대체되어 치환될 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸) 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "C_0 알킬" 또는 "C_0 알킬렌"이 사용되는 경우,

이는 직접 결합을 나타내는 것으로 의도된다. "알킬"은 또한 듀테로알킬, 예컨대 CD_3을 포함한다.

[0294] "알케닐" 또는 "알케닐렌"은 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위의 탄화수소 쇄를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_2 내지 C_6 알케닐" 또는 "C_{2-6} 알케닐" (또는 알케닐렌)은 C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 알케닐 기; 예컨대 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐을 포함하는 것으로 의도된다.

[0295] "알키닐" 또는 "알키닐렌"은 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위의 탄화수소 쇄를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_2 내지 C_6 알키닐" 또는 "C_{2-6} 알키닐" (또는 알키닐렌)은 C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 알키닐 기; 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐을 포함하는 것으로 의도된다.

[0296] "카르보사이클", "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭 잔기"는 임의의 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- 또는 13-원 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 고리를 의미하는 것으로 의도되며, 이들 중 임의의 것은 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다. 이러한 카르보시클릴의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헵테닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비시클로옥탄, [4.3.0]비시클로노난, [4.4.0]비시클로데칸 (데칼린), [2.2.2]비시클로옥탄, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸, 안트라세닐 및 테트라히드로나프틸 (테트랄린)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 상기 제시된 바와 같이, 가교된 고리는 또한 카르보시클릴의 정의에 포함된다 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄). 가교된 고리는 1개 이상의 탄소 원자가 2개의 비-인접 탄소 원자를 연결하는 경우에 발생한다. 바람직한 가교는 1 또는 2개의 탄소 원자이다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시키는 것임에 주목한다. 고리가 가교되는 경우, 고리에 대해 언급된 치환기는 또한 가교 상에 존재할 수 있다. 용어 "카르보시클릴"이 사용되는 경우, 이는 "아릴", "시클로알킬" 및 "스피로시클로알킬"을 포함하는 것으로 의도된다. 바람직한 카르보시클릴은, 달리 명시되지 않는 한, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 인다닐이다.

[0297] "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 멀티시클릭 고리계를 비롯한 고리화된 알킬 기를 의미하는 것으로 의도된다. "C_3 내지 C_7 시클로알킬" 또는 "C_{3-7} 시클로알킬"은 C_3, C_4, C_5, C_6 및 C_7 시클로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 모노시클릭 시클로알킬의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 멀티시클릭 시클로알킬의 비제한적 예는 1-데칼리닐, 노르보르닐 및 아다만틸을 포함한다.

[0298] "스피로시클로알킬"은 고리 둘 다가 단일 원자를 통해 연결된 탄화수소 비시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 고리는 크기 및 성질이 상이하거나, 또는 크기 및 성질이 동일할 수 있다. 예는 스피로펜탄, 스피로헥산, 스피로헵탄, 스피로옥탄, 스피로노난 또는 스피로데칸을 포함한다.

[0299] "비시클릭 카르보시클릴" 또는 "비시클릭 카르보시클릭 기"는 2개의 융합된 고리를 함유하고 탄소 원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 카르보시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 제2 고리에 융합된 벤조 고리이고; 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화된 5- 또는 6-원 탄소 고리이다. 비시클릭 카르보시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 카르보시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 임의의 탄소 상에서 치환될 수 있다. 비시클릭 카르보시클릭 기의 예는 나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸 및 인다닐이나 이에 제한되지는 않는다.

[0300] "아릴" 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 탄화수소, 예를 들어 페닐, 나프틸 및 페난트라닐을 지칭한다. 아릴 모이어티는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)]에 기재되어 있다.

[0301] "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 의미하는 것으로 의도되며, 여기서 상기 페닐 기는 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환될 수 있다.

[0302] "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 고리"는 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화이고, 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 또는 14-원

폴리시클릭 헤테로시클릭 고리를 의미하는 것으로 의도되며; 임의의 상기 정의된 헤테로시클릭 고리가 벤젠 고리에 융합된 임의의 폴리시클릭 기를 포함한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 $S(O)_p$, 여기서 p는 0, 1 또는 2임). 질소 원자는 치환 또는 비치환될 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H 또는 정의된 경우에 또 다른 치환기임). 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있다. 본원에 기재된 헤테로시클릭 고리는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로시클릴 내의 질소는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로시클릴 내의 S 및 O 원자의 총 수가 1을 초과하는 경우, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로시클릴 내의 S 및 O 원자의 총 수가 1 이하인 것이 바람직하다. 가교된 고리는 또한 헤테로시클릴의 정의에 포함된다. 용어 "헤테로시클릴"이 사용되는 경우, 이는 헤테로아릴을 포함하는 것으로 의도된다.

[0303] 헤테로시클릴의 예는 아크리디닐, 아제티디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 이미다졸로피리디닐, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸로피리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸로피리디닐, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸로피리디닐, 옥사졸리디닐페리미디닐, 옥스인돌릴, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2-피롤리도닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라졸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티아졸로피리디닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 예를 들어 상기 헤테로시클릴을 함유하는 융합된 고리 및 스피로 화합물이 포함된다.

[0304] "비시클릭 헤테로시클릴" "비시클릭 헤테로시클릴" 또는 "비시클릭 헤테로시클릭 기"는 2개의 융합된 고리를 함유하고, 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 헤테로시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 제2 고리에 각각 융합된 5-원 헤테로아릴 고리, 6-원 헤테로아릴 고리 또는 벤조 고리를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 고리이다. 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 모노시클릭 고리이고, 5-원 헤테로시클릴, 6-원 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴을 포함한다 (단, 제2 고리가 카르보시클릴인 경우에 제1 고리는 벤조가 아님).

[0305] 비시클릭 헤테로시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 헤테로시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로시클릴 내의 S 및 O 원자의 총 수가 1을 초과하는 경우, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로시클릴 내의 S 및 O 원자의 총 수가 1 이하인 것이 바람직하다.

[0306] 비시클릭 헤테로시클릭 기의 예는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 크로마닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살리닐 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸리닐이나 이에 제한되지는 않는다.

[0307] "헤테로아릴"은 적어도 1개의 헤테로원자 고리원, 예컨대 황, 산소 또는 질소를 포함하는 안정한 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 의미하는 것으로 의도된다. 헤테로아릴 기는 비제한적으로 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴,

피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐, 벤조디옥솔라닐 및 벤조디옥산을 포함한다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환된다. 질소 원자는 치환 또는 비치환된다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H 또는 정의된 경우에 또 다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 $S(O)_p$, 여기서 p는 0, 1 또는 2임).

[0308] 본원에 언급된 용어 "치환된"은 적어도 1개의 수소 원자가 비-수소 기로 대체되며, 단 정상 원자가가 유지되고 치환이 안정한 화합물을 생성하는 것을 의미한다. 치환기가 케토 (즉, =O)인 경우, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 케토 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 고리계 (예를 들어, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭)가 카르보닐 기 또는 이중 결합으로 치환된 것으로 언급되는 경우, 카르보닐 기 또는 이중 결합은 고리의 일부 (즉, 내부)인 것으로 의도된다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N)이다.

[0309] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자가 존재하는 경우 (예를 들어, 아민), 이들을 산화제 (예를 들어, mCPBA 및/또는 과산화수소)로의 처리에 의해 N-옥시드로 전환시켜 본 발명의 다른 화합물을 수득할 수 있다. 따라서, 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 둘 다를 포괄하는 것으로 간주된다.

[0310] 임의의 가변기가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어 기가 0-3개의 R 기로 치환된 것으로 제시된 경우, 상기 기는 3개 이하의 R 기로 임의로 치환될 수 있고, 각 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0311] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 이러한 치환기를 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되게 하는 원자를 나타내지 않고 열거되는 경우, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0312] 본 발명은 화합물의 모든 제약상 허용되는 염 형태를 포함한다. 제약상 허용되는 염은 반대 이온이 화합물의 생리학적 활성 또는 독성에 유의하게 기여하지 않고, 그 자체로 약리학적 등가물로서 기능하는 것이다. 이들 염은 상업적으로 입수가능한 시약을 사용하여 통상의 유기 기술에 따라 제조될 수 있다. 일부 음이온성 염 형태는 아세테이트, 아시스트레이트, 베실레이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코우로네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 아이오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 크시노포에이트를 포함한다. 일부 양이온성 염 형태는 암모늄, 알루미늄, 벤자틴, 비스무트, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 4-페닐시클로헥실아민, 피페라진, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연을 포함한다.

[0313] 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 명칭은 그의 모든 입체 및 광학 이성질체 및 이러한 이성질체가 존재하는 경우에 라세미체를 포괄할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범주 내에 있다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 입체이성질체의 예이다. 용어 "거울상이성질체"는 서로 거울상이고 중첩가능하지 않는 한 쌍의 분자 종 중 하나를 지칭한다. 용어 "부분입체이성질체"는 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 용어 "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 등몰량의 2종의 거울상이성질체 종으로 구성된 조성물을 지칭하며, 여기서 조성물은 광학 활성이 결여되어 있다.

[0314] 본 발명은 화합물, 회전장애이성질체 및 회전 이성질체의 모든 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0315] 본 발명의 화합물을 제조하는 데 사용된 모든 방법 및 여기서 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다.

[0316] 기호 "R" 및 "S"는 키랄 탄소 원자(들) 주위의 치환기의 배위를 나타낸다. 이성질체 기술어 "R" 및 "S"는 코어 분자에 대한 원자 배위(들)를 나타내기 위해 본원에 기재된 바와 같이 사용되고, 문헌 [IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)]에 정의된 바와 같이 사용되도록 의도된다.

[0317] 용어 "키랄"은 그의 거울상과의 중첩을 불가능하게 하는 분자의 구조적 특징을 지칭한다. 용어 "호모키랄"은 거울상이성질체 순도의 상태를 지칭한다. 용어 "광학 활성"은 호모키랄 분자 또는 키랄 분자의 비라세미 혼합물이 편광면을 회전시키는 정도를 지칭한다.

[0318] 본 발명은 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C를 포함한다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 생물학적 활성을 결정하는 데 있어서 표준물 및 시약으로서 다양한 잠재적 용도를 가질 수 있다. 안정성 동위원소의 경우, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적 또는 약동학적 특성을 유리하게 변형시키는 잠재력을 가질 수 있다.

[0319] 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 명칭은 그의 모든 입체 및 광학 이성질체 및 이러한 이성질체가 존재하는 경우에 라세미체를 포괄할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범주 내에 있다. C=C 이중 결합, C=N 이중 결합, 고리계 등의 많은 기하 이성질체가 또한 화합물에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체가 기재되어 있고, 이는 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 형태는 라세미 형태의 분할에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는 데 사용된 모든 방법 및 여기서 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물이 제조되는 경우, 이들은 통상적인 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다. 공정 조건에 따라, 본 발명의 최종 생성물은 유리 (중성) 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염 둘 다는 본 발명의 범주 내에 있다. 원하는 경우, 화합물의 한 형태는 또 다른 형태로 전환될 수 있다. 유리 염기 또는 산은 염으로 전환될 수 있고; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환될 수 있고; 본 발명의 이성질체 화합물의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물, 그의 유리 형태 및 염은 다수의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 여기서 수소 원자는 분자의 다른 부분으로 전위되고, 분자의 원자들 사이의 화학 결합은 결과적으로 재배열된다. 모든 호변이성질체 형태는, 이들이 존재할 수 있는 한, 본 발명에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0320] 용어 "입체이성질체"는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 동일한 구성의 이성질체를 지칭한다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 입체이성질체의 예이다. 용어 "거울상이성질체"는 서로 거울상이고 중첩가능하지 않는 한 쌍의 분자 종 중 하나를 지칭한다. 용어 "부분입체이성질체"는 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 용어 "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 등몰량의 2종의 거울상이성질체 종으로 구성된 조성물을 지칭하며, 여기서 조성물은 광학 활성이 결여되어 있다.

[0321] 생물학적 방법

[0322] RXFP1시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP) 검정. 인간 배아 신세포 293 (HEK293) 세포 및 인간 RXFP1을 안정하게 발현하는 HEK293 세포를 10% 검증 FBS, 및 300 μg/ml 히그로마이신 (라이프 테크놀로지스)이 보충된 MEM 배지에서 배양하였다. 세포를 해리시키고, 검정 완충제 중에 현탁시켰다. 검정 완충제는 20 mM HEPES, 0.05% BSA 및 0.5 mM IBMX를 함유하는 HBSS 완충제 (칼슘 및 마그네슘 함유)였다. 세포 (웰당 3000개 세포, 예외로 인간 RXFP1을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에 대해서는 웰당 1500개 세포)를 384-웰 프록시플레이트 (퍼킨-엘머)에 첨가하였다. 세포를 즉시 0.010 nM 내지 50 μM 범위의 최종 농도에서 DMSO 중 시험 화합물 (2% 최종)로 처리하였다. 세포를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. HTRF 하이레인지(HiRange) cAMP 검정 시약 키트 (시스바이오(Cisbio))를 제조업체의 지침서에 따라 사용하여 세포내 cAMP의 수준을 결정하였다. 크립테이트 접합된 항-cAMP 및 d2 형광단-표지된 cAMP의 용액을 공급된 용해 완충제 중에서 개별적으로 제조하였다. 반응이 완료되면, 세포를 동일 부피의 d2-cAMP 용액 및 항-cAMP 용액으로 용해시켰다. 1시간 실온 인큐베이션 후, 400 nm 여기 및 590 nm 및 665 nm에서의 이중 방출에서 엔비전(Envision) (퍼킨-엘머)을 사용하여 시간-분해 형광 강도를 측정하였다. 보정 곡선은 cAMP 농도에 대해 665 nm 방출로부터의 형광 강도 대 590 nm 방출로부터의 강도의 비를 플롯팅함으로써 2.7 μM 내지 0.1 pM 범위의 농도에서 외부 cAMP 표준으로 구축하였다. 이어서, cAMP 수준 대 화합물 농도의 플롯으로부터 4-파라미터 로지스틱 방정식에 피팅함으로써 cAMP 생산을 억제

하는 화합물의 효력 및 활성을 결정하였다.

[0323] 하기 개시된 실시예를 상기 기재된 인간 RXFP1 (hRXFP1) HEK293 cAMP 검정에서 시험하였고, 효능제 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 표 1-3은 실시예에 대해 측정된 hRXFP1 HEK293 cAMP 검정에서의 EC_{50} 값을 열거한다.

[0324] 표 A는 실시예에 대해 측정된 hRXFP1 HEK293 cAMP 검정에서의 EC_{50} 값을 열거한다.

[0325] 표 A

실시예	cAMP hRXFP1 HEK293 검정 EC_{50} (nM)
2	1000
3	8.6
4	30
5	16
6	28
7	31
8	40
9	110
10	130
11	160
12	290
13	540
14	1400
15	180
16	46
19	1000
21	4100
22	8
23	750
24	750
26	1900
27	2200
28	3700
29	2700
30	15
31	116

[0326]

[0327]

32	18
34	1345
35	6
36	14
37	56
38	84
39	90
40	196
41	562
42	1202
43	13
44	16
45	6
46	49
47	85
48	196
49	154
50	98
51	21
52	683
53	33
54	683
55	322
57	125
58	1060
59	41
61	17
62	646
64	37
65	285
66	338

67	309
68	173
69	42
70	132
71	43
72	65
73	96
74	127
75	231
76	258
77	487
78	262
79	275
80	260
81	282
82	144
83	399
84	485
87	161
88	274
92	2638
93	1090
94	1397
95	862
96	339
97	666
98	1.3
99	3.9
100	8.4
101	9.8
102	10.6

[0328]

[0329] 제약 조성물 및 사용 방법

[0330] 화학식 (I)의 화합물은 RXFP1 수용체 효능제이고, 의학적 적응증, 예컨대 심부전, 섬유화 질환, 및 관련 질환, 예컨대 폐 질환 (예를 들어, 특발성 폐 섬유증), 신장 질환 (예를 들어, 만성 신장 질환), 또는 간 질환 (예를 들어, 비-알콜성 지방간염 및 문맥 고혈압)의 치료에 사용될 수 있다.

[0331] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이다.

[0332] 본 발명의 또 다른 측면은 렐락신-관련 장애의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이다.

[0333] 본 발명의 또 다른 측면은 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 렐락신과 연관된 질환을 치료하는 방법이다.

[0334] 본 발명의 또 다른 측면은 심혈관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 심혈관 질환을 치료하는 방법이다.

[0335] 본 발명의 또 다른 측면은 심부전의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 심부전을 치료하는 방법이다.

[0336] 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 섬유증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하

는 것을 포함하는, 섬유증을 치료하는 방법이다.

[0337] 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 섬유증과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 섬유증과 연관된 질환을 치료하는 방법이다.

[0338] 본 발명의 또 다른 측면은 신부전의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 신부전을 치료 또는 예방하는 방법이다.

[0339] 본 발명의 또 다른 측면은 신장 기능의 개선, 안정화 또는 회복을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 신장 기능을 개선, 안정화 또는 회복시키는 방법이다.

[0340] 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어는 언급된 의미를 갖는다.

[0341] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 이 분야의 진료의에 의해 이해되는 바와 같이 RXFP1 효능제를 사용한 치료로부터 잠재적으로 이익을 얻을 수 있는 임의의 인간 또는 비-인간 유기체를 지칭한다. 예시적인 대상체는 심혈관 질환에 대한 위험 인자를 갖는 임의의 연령의 인간을 포함한다. 공통 위험 인자는 연령, 성별, 체중, 가족력, 수면 무호흡, 알콜 또는 담배 사용, 신체 비활동, 부정맥, 또는 인슐린 저항성의 징후, 예컨대 흑색 극세포증, 고혈압, 이상지혈증 또는 다낭성 난소 증후군 (PCOS)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0342] "치료하는" 또는 "치료"는 이 분야의 진료의에 의해 이해되는 바와 같은 질환-상태의 치료를 포괄하고, 하기를 포함한다: (a) 질환-상태를 억제하는 것, 즉, 그의 발생을 정지시키는 것; (b) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉, 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것; 및/또는 (c) 포유동물에서, 특히 이러한 포유동물이 질환-상태에 대한 소인이 있지만 아직 이를 갖는 것으로 진단되지는 않은 경우에 질환-상태가 발생하는 것을 예방하는 것.

[0343] "예방하는" 또는 "예방"은 이 분야의 진료의에 의해 이해되는 바와 같이 임상 질환-상태의 발생 확률을 감소시키는 것을 목표로 하는 준임상 질환-상태의 예방적 치료 (즉, 예방 및/또는 위험 감소)를 포괄한다. 환자는 일반 인구와 비교하여 임상 질환 상태를 앓을 위험을 증가시키는 것으로 공지된 인자에 기초하여 예방적 요법을 위해 선택된다. "예방" 요법은 (a) 1차 예방 및 (b) 2차 예방으로 나뉠 수 있다. 1차 예방은 아직 임상 질환 상태를 나타내지 않은 대상체에서의 치료로서 정의되는 반면에, 2차 예방은 동일하거나 유사한 임상 질환 상태의 제2 발생을 예방하는 것으로서 정의된다. "위험 감소" 또는 "위험을 감소시키는"은 임상 질환 상태의 발생률을 낮추는 요법을 포함한다. 따라서, 1차 및 2차 예방 요법은 위험 감소의 예이다.

[0344] "치료 유효량"은 이 분야의 진료의에 의해 이해되는 바와 같이 장애를 치료하기 위해 단독으로 또는 다른 작용제와 조합하여 투여되는 경우에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다. 조합물에 적용되는 경우, 상기 용어는 조합하여, 연속적으로 또는 동시에 투여되는지에 관계없이 예방 또는 치료 효과를 유발하는 활성 성분들을 합한 양을 지칭한다.

[0345] "심혈관계의 장애" 또는 "심혈관 장애"는 예를 들어 하기 장애를 포함한다: 고혈압 (높은 혈압), 말초 및 심장 혈관 장애, 관상동맥 심장 질환, 안정형 및 불안정형 협심증, 심장 발작, 심근 기능부전, 비정상적 심장 리듬 (또는 부정맥), 지속성 허혈성 기능장애 ("동면 심근"), 일시적 허혈후 기능장애 ("기절 심근"), 심부전, 말초 혈류 장애, 급성 관상동맥 증후군, 심부전, 심근 질환 (심근병증), 심근경색 및 혈관 질환 (혈액관 질환).

[0346] "심부전"은 심부전의 급성 및 만성 징후 둘 다, 뿐만 아니라 보다 구체적 또는 관련된 유형의 질환, 예컨대 진행성 심부전, 급성기-후 심부전, 심신성 증후군, 신장 기능 장애를 갖는 심부전, 만성 심부전, 중간-범위 박출 계수를 동반한 만성 심부전 (HFmEF), 대상성 심부전, 대상부전성 심부전, 우심부전, 좌심부전, 전부전, 허혈성 심근병증, 확장성 심근병증, 선천성 심장 결손과 연관된 심부전, 심장 판막 결손, 심장 판막 결손과 연관된 심부전, 승모판 협착, 승모판 기능부전, 대동맥 협착, 대동맥 기능부전, 삼첨판 협착, 삼첨판 기능부전, 폐동맥 협착, 폐동맥판 기능부전, 복합 심장 판막 결손과 연관된 심부전, 심근 염증 (심근염), 만성 심근염, 급성 심근염, 바이러스성 심근염, 당뇨병성 심부전, 알콜성 심근병증, 심장 축적 장애와 연관된 심부전, 확장기 심부전, 수축기 심부전, 심부전 악화의 급성기, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFpEF), 감소된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFrEF), 감소된 박출 계수를 동반한 만성 심부전 (HFrEF), 보존된 박출 계수를 동반한 만성 심부전 (HFpEF), 심근경색 후 재형성, 협심증, 고혈압, 폐고혈압 및 폐동맥 고혈압을 포함한다.

[0347] "섬유화 장애"는 특히 하기 질환 및 장애를 포함한, 섬유증을 특징으로 하는 질환 및 장애를 포괄한다: 간 섬유증, 간 경변증, NASH, 폐 섬유증(pulmonary fibrosis) 또는 폐 섬유증(lung fibrosis), 심장 섬유증, 심내막심근 섬유증, 신병증, 사구체신염, 간질성 신섬유증, 당뇨병으로 인한 섬유화 손상, 골수 섬유증 및 유사한 섬유화 장애, 경피증, 반상경피증, 켈로이드, 비후성 반흔형성 (또한 외과적 절차 후), 모반, 당뇨병성 망막병증,

증식성 유리체망막병증 및 결합 조직의 장애 (예를 들어, 사르코이드증).

[0348] 렐락신-연관 장애는 심혈관계 장애 및 섬유화 장애를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0349] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 수단에 의해, 예를 들어 경구로, 예컨대 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 시한성 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액 (나노현탁액, 마이크로현탁액, 분무 건조 분산물 포함), 시럽 및 에멀젼에 의해; 설하로; 협측으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사, 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액으로서); 비강 점막으로의 투여를 포함하여 비강으로, 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고 형태로; 또는 직장으로, 예컨대 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시에 기초하여 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0350] "제약 조성물"은 본 발명의 화합물을 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 조성물을 의미한다. "제약상 허용되는 담체"는 투여 방식 및 투여 형태의 성질에 따라, 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질, 예컨대, 즉, 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 퍼퓸제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제를 지칭한다.

[0351] 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해 범위 내에서 다수의 인자들에 따라 잘 제제화된다. 이들은 비제한적으로 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및 표적화될 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제 이외에 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있으며, 이러한 추가의 성분은 다양한 이유, 예를 들어 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 그의 선택에 수반되는 인자에 대한 설명은, 예를 들어 문헌 [Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)]과 같은 용이하게 입수가능한 다양한 공급원에서 발견된다.

[0352] 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법은 물론 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다.

[0353] 일반적 지침에 따라, 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은 지시된 효과를 위해 사용되는 경우에 1일에 약 0.01 내지 약 5000 mg, 바람직하게는 1일에 약 0.1 내지 약 1000 mg, 가장 바람직하게는 1일에 약 0.1 내지 약 250 mg의 범위일 것이다. 정맥내로 가장 바람직한 용량은 일정 속도 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량은 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.

[0354] 화합물은 전형적으로 의도된 투여 형태, 예를 들어 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르 및 시럽에 대해 적합하게 선택되고 통상적인 제약 실시와 일치하는 적합한 제약 희석제, 부형제 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로 지칭됨)와 혼합되어 투여된다.

[0355] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1-95 중량%의 양으로 존재할 것이다. 전형적인 경구 투여를 위한 캡슐은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg), 락토스 (75 mg) 및 스테아르산마그네슘 (15 mg)을 함유한다. 혼합물을 60 메쉬 체에 통과시키고, 1번 젤라틴 캡슐에 패킹하였다. 전형적인 주사가능한 제제는 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg)을 바이알에 무균 상태로 넣고, 무균 상태로 동결-건조시키고, 밀봉함으로써 제조된다. 사용을 위해, 바이알의 내용물을 생리 염수 2 mL와 혼합하여 주사가능한 제제를 제조한다.

[0356] 화합물은 항아테롬성동맥경화제, 항이상지혈증제, 항당뇨병제, 항고혈당제, 항고인슐린혈증제, 항혈전제, 항망막병증제, 항신경병증제, 항신병증제, 항허혈제, 항고혈압제, 항비만제, 항고지혈증제, 항고트리글리세리드혈증제, 항고콜레스테롤혈증제, 항재협착제, 항췌장염제, 지질 강하제, 식욕감퇴제, 기억 증진제, 항치매제, 인지 촉진제, 식욕 억제제, 심부전 치료제, 말초 동맥 질환 치료제, 악성 종양 치료제, 및 항염증제를 포함한 질환 또는 장애의 치료에 유용한 다른 적합한 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0357] 추가의 치료제는 ACE 억제제, β-차단제, 이뇨제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 리아노딘 수용체 조정

제, SERCA2a 활성화제, 레닌 억제제, 칼슘 채널 차단제, 아데노신 A1 수용체 효능제, 부분 아데노신 A1 수용체, 도파민 β-히드록실라제 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 선택 세포 신호전달 경로를 위한 편향된 효능작용을 갖는 안지오텐신 II 수용체 길항제, 안지오텐신 II 수용체 길항제 및 네프릴리신 효소 억제제의 조합, 네프릴리신 효소 억제제, 가용성 구아닐레이트 시클라제 활성화제, 미오신 ATPase 활성화제, rho-키나제 1 억제제, rho-키나제 2 억제제, 아펠린 수용체 효능제, 니트록실 공여 화합물, 칼슘-의존성 키나제 II 억제제, 항섬유화제, 갈렉틴-3 억제제, 바소프레신 수용체 길항제, FPR2 수용체 조정제, 나트륨이뇨 펩티드 수용체 효능제, 일시적 수용체 전위 바닐로이드-4 채널 차단제, 항부정맥제, I_f "퍼니 전류" 채널 차단제, 니트레이트, 디기탈리스 화합물, 수축촉진제 및 β-수용체 효능제, 세포 막 재밀봉제, 예를 들어 폴록사머 188, 항고지혈증제, 혈장 HDL-상승제, 항고콜레스테롤혈증제, 콜레스테롤 생합성 억제제 (예컨대, HMG CoA 리덕타제 억제제), LXR 효능제, FXR 효능제, 프로부콜, 랄록시펜, 니코틴산, 니아신아미드, 콜레스테롤 흡수 억제제, 담즙산 격리제, 음이온 교환 수지, 4급 아민, 콜레스티라민, 콜레스티폴, 저밀도 지단백질 수용체 유도제, 클로피브레이트, 페노피브레이트, 베자피브레이트, 시프로피브레이트, 겜피브리졸, 비타민 B6, 비타민 B12, 항산화제 비타민, 항당뇨병제, 혈소판 응집 억제제, 피브리노겐 수용체 길항제, 아스피린 및 피브르산 유도체, PCSK9 억제제, 아스피린, 및 P2Y12 억제제, 예컨대 클로피도그렐을 포함할 수 있다.

[0358] 추가의 치료제는 또한 닌테다닙, 피르페니돈, LPA1 길항제, LPA1 수용체 길항제, GLP1 유사체, 트랄로키누맙 (IL-13, 아스트라제네카), 비스모데깁 (헤지호그 길항제, 로슈), PRM-151 (펜트락신-2, TGF 베타-1, 프로메디오르), SAR-156597 (이중특이적 Mab IL-4&IL-13, 사노피), 심투주맙 ((항-리실 옥시다제-유사 2 (항-LOXL2) 항체, 길리어드), CKD-942, PTL-202 (PDE inh./펜톡시필린/NAC 경구 제어 방출, 퍼시픽 테르(Pacific Ther.)), 오미팔리십 (경구 PI3K/mTOR 억제제, GSK), IW-001 (경구 용액 소 유형 V 콜라겐 mod., 이뮨웍스), STX-100 (인테그린 알파 V/베타-6 ant, 스트로메딕스/바이오젠), 액티뮨 (IFN 감마), PC-SOD (미디스마제; 흡입, LTT 바이오-파마 / CKD 팜), 레브리키주맙 (항-IL-13 SC 인간화 mAb, 로슈), AQX-1125 (SHIP1 활성화제, 아퀴녹스), CC-539 (JNK 억제제, 셀진), FG-3019 (피브로젠), SAR-100842 (사노피), 및 오베티콜산 (OCA 또는 INT-747, 인터셉트)을 포함할 수 있다.

[0359] 상기 다른 치료제는 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우에 예를 들어 문헌 [Physicians' Desk Reference]에 지시된 양으로 상기 제시된 특허에서와 같이 또는 달리 관련 기술분야의 진료의에 의해 결정된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0360] 특히 단일 투여 단위로서 제공되는 경우, 조합된 활성 성분들 사이의 화학적 상호작용에 대한 가능성이 존재한다. 이러한 이유로, 본 발명의 화합물 및 제2 치료제가 단일 투여 단위로 조합되는 경우, 이들은 활성 성분이 단일 투여 단위로 조합되더라도 활성 성분들 사이의 물리적 접촉이 최소화 (즉, 감소)되도록 제제화된다. 예를 들어, 하나의 활성 성분을 장용 코팅할 수 있다. 활성 성분들 중 하나를 장용 코팅함으로써, 조합된 활성 성분들 사이의 접촉을 최소화하는 것이 가능할 뿐만 아니라, 이들 성분들 중 하나가 위에서 방출되지 않고 오히려 장에서 방출되도록 위장관에서 이들 성분들 중 하나의 방출을 제어하는 것이 가능하다. 활성 성분들 중 하나는 또한 위장관 전반에 걸친 지속-방출에 영향을 미치고 또한 조합된 활성 성분들 사이의 물리적 접촉을 최소화하는 역할을 하는 물질로 코팅될 수 있다. 게다가, 지속 방출 성분은 이러한 성분의 방출이 장에서만 일어나도록 추가적으로 장용 코팅될 수 있다. 또 다른 접근법은, 활성 성분을 추가로 분리하기 위해, 하나의 성분은 지속 및/또는 장용 방출 중합체로 코팅되고, 다른 성분은 또한 저점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)와 같은 중합체 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다른 적절한 물질로 코팅된 조합 제품의 제제화를 수반할 것이다. 중합체 코팅은 다른 성분과의 상호작용에 대한 추가의 장벽을 형성하는 역할을 한다.

[0361] 본 발명의 화합물은 또한 RXFP1을 수반하는 시험 또는 검정에서 표준 또는 참조 화합물로서, 예를 들어 품질 표준 또는 대조군으로서 유용하다. 이러한 화합물은, 예를 들어 RXFP1을 수반하는 제약 연구에 사용하기 위한 상업용 키트로 제공될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 그의 공지된 활성을 미지의 활성을 갖는 화합물과 비교하기 위한 검정에서 참조물로서 사용될 수 있다. 이는 실험자가 검정을 적절하게 수행하도록 보장하고, 특히 시험 화합물이 참조 화합물의 유도체인 경우에 비교 기준을 제공할 것이다. 신규 검정 또는 프로토콜을 개발하는 경우, 본 발명에 따른 화합물은 그의 유효성을 시험하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 RXFP1을 수반하는 진단 검정에 사용될 수 있다.

[0362] 본 발명은 또한 제조 물품을 포함한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 (a) 제1 용기; (b) 제1 용기 내에 위치한, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함하는 제약 조성물; 및 (c) 제약 조성물이 이

상지혈증 및 그의 후유증의 치료에 사용될 수 있다는 것을 명시한 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 이상지혈증 및 그의 후유증의 치료를 위한 제2 치료제와 조합하여 (이전에 정의된 바와 같음) 사용될 수 있음을 명시한다. 제조 물품은 (d) 제2 용기를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내에 위치하고, 성분 (c)는 제2 용기 내에 또는 외부에 위치한다. 제1 및 제2 용기 내에 위치한다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을 보유한다는 것을 의미한다.

[0363] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하는 데 사용되는 리셉터클이다. 이 용기는 제조, 저장, 운송 및/또는 개별/벌크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용), 또는 제약 제품을 제조, 유지, 저장 또는 분배하는 데 사용되는 임의의 다른 용기를 포괄하도록 의도된다.

[0364] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는 데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 색을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 또는 제1 용기로의 임의의 물리적 부착 수단 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 위치한다. 제2 용기의 외부에 위치하는 경우, 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않고 제2 용기의 외부에 인접하거나 접촉할 수 있다.

[0365] 패키지 삽입물은 제1 용기 내에 위치한 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 등이다. 열거된 정보는 통상적으로 제조 물품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인되었다는 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 함유된 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착성-이면 종이 또는 플라스틱 등)이다.

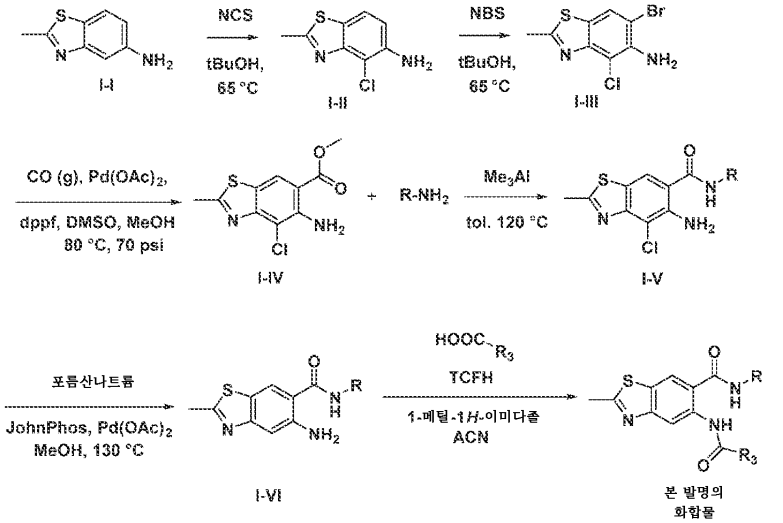
[0366] 일반적 합성 방법

[0367] 본 발명의 화합물은 하기 반응식 및 구체적 실시양태 섹션에서의 것들을 포함한 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 합성 반응식에 제시된 구조 넘버링 및 가변기 넘버링은 청구범위 또는 명세서의 나머지에서의 구조 또는 가변기 넘버링과 별개이며, 그와 혼동되어서는 안된다. 반응식에서의 가변기는 단지 본 발명의 화합물 중 일부를 제조하는 방법을 예시하기 위한 것이다.

[0368] 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인식될 것이다. 숙련된 진료의에 대해 많은 대안을 기재하고 있는 권위있는 설명은 문헌 [Greene, T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007)]이다.

[0369] 본 발명의 벤조티아졸 화합물은 반응식 I - IV에 요약된 일반적 방법을 통해 합성될 수 있다. 반응식 I은 본 발명의 적절하게 치환된 벤조티아졸 화합물이 상업적으로 입수가능한 중간체 I-I로부터 어떻게 제조될 수 있는지를 기재한다.

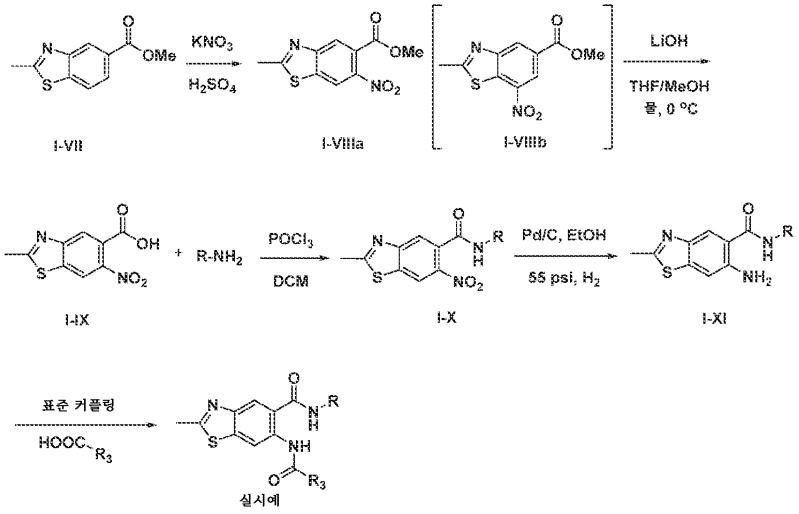
[0370] 반응식 I



[0371]

[0372] 아민 I-I로부터 출발하여, 염소화 (NCS)는 중간체 I-II를 제공한다. 후속 브로민화 (NBS)는 중간체 I-III을 제공한다. MeOH 중 CO의 존재 하에 중간체 I-IV의 팔라듐 촉매작용으로 메틸 에스테르 중간체 I-IV를 수득하고, 이를 아미드 $AlMe_3$의 존재 하에 적절한 아민으로 처리하거나 또는 순차적 가수분해 (LiOH, THF/ MeOH / 물), 및 이어서 관련 기술분야에 공지된 표준 펩티드 커플링 절차를 통해 본 발명에서 다양한 아미드로 전환시켜 중간체 I-V를 수득할 수 있다. I-V의 클로로 모이어티는 다양한 관능기로 추가로 전환될 수 있거나 또는 탈할로겐화 조건 (예를 들어, $Pd(OAc)_2$, JohnPhos) 하에 탈염소화되어 중간체 I-VI을 수득할 수 있다. 대안적으로, I-IV로부터 염소를 제거하고, 이어서 적절한 아민 및 $AlMe_3$을 사용하여 아미드 형성시키거나, 또는 관련 기술분야에 공지된 표준 커플링 절차를 통해 카르복실산 (에스테르의 가수분해로부터 유도됨)을 본 발명의 적절한 아민과 커플링시킬 수 있다. 다양한 아미드 결합 형성 조건 (예를 들어, TCFH, 1-메틸-1H-이미다졸 또는 BOP, DIEA 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 조건)을 통한 본 발명의 적절한 카르복실산과 중간체 I-VI의 커플링은 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0373] 반응식 II



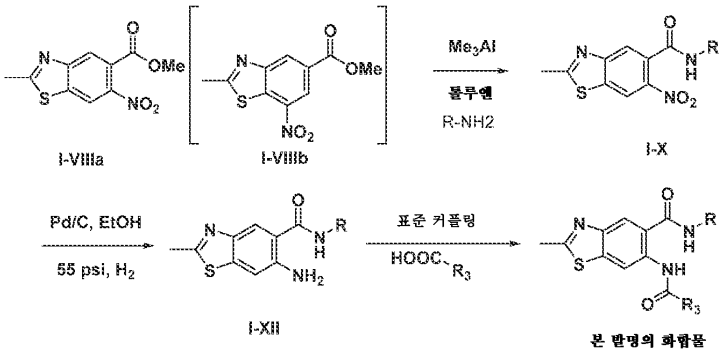
[0374]

[0375] 대안적으로, 반응식 II는 본 발명의 벤조티아졸 실시예가 상업적으로 입수가능한 중간체 I-VII로부터 어떻게 제조될 수 있는지를 기재한다. 메틸 2-메틸벤조[d]티아졸-5-카르복실레이트 중간체 I-VII로부터 출발하여, 니트로화 (HNO_3, H_2SO_4)는 니트로 중간체 I-VIIIa 및 I-VIIIb를 제공한다. 중간체 I-VIIIa는 카르복실산 유도체 I-IX로 가수분해 (예를 들어, LiOH, H_2O)될 수 있고, 이는 본 발명의 다양한 아민 (예를 들어, $POCl_3$, 또는 BOP, DIEA, 또는 HATU, DIEA 및 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 방법)과 커플링되어 중간체 I-X을 제공할 수

있다. I-X의 니트로 기 환원 (예를 들어, H_2, Pd/C, 또는 Zn, NH_4Cl)은 중간체 I-XI을 제공하고, 이는 다양한 아미드 결합 형성 조건 (예를 들어, TCFH, 1-메틸-1H-이미다졸 또는 BOP, DIEA)을 통해 본 발명의 적절한 카르복실산 중간체와 커플링시 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0376] 대안적으로, 본 발명의 벤조티아졸 (반응식 III)은 또한 반응식 I 및 II에 기재된 일반적 방법을 통해 합성될 수 있다. 이어서, 아닐린 중간체 I-XV를 이전에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 조건 하에 적절하게 치환된 벤조산과 커플링시켜 본 발명의 벤조티아졸 화합물을 수득할 수 있다.

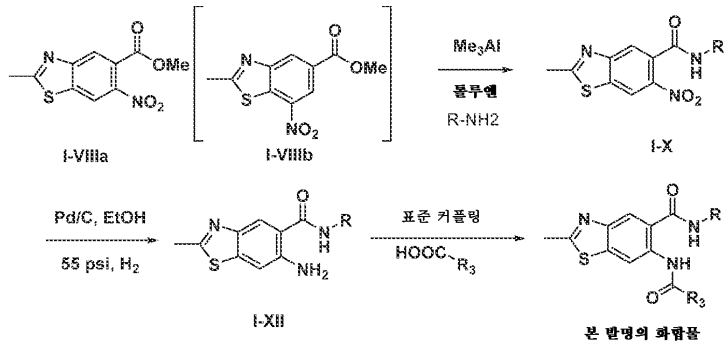
[0377] 반응식 III



[0378]

[0379] 트리플루오로메틸벤조티아졸 중간체 I-XVI은 반응식 IV에 제시된 일반적 경로에 따라 접근할 수 있다 (문헌 [Du, G. et al. Het. 2015, 9, 1723]). 이어서, 중간체 I-XIII을 반응식 II에 이전에 제시된 바와 같이 트리플루오로벤조티아졸 중간체 I-XVI으로 전환시킬 수 있다.

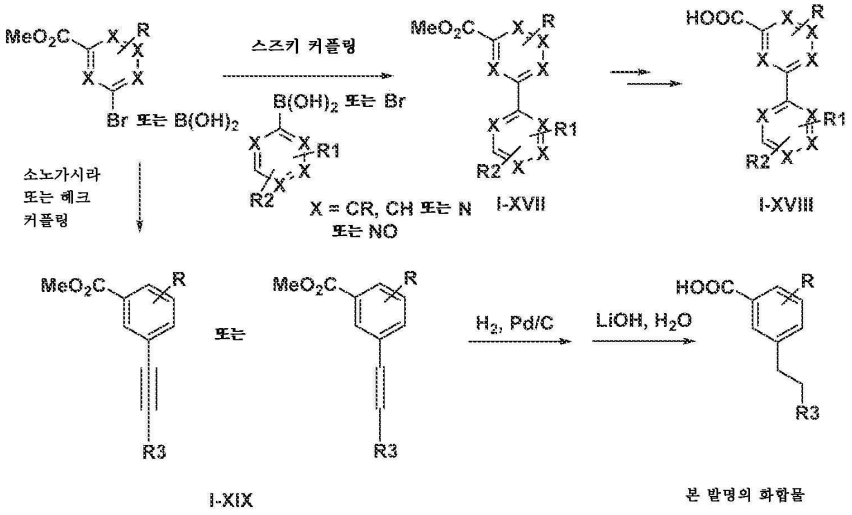
[0380] 반응식 IV



[0381]

[0382] 본 발명의 실시예의 제조에 사용된 치환된 벤조산 또는 헤테로시클릭 산 중간체는 반응식 V에 제시된 일반적 경로에 의해 합성될 수 있다. 반응식은 X = C 또는 N인 아릴 및 헤테로아릴 기에 대해 일반적이고, 화학식 (I-XIX)의 화합물을 생성하며 이를 추가로 가수분해 또는 수소화시켜 본 발명의 화합물을 제공한다.

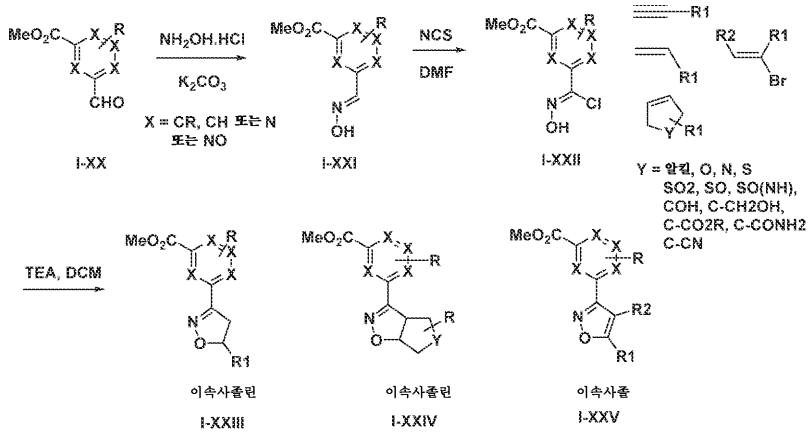
[0383] 반응식 V



[0384]

[0385] 본 발명의 아릴이속사졸린 중간체는 반응식 VI에서 일반적 경로에 의해 제시된 바와 같이 상업적으로 입수가능한 아릴 또는 헤테로아릴 카르복스알데히드로부터 수득될 수 있다. 알데히드 I-XX의 옥심 I-XXI로의 전환, 및 이어서 NCS로의 처리는 클로로옥심 I-XXII를 제공한다. IXII를 적절한 올레핀으로 처리하여 화학식 (I-XXIII, IXXIV)에 대한 아릴이속사졸린 중간체를 수득한다. 반대로 아세틸렌계 중간체에 의한 I-XXII의 처리는 본 발명의 아릴이속사졸 유도체 I-XXV를 제공한다. 헤테로아릴 카르복스알데히드를 또한 유사한 조건에 적용하여 본 발명의 헤테로아릴 이속사졸린 또는 이속사졸 중간체를 수득할 수 있다. 축합으로부터 생성된 부분입체이성질체 혼합물은 키랄 SFC를 통해 분리될 수 있다.

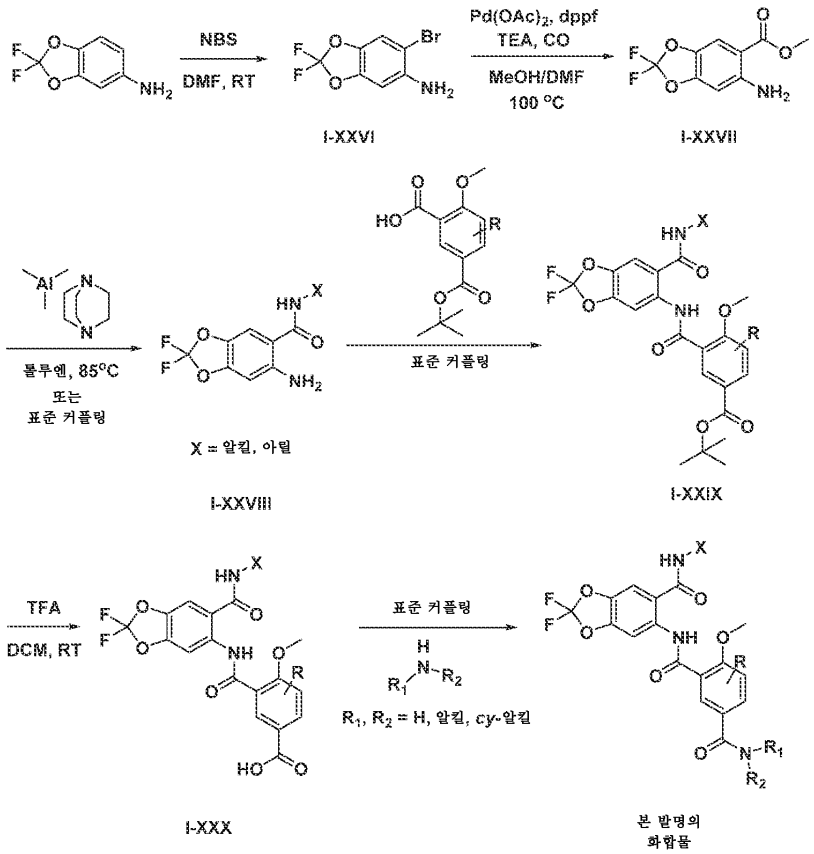
[0386] 반응식-VI



[0387]

[0388] 본 발명의 디플루오로디옥솔론 중간체는 반응식 VII에 제시된 바와 같이 상업적으로 입수가능한 2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-아민으로부터 수득될 수 있다. 브로민화 (NBS)로 중간체 I-XXVI을 수득한다. MeOH 중 CO의 존재 하에 중간체 I-XXVI의 팔라듐 촉매작용으로 메틸 에스테르 중간체 I-XXVII을 수득하고, 이를 $AlMe_3$의 존재 하에 XNH_2로 처리하거나 또는 순차적 가수분해 (LiOH, THF / MeOH / 물), 및 이어서 관련 기술분야에 공지된 펩티드 커플링 절차를 통해 본 발명의 다양한 아미드로 전환시켜 중간체 I-XXVIII을 수득할 수 있다. 중간체 I-XXVII을 아릴카르복실산과 커플링시켜 I-XXIX를 수득하였다. I-XXXIX를 DCM 중 TFA로 탈보호하여 상응하는 카르복실산 중간체 I_XXX을 생성하고, 이를 펩티드 커플링 프로토콜을 사용하여 아민 NHR_1R_2와 커플링시켜 본 발명의 화합물을 수득할 수 있다.

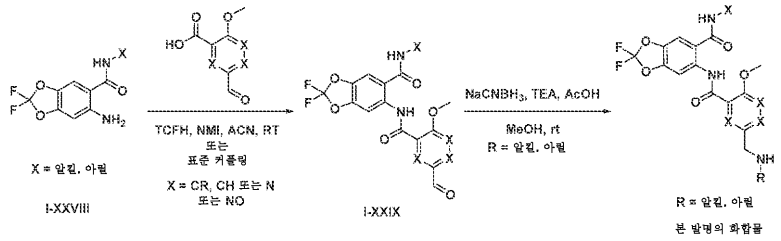
[0389] 반응식 VII



[0390]

[0391] 중간체 I-XXVIII은 또한 반응식 VIII에 제시된 바와 같이 헤테로시클릭 카르복실산과 커플링될 수 있다. 카르복실산의 상응하는 알데히드 I-XXIX로의 전환에 이는 환원성 아미노화는 본 발명의 벤질아민 실시예를 생성하였다.

[0392] 반응식 VIII



[0393]

[0394] 약어는 다음과 같이 정의된다: "1 x"는 1회, "2 x"는 2회, "3 x"는 3회, "℃"는 섭씨 온도, "aq"는 수성, "eq" 또는 "equiv."는 당량, "g"는 그램, "mg"는 밀리그램, "L"은 리터, "mL"은 밀리리터, "μL"은 마이크로리터, "N"은 노르말, "M"은 몰, "nM"은 나노몰, "pM"은 피코몰, "mol"은 몰, "mmol"은 밀리몰, "min"은 분, "h"는 시간, "rt"는 실온, "RT"는 체류 시간, "atm"은 기압, "psi"는 제곱 인치당 파운드, "conc."는 진한, "aq"는 "수성", "sat."는 포화, "MW"는 분자량, "MS" 또는 "Mass Spec"는 질량 분광측정법, "ESI"는 전기분무 이온화 질량 분광분석법, "LC-MS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC"는 역상 HPLC, "NMR"은 핵 자기 공명 분광분석법, "SFC"는 초임계 유체 크로마토그래피, "1H"는 양성자, "δ"는 델타, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "br"은 넓음, "Hz"는 헤르츠, "MHz"는 메가헤르츠, 및 "α", "β", "R", "S", "E", 및 "Z"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 입체화학적 명칭이다.

[0395] AcCl 아세틸 클로라이드

[0396] AcOH 아세트산

[0397] AIBN 아조비스이소부티로니트릴

[0398] BHFFT 비스(테트라메틸렌)플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트

[0399] Boc tert-부틸옥시카르보닐

[0400] BuLi 부틸리튬

[0401] CDI 1,1'-카르보닐디이미다졸

[0402] DAST 디에틸아미노황 트리플루오라이드

[0403] DCE 디클로로에탄

[0404] DCM 디클로로메탄

[0405] DIEA 디이소프로필 에틸아민

[0406] DMAP 4-디메틸아미노 피리딘

[0407] DMF 디메틸포름아미드

[0408] DPPA 디페닐 포스포릴아지드

[0409] DPPF 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0410] Et_2O 디에틸 에테르

[0411] EtOAc 에틸 아세테이트

[0412] EtOH 에탄올

[0413] HATU (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)

[0414] HMPA 헥사메틸포스포르아미드

[0415] IPA 이소프로판올

[0416] i-Pr 이소프로필

[0417] KHMDS 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드

[0418] LDA 리튬 디이소프로필 아미드

[0419] ACN 아세토니트릴

[0420] MeOH 메탄올

[0421] Me 메틸

[0422] NBS N-브로모숙신이미드

[0423] Pd/C 탄소 상 팔라듐

[0424] pTsOH p-톨루엔술폰산

[0425] PyBroP 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[0426] T3P 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥시드

[0427] TBAF 테트라-n-부틸 암모늄 플루오라이드

[0428] t-Bu tert-부틸

[0429] TCFH N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트

[0430] Teoc 2-(트리메틸실릴)에틸 카르복실레이트

[0431] TFA 트리플루오로아세트산

[0432] TFAA 트리플루오로아세트산 무수물

[0433] THF 테트라히드로푸란

[0434] TsOH 톨루엔술폰산

[0435] XPhos-Pd-G2 제2 세대 XPhos 전촉매 CAS 번호 1310584-14-5

[0436] 달리 나타낸 경우를 제외하고는, 하기 방법을 예시된 실시예에서 사용하였다. 중간체 및 최종 생성물의 정제는 정상 또는 역상 크로마토그래피를 통해 수행하였다. 정상 크로마토그래피는 달리 나타내지 않는 한 사전패킹된 SiO2 카트리지를 사용하여 헥산 및 EtOAc 또는 DCM 및 MeOH의 구배로 용리시키면서 수행하였다. 역상 정제용 HPLC는 UV 220 nm 또는 정제용 LCMS 검출을 갖는 C18 칼럼을 사용하여 용매 A (90% 물, 10% MeOH, 0.1% TFA) 및 용매 B (10% 물, 90% MeOH, 0.1% TFA)의 구배로 또는 용매 A (95% 물, 5% ACN, 0.1% TFA) 및 용매 B (5% 물, 95% ACN, 0.1% TFA)의 구배로 또는 용매 A (95% 물, 2% ACN, 0.1% HCOOH) 및 용매 B (98% ACN, 2% 물, 0.1% HCOOH)의 구배로 또는 용매 A (95% 물, 5% ACN, 10 mM NH_4OAc) 및 용매 B (98% ACN, 2% 물, 10 mM NH_4OAc)의 구배로 또는 용매 A (98% 물, 2% ACN, 0.1% NH_4OH) 및 용매 B (98% ACN, 2% 물, 0.1% NH_4OH)의 구배로 용리시키면서 수행하였다. 실시예의 특징화에 사용된 LC/MS 방법은 하기에 열거된다.

[0437] 방법 A:

[0438] 기기: 워터스 마이크로매스(MICROMASS)® ZQ 질량 분광계와 커플링된 워터스 액퀴티

[0439] 1분에 걸쳐 2에서 98% B의 선형 구배, 98% B에서 0.5분 유지 시간

[0440] 220 nm에서의 UV 가시화

[0441] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.1 x 50 mm

[0442] 유량: 0.8 mL/분 (방법 A)

[0443] 이동상 A: 0.05% TFA, 100% 물

[0444] 이동상 B: 0.05% TFA, 100% 아세토니트릴

[0445] 방법 B:

[0446] 기기: 시마즈 LCMS-2020 질량 분광계와 커플링된 시마즈 프로미넌스 HPLC

[0447] 3분에 걸쳐 0에서 100% B의 선형 구배, 100% B에서 0.75분의 유지 시간

[0448] 220 nm에서의 UV 가시화

[0449] 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 um 입자

[0450] 유량: 1 mL/분

[0451] 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄, 95:5 물:아세토니트릴

[0452] 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄, 5:95 물:아세토니트릴

[0453] 방법 C:

[0454] 기기: 시마즈 LCMS-2020 질량 분광계와 커플링된 시마즈 프로미넌스 HPLC

[0455] 3분에 걸쳐 0에서 100% B의 선형 구배, 100% B에서 0.75분의 유지 시간

[0456] 220 nm에서의 UV 가시화

[0457] 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 um 입자

[0458] 유량: 1 mL/분

[0459] 이동상 A: 0.1% TFA, 95:5 물:아세토니트릴

[0460] 이동상 B: 0.1% TFA, 5:95 물:아세토니트릴

[0461] 방법 D:

[0462] 기기: 애질런트 1200/6140 LCMS 단일 사중극자

[0463] 4.6분에 걸쳐 20% B에서 100% B의 선형 구배 및 다음 0.4분 동안 20%B에서 유지

[0464] 254 nm에서의 UV 가시화

[0465] 칼럼: 키네텍스 XB C18 75x3 mm, 2.6 μM

[0466] 유량: 처음 4분 동안 1 mL/분에서 0.6분 내에 1.5 mL/분, 이어서 다음 0.4분 내에 1 mL/분

[0467] 이동상 A: 물 중 10 mM NH_4COOH

[0468] 이동상 B: ACN

[0469] 방법 E:

[0470] 기기: G6135B 질량 분광계를 갖는 애질런트 1290 인피니티 II

[0471] 3분에 걸쳐 0% B에서 100% B의 선형 구배

[0472] 220 nm에서의 UV 가시화

[0473] 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 50 x 2.1 mm, 2.5 μM

[0474] 유량: 50℃에서 1.1 mL/분

[0475] 이동상 A: 물 중 10 mM NH_4OAc:ACN (95:05)

[0476] 이동상 B: 물 중 10 mM NH_4OAc:ACN (05:95)

[0477] 방법 F:

[0478] 기기: G6135B 질량 분광계를 갖는 애질런트 1290 인피니티 II

[0479] 3분에 걸쳐 0% B에서 100% B의 선형 구배

[0480] 220 nm에서의 UV 가시화

[0481] 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 50 x 2.1 mm, 2.5 μM

[0482] 유량: 50℃에서 1.1 mL/분

[0483] 이동상 A: 물 중 0.1% TFA:ACN (95:05)

[0484] 이동상 B: 물 중 0.1% TFA:ACN (05:95)

[0485] 방법 G:

[0486] 기기: 애질런트 1200/6140 LCMS 단일 사중극자

[0487] 4분에 걸쳐 60% B에서 100% B의 선형 구배 및 다음 0.6분 동안 100% B에서 유지

[0488] 220 nm에서의 UV 가시화

[0489] 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 50 x 2.1 mm, 2.5 μM

[0490] 유량: 처음 4분 동안 1.0 mL/분에서 다음 0.6분 내에 1.5 mL/분

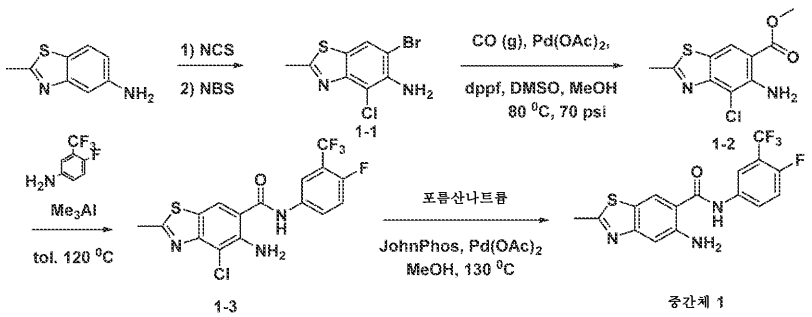
[0491] 이동상 A: 물 중 0.1% HCOOH

[0492] 이동상 B: ACN

[0493] 실시예의 특징화에 사용된 NMR. 1H NMR 스펙트럼은 다음과 같은 빈도에서 작동하는 브루커 또는 제올(JEOL)® 푸리에 변환 분광계로 수득하였다: 1H NMR: 400 MHz (브루커 또는 제올®) 또는 500 MHz (브루커 또는 제올®), 브루커 아반스 (Bruker Avance) III 300 MHz, 브루커 아반스 네오 400 MHz, 브루커 아반스 III 400 MHz. 스펙트럼 데이터는 다음 포맷으로 보고된다: 화학적 이동 (다중도, 커플링 상수, 수소 개수). 화학적 이동은 테트라메틸실란 내부 표준 (d 단위, 테트라메틸실란 = 0 ppm)의 ppm 다운필드로 명시되고/거나 1H NMR 스펙트럼에서

DMSO-d6의 경우 2.51 ppm, CD_3OD의 경우 3.30 ppm, CD_3CN의 경우 1.94 ppm, 및 $CDCl_3$의 경우 7.24 ppm에서 나타나는 용매 피크를 참조한다.

[0494] 중간체 1: 5-아미노-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸벤조 [d]티아졸-6-카르복스아미드의 제조

[0495] 

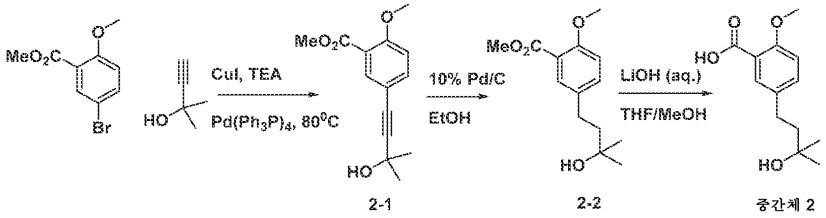
[0496] 중간체 1-1: 6-브로모-4-클로로-2-메틸벤조[d]티아졸-5-아민의 제조. 중간체 1-1 (0.85 g, 3.10 mmol, 25% 수율)을 문헌 [Masuda, K, et al., PCT Int Appl, 2010044441, 2010]에 기재된 바와 같은 절차에 의해 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s,; 1H), 4.66 (br s, 2H), 2.86 (s, 3H). MS (ESI) m/z 279.1 (M+H, Br 동위원소 피크가 관찰됨).

[0497] 중간체 1-2: 메틸 5-아미노-4-클로로-2-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트의 제조. 강철 반응 용기에 1-1 (0.9 g, 3 mmol), 및 이어서 TEA (0.5 mL, 3.2 mmol), $PdOAc_2$ (0.2 g, 0.6 mmol), dppf (0.5 g, 0.9 mmol), DMSO (12 mL) 및 MeOH (8 mL)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 70 psi에서 CO 기체로 가압하고, 80℃로 24시간 동안 가열하였다. 반응 용기를 실온으로 냉각되도록 하고, 내용물을 물 (20 mL) 및 EtOAc (50 mL)를 사용하여 분배하였다. 수성 층을 추가로 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에 오일로 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc로 용리시키면서 정제하여 1-2 (0.7 g, 3 mmol, 90% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 6.34 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.89 (s, 3H). MS (ESI) m/z 257.0 $(M+H)^+$.

[0498] 중간체 1-3: 5-아미노-4-클로로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드. 톨루엔 (8 mL)을 마이크로웨이브 바이알에서 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (1.2 g, 7.0 mmol)에 첨가하고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이 용액에 트리메틸알루미늄 (3.5 mL, 7.0 mmol, 톨루엔 중 2 M)을 첨가하였다. 10분 후, 1-2 (0.6 g, 2.3 mmol)의 톨루엔 (6 mL) 용액을 첨가하고, 이어서 추가의 톨루엔 (32 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 1 N HCl (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc로 용리시키면서 정제하여 1-3 (0.8 g, 2 mmol, 90% 수율) 오렌지색 고체를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (dd, J=6.2, 2.6 Hz, 1H), 7.84 (dt, J=8.8, 3.5 Hz, 1H), 5.92 (br s, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 3H). MS (ESI) m/z 404.1 $(M+H)^+$.

[0499] 중간체 1: 마이크로웨이브 바이알에 (N_2 하에) 탈기된 MeOH (10 mL) 중 아세트산팔라듐 (II) (56 mg, 0.2 mmol), [1,1'-비페닐]-2-일디-tert-부틸포스판 (0.15g, 0.50 mmol), 포름산나트륨 (0.2 g, 3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 3분 동안 탈기하고, 10분 동안 교반한 다음, THF (1 mL) 중 1-2 (0.3 g, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 130℃로 1시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc로 용리시키면서 정제하여 중간체 1 (0.14g, 0.38 mmol, 61% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (dd, J=6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.83 (dt, J=8.9, 3.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.31 (br s, 2H), 2.84 (s, 3H). MS (ESI) m/z 370.1 $(M+H)^+$.

[0500] 중간체 2: 5-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2-메톡시벤조산의 제조

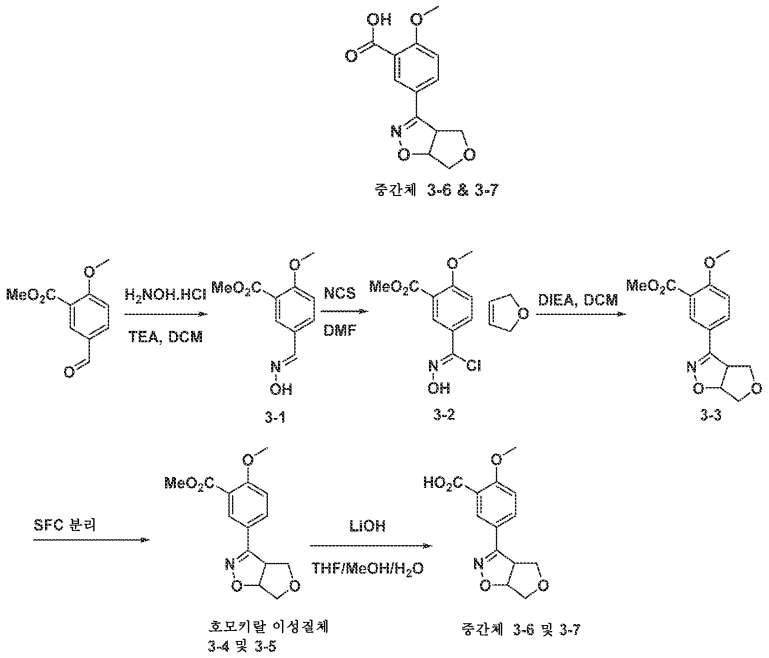
[0501] 

[0502] 중간체 2-1: 메틸 5-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-2-메톡시벤조에이트. 대형 마이크로웨이브 바이알에 메틸 5-브로모-2-메톡시벤조에이트 (1.7 g, 6.9 mmol), 2-메틸부트-3-인-2-올 (0.58 g, 6.9 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (0.4 g, 0.35 mmol), 아이오딘화구리(I) (13 mg, 69 mmol) 및 TEA (15 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 (vac /N_2), 밀봉하고, 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL) 및 EtOAc (50 mL)를 사용하여 분배하였다. 수성 층을 추가로 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시킨 ($MgSO_4$) 다음, 정상 실리카 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc로 용리시키면서 정제하여 2-1 (1.2 g, 4.8 mmol, 70% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 249 $(M+H)^+$.

[0503] 중간체 2-2: 메틸 5-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2-메톡시벤조에이트. 파르 병에서, 2-1 (1.2 g, 4.8 mmol)을 첨가하고, 이어서 EtOH (25 mL) 및 습윤 10% Pd/C (0.2 g)를 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 20 psi에서 18시간 동안 수소화시키고, 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정상 실리카 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc로 용리시키면서 정제하여 2-2 (0.7 g, 3 mmol, 60% 수율)를 연황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.88 - 2.59 (m, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.25 (s, 1H).

[0504] 중간체 2: THF (21 ml) 중 2-2 (0.7 g, 3 mmol)에 물 (7 ml), 및 이어서 수성 LiOH (2 M, 1.4 ml, 2.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 추가 당량의 LiOH 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl (0.1 N)을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켜 중간체 2 (0.6 g, 3 mmol, 90% 수율)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 239.2 $(M+H)^+$.

[0505] 중간체 3-6 및 3-7: 2-메톡시-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로푸로[3,4-d]이속사졸-3-일)벤조산 (호모키랄 유사체)의 제조:



[0506]

[0507] 중간체 3-1: 메틸 (E)-5-((히드록시이미노)메틸)-2-메톡시벤조에이트의 제조. 상업적으로 입수가능한 메틸 5-포르밀-2-메톡시벤조에이트 (1.16 g, 6 mmol)를 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 $HONH_2 \cdot HCl$ (415 mg, 6 mmol), 및 이어서 TEA (1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켜 3-1을 백색 고체 (1.2 g, 5.7 mmol, 95% 수율)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93(s, 3H). MS (ESI) m/z: = 210.1 $(M+H)^+$.

[0508] 중간체 3-2: 메틸 (Z)-5-(클로로 (히드록시이미노)메틸)-2-메톡시벤조에이트의 제조. 중간체 3-1 (23 g, 0.10 mol)을 DMF (100 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 NCS (15 g, 0.10 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (300 mL)로 켄칭하고, 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 3-2 (23 g, 95 mmol, 86% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 - 8.30 (m, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.05 - 7.02 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H). MS (ESI) m/z: = 244.1 $(M+H)^+$.

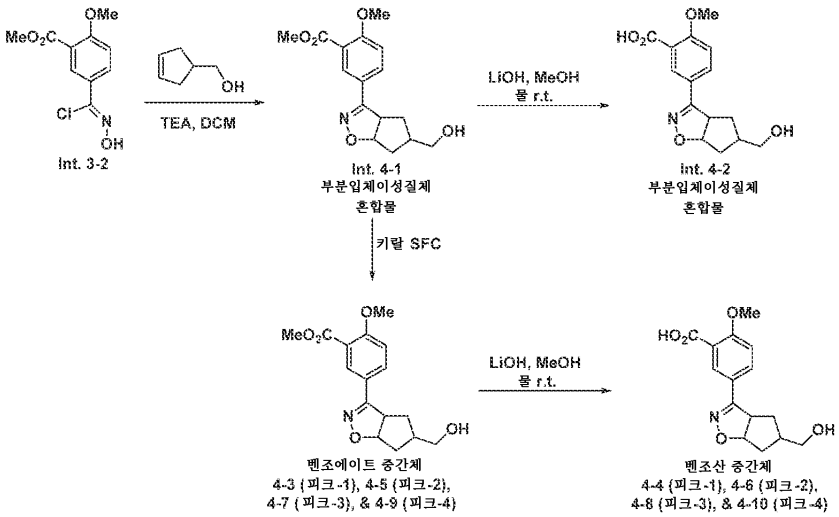
[0509] 중간체 3-3: 메틸 2-메톡시-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로푸로[3,4-d]이속사졸-3-일)벤조에이트의 제조. DCM (10 mL) 중 중간체 3-2 (0.4 g, 2 mmol) 및 2,5-디히드로푸란 (1.2 g, 17 mmol)에 TEA (0.7 mL, 5 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 직접 정상 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc로 용리시키면서 정제하여 3-3 (0.4 g, 80% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=9.2, 3.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 1H). MS (ESI) m/z = 278.3 $(M+H)^+$.

[0510] 중간체 3-4 및 중간체 3-5: 하기 키랄 중간체를 라세미체 3-3으로부터 하기 정제용 크로마토그래피 방법에 의해 키랄 SFC에 의해 분리하여 호모키랄 중간체 3-4 (피크-1, 28% 수율, RT=1.83분, >99 % ee) 및 호모키랄 중간체 3-5 (피크-2, 28% 수율, RT=3.83분, >99 % ee)를 수득하였다: 기기: PIC 용액 SFC 칼럼: 키랄팩 IA, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 20% MeOH / 80% CO_2, 유량 조건: 90 mL/분, 150 Bar, 40℃, 검출기 파장: 220 nm; 분석 방법: 기기: 시마즈 넥세라 SFC, 칼럼 키랄팩 IA 4.6 x 100 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 25% MeOH / 75% CO_2, 유량 조건: 2 mL/분, 150 Bar, 40℃, 검출기 파장: 220 nm.

[0511] 중간체 3-6: 2-메톡시-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로푸로[3,4-d]이속사졸-3-일)벤조산의 제조. THF (3 mL) 중 중간체 3-4 (75 mg, 0.3 mmol)의 용액에 MeOH (0.6 mL), 및 이어서 LiOH (2 M, 0.4 mL, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, HCl (1 M)로 산성화시키고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켜 중간체 3-6 (71 mg, 100% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, J=9.2, 3.6 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J=8.9, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 4.18 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=9.4, 1.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 3H), 3.86 (dd, J=9.4, 6.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=10.7, 3.7 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: = 264.1 $(M+H)^+$.

[0512] 중간체 3-7: 2-메톡시-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로푸로[3,4-d]이속사졸-3-일)벤조산의 제조. 중간체 3-6과 유사한 방식으로 중간체 3-4를 중간체 3-5로 대체하여 중간체 3-7 (52 mg, 0.20 mmol, 100% 수율)을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=9.2, 3.7 Hz, 1H), 4.47 (ddd, J=8.9, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, J=9.5, 0.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (dd, J=9.5, 6.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J=10.8, 3.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: = 264.1 $(M+H)^+$.

[0513] 중간체 4: 5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]-이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조.



[0514]

[0515] 중간체 4-1: 메틸 5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조에이트의 제조. 중간체 3-2 (3.0 g, 12 mmol)를 DCM (123 mL) 중에 용해시키고, 여기에 시클로펜트-3-엔-1-일메탄올 (4.8 g, 49 mmol)을 첨가하고, 이어서 TEA (5.2 mL, 37 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 14시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc로 용리시켜 정제하여 4-1 (2.8 g, 9.2 mmol, 75% 수율)을 유성 물질로서 수득하였다. LC-MS RT = 0.95분; MS (ESI) m/z = 306.3 $(M+H)^+$. [방법 A]

[0516] 부분입체이성질체 중간체 4-2: 5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조. 중간체 4-1 (88 mg, 0.29 mmol)을 THF (1 mL)/MeOH (1 mL) 중에 용해시키고, H_2O (1 mL) 중 LiOH 1수화물 (36 mg, 0.86 mmol)로 실온에서 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석하고, 수성 층의 pH를 1 M HCl 용액을 사용하여 pH 7로 조정하고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-2 (62 mg, 74% 수율)를 수득하였다. 중간체 4-2를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS RT = 0.85분; MS (ESI) m/z = 292.3 $(M+H)^+$. [방법 A]

[0517] 중간체 4-3 내지 4-10

[0518] 중간체 4-3, 4-5, 4-7, 및 4-9를 부분입체이성질체 혼합물 중간체 4-1 (525 mg, 1.72 mmol)의 키랄 SFC 분리에 의해 수득하였다. 키랄 SFC 정제용 크로마토그래피 조건: 기기: 베르게르 MG II (SFC); 칼럼: 키랄팩 AD-H, 21 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 15% MeOH / 85% CO_2; 유량 조건: 45 mL/분, 150 Bar, 40℃; 검출기 파장: 210 nm; 주입 세부사항: MeOH 중 ~35 mg/mL 0.5 mL. 분석용 크로마토그래피 조건: 기기: 시마즈 넥세라 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 100 mm, 3 마이크로미터; 이동상: 15% MeOH / 85% CO_2; 유량 조건: 2.0 mL/분, 150 Bar, 40℃; 검출기 파장: 220 nm; 주입 세부사항: MeOH 중 ~1 mg/mL 5 μL.

[0519] 중간체 4-3 (피크-1, RT = 4.07분; > 99% ee)을 필름 (150 mg, 29% 수율)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.23 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.10 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.61 (dt, J=10.5, 5.2 Hz, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.05 (dd, J=13.0, 6.1 Hz, 1H), 1.76 (ddd, J=12.9, 11.5, 9.4 Hz, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.39 (br t, J=4.8 Hz, 1H).

[0520] 중간체 4-4: 5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조. 중간체 4-4 (100 mg, 78% 수율)를 중간체 4-3의 가수분해를 사용하여 중간체 4-2와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS RT = 0.85분; MS (ESI) m/z = 292.3 $(M+H)^+$. [방법 A]

[0521] 중간체 4-5 (피크-2, RT = 4.55분; > 99% ee)를 필름 (33 mg, 6.3% 수율)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.25 (ddd, J=10.1, 6.2, 4.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.51 (t, J=5.3 Hz, 1H).

[0522] 중간체 4-6: 5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조. 중간체 4-6 (20.2 mg, 92% 수율)을 중간체 4-5의 가수분해를 사용하여 중간체 4-2와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS RT = 0.83분; MS (ESI) m/z: 292.3 $(M+H)^+$. [방법 A]

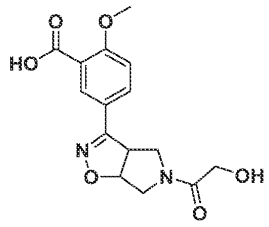
[0523] 중간체 4-7 (피크-3, RT = 5.66분; > 99% ee)을 필름 (161 mg, 30.6% 수율)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.86 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.23 (dd, J=8.7, 5.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (br dd, J=10.6, 5.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.05 (br dd, J=12.9, 6.2 Hz, 1H), 1.76 (ddd, J=13.0, 11.5, 9.4 Hz, 1H), 1.64 - 1.60 (m, 1H), 1.49 (br s, 1H).

[0524] 중간체 4-8: 5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조. 중간체 4-8 (120 mg, 85% 수율)을 중간체 4-7의 가수분해를 사용하여 중간체 4-2와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS RT = 0.83분; MS (ESI) m/z: 292.3 $(M+H)^+$. [방법 A]

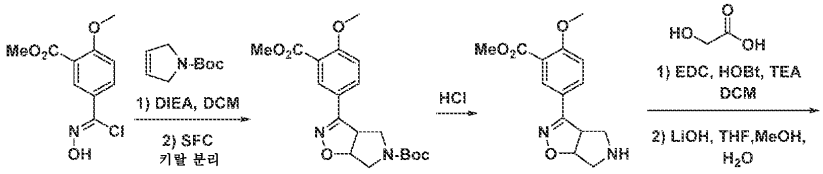
[0525] 중간체 4-9 (피크-4, RT = 9.81분; > 99% ee)를 필름 (47 mg, 9.0% 수율)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.24 (ddd, J=10.1, 6.2, 4.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 3H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.55 (br s, 1H).

[0526] 중간체 4-10. 5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조. 중간체 4-10 (18 mg, 52% 수율)을 중간체 4-9의 가수분해를 사용하여 중간체 4-2와 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS RT = 0.84분; MS (ESI) m/z: 292.3 $(M+H)^+$. [방법 A]

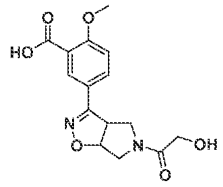
[0527] 중간체 5: 5-(5-(2-히드록시아세틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-피롤로[3,4-d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조



중간체 5
호모키랄



3-2 | 5-1 (피크-1) 및 5-2 (피크-2) 키랄 | 5-2 (피크-2)로부터 키랄 5-3



중간체 5
키랄

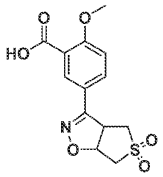
[0528]

[0529] 중간체 5-1: 메틸 2-메톡시-5-(3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-피롤로[3,4-d]이속사졸-3-일)벤조에이트의 제조. 중간체 3-3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 고리화첨가 단계에서 2,5-디히드로푸란을 tert-부틸 2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트로 대체하고, 이어서 생성된 부분입체이성질체를 하기 정제용 크로마토그래피 방법에 의해 이성질체로 SFC 분리하여 중간체 5-1 (피크 1, 0.36 g, 0.95 mmol, 23% 수율, > 99% ee, 분석용 RT = 8.80분), 중간체 5-2 (피크-2, 0.36 g, 0.95 mmol, 23% 수율, >99% ee, 분석용 RT = 9.86분)를 수득함으로써 중간체 5-1 및 5-2를 제조 및 단리하였다: 기기: 자스코 SFC 정제용 칼럼: 레지스 웰크 21 X 250 mm ID, 5 μm, 온도: 40℃, 유량: 45 mL/분, 150 Bar, 이동상: 구배 80/20 CO_2/MeOH, 검출기 파장: 220 nm, 주입 부피: 0.5 mL. 분석용 크로마토그래피 조건: 기기: 시마즈 넥세라 SFC, 칼럼: 레지스 웰크-01, 4.6 X 100 mm ID, 3 μm, 온도: 40℃, 유량: 2.0 mL/분, 150 Bar, 이동상: 구배 80/20 CO_2/MeOH.

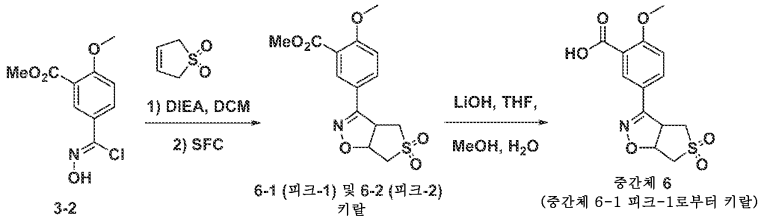
[0530] 중간체 5-3: THF (10 mL) 중 중간체 5-2 (피크-2) (0.36 g, 0.96 mmol)에 디옥산 중 4 N HCl (2.4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 5-3 (0.3 g, 0.96 mmol, 100% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=9.3, 4.7 Hz, 1H), 4.67 (td, J=9.0, 1.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H). MS (ESI) m/z 277.1 $(M+H)^+$.

[0531] 중간체 5: 5-(5-(2-히드록시아세틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-피롤로[3,4-d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조. 중간체 5-3 (78 mg, 0.30 mmol)에 DCM (5 ml) 중 글리콜산 (57 mg, 0.75 mmol), 1-HOBt (51 mg, 0.30 mmol), EDC (57 mg, 0.30 mmol), 및 이어서 TEA (70 μl, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 HCl (1 N, 5 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 사용하여 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF (2 mL)/MeOH (0.5 mL)의 용액 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 이어서 수성 LiOH (2 M, 0.4 ml, 0.7 mmol)를 첨가하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 동결건조시켜 중간체 5 (80 mg, 0.25 mmol, 100% 수율)를 수득하고, 이를 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/z 321.1 $(M+H)^+$.

[0532] 중간체 6: 5-(5,5-디옥시도-3a,4,6,6a-테트라히드로티에노[3,4-d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조:



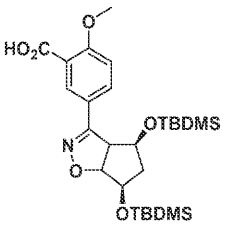
[0533]



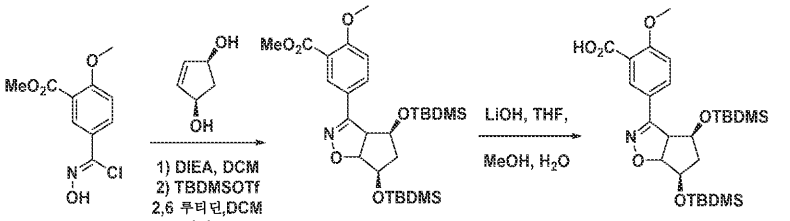
[0534] 중간체 6-1 및 6-2: 메틸 5-(5,5-디옥시도-3a,4,6,6a-테트라히드로티에노[3,4-d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조에이트의 제조. 중간체 3-3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 고리화첨가 단계에서 2,5-디히드로푸란을 2,5-디히드로티오펜 1,1-디옥시드로 대체하고, 이어서 하기 정제용 크로마토그래피 방법에 의한 부분입체이성질체의 키랄 SFC 분리로 중간체 6-1 (피크 1, 0.1 g, 0.33 mmol, 18% 수율, > 99% ee, 분석용 RT = 3.79분), 중간체 6-2 (피크-2, 0.1 g, 0.33 mmol, 18% 수율, >99% ee, 분석용 RT = 5.67분)를 수득함으로써 중간체 6-1 및 6-2를 제조하였다: 기기: PIC 용액 SFC 정제용 200 칼럼: 키랄셀 OD-H 21 X 250 mm ID, 5 μm, 온도: 40℃, 유량: 45 mL/분, 150 Bar, 이동상: 구배 75/25 CO_2/MeOH, 검출기 파장: 271 nm, 주입 부피: 1 mL. 분석용 크로마토그래피 조건: 기기: 시마즈 넥세라 SFC, 칼럼: 키랄셀 OD-H, 4.6 X 100 mm ID, 3 μm, 온도: 40℃, 유량: 2.0 mL/분, 150 Bar, 이동상: 구배 85/15 CO_2/MeOH. 검출기 파장: 220 nm. 중간체 6-1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.43 (ddd, J=10.1, 7.2, 4.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.66 - 3.47 (m, 3H), 3.14 (dd, J=13.6, 8.1 Hz, 1H). 중간체 6-2: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.42 (ddd, J=10.1, 7.2, 4.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.66 - 3.46 (m, 3H), 3.14 (dd, J=13.6, 8.4 Hz, 1H).

[0535] 중간체 6: 5-(5,5-디옥시도-3a,4,6,6a-테트라히드로티에노[3,4-d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조. 중간체 6 (82 mg, 0.26 mmol, 79% 수율)을 중간체 3-6에 대해 기재된 것과 유사한 절차로 중간체 6-1 (피크-1)로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 312.3 $(M+H)^+$.

[0536] 중간체 7: 5-((4S,6R)-4,6-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조



중간체 7
(키랄)



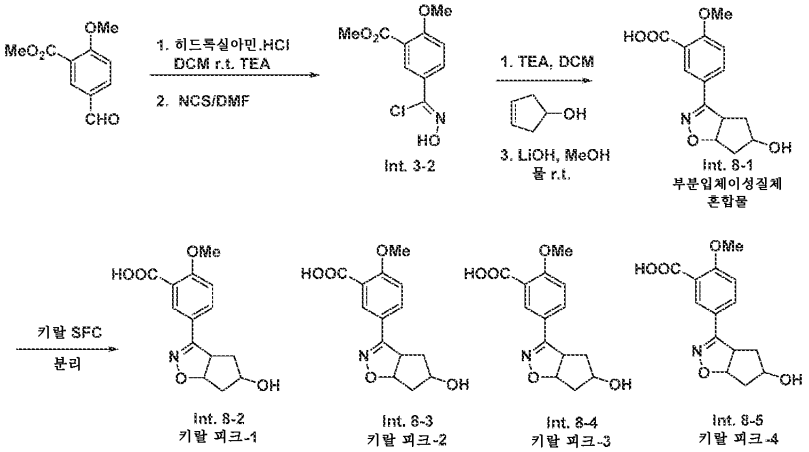
[0537]

[0538] 중간체 7-1: 메틸 5-((4S,6R)-4,6-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조에이트의 제조. DCM (10 mL) 중 중간체 3-2 (1.2 g, 5.0 mmol)에 (1R,3S)-시클로펜트-4-엔-1,3-디올 (0.5 g, 5 mmol), 및 이어서 TEA (0.5 g, 5 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로서 헥산/EtOAc를 사용하여 정상 실리카에 의해 정제하여 고리화부가물 디올을 수득하고, 이를 DCM (10 mL) 중에 재용해시키고, 이어서 tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (2.6 g, 10 mmol), 및 이어서 2,6-루티딘 (1.6 g, 15 mmol)을 첨가하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 용리액으로서 헥산/EtOAc를 사용하여 정상 실리카를 통해 정제하여 잔류물을 수득하고, 이를 하기 정제용 크로마토그래피 방법에 의한 키랄 SFC 분리에 적용하여 중간체 7-1 (피크-1, > 99% ee, 분석용 RT = 4.69분, 344 mg, 13% 수율), 중간체 7-2 (피크-2, >99% ee, 분석용 RT = 6.32분, 364 mg, 14% 수율)를 수득하였다: 기기: PIC 용액 SFC 정제용 200 칼럼: 키랄셀 OD-H 30 X 250 mm ID, 5 μm, 온도: 40℃, 유량: 90 mL/분, 150 Bar, 이동상: 구배 80/20 CO_2/IPA, 검출기 파장: 270 nm, 주입 부피: 0.5 mL. 분석용 크로마토그래피 조건: 기기: 시마즈 넥세라 SFC, 칼럼: 키랄팩 IC, 4.6 X 100 mm ID, 3 μm, 온도: 40℃, 유량: 2.0 mL/분, 150 Bar, 이동상: 구배 90/10 CO_2/IPA. 검출기 파장: 220 nm. 중간체 7-1: ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=10.4, 2.8 Hz, 1H), 4.29 (td, J=6.0, 2.8 Hz, 1H), 4.19 (td, J=5.7, 4.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, J=10.3, 3.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.06 (dt, J=13.2, 5.8 Hz, 1H), 1.80 (dt, J=12.9, 6.2 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 536.6 $(M+H)^+$. 중간체 7-2: ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=10.4, 2.8 Hz, 1H), 4.29 (td, J=6.0, 2.8 Hz, 1H), 4.19 (td, J=5.7, 4.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, J=10.3, 3.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.06 (dt, J=13.2, 5.8 Hz, 1H), 1.80 (dt, J=12.9, 6.2 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 536.6 $(M+H)^+$.

[0539] 중간체 7: THF (1 mL) 중 중간체 7-1 (30 mg, 56 μmol)에 MeOH (1 mL), H_2O (0.5 mL), 및 이어서 LiOH (4 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, HCl (1 N)로 산성화시키고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기부를 합하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켜 중간체 7 (18 mg, 34 μmol, 62% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 - 8.46 (m, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.18 (s, 3H), 4.15 - 4.13 (m, 1H), 4.12

- 4.10 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 1H), 0.93 (s, 18H), 0.12 (s, 3H), 0.12 - 0.03 (m, 3H), 0.03 (s, 1H), 0.02 (s, 3H), -0.05 - 0.06 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 522.5 $(M+H)^+$.

[0540] 중간체 8-2 (키랄 피크 1), 8-3 (키랄 피크 2), 8-4 (키랄 피크 3), 8-5 (키랄 피크 4): 5-(5-히드록시-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산. 표제 화합물을 하기 요약된 반응식에 따라 제조하였다:



[0541]

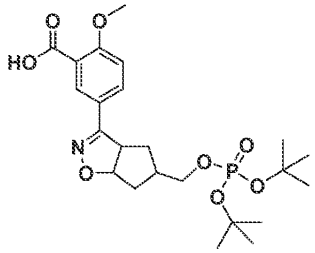
[0542] 중간체 8-1. 5-(5-히드록시-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조. 메틸 5-포르밀-2-메톡시벤조에이트 (24.9 g, 128 mmol)를 DCM (500 mL) 중에 용해시켰다. 용액에 트리에틸아민 (17.9 mL, 128 mmol), 및 이어서 히드록실아민 히드로클로라이드 (8.91 g, 128 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 고체를 물 (200 mL) 중에 용해시키고, 수성부를 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 백색 고체 (27.1 g, 100% 수율)를 수득하였다. 고체를 DMF (200 mL) 중에 재용해시키고, 용액에 NCS (17.2 g, 128 mmol)를 첨가하고, 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 과량의 물의 첨가에 의해 켄칭하고, 백색 고체가 침전되었다. 고체를 여과에 의해 분리하고, 과량의 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 8-1에 대한 백색 고체 (287 g, 89% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 - 8.30 (m, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.05 - 7.02 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

[0543] 중간체 8-1 (부분입체이성질체 혼합물): 대안적으로, (E)-5-((히드록시이미노)메틸)-2-메톡시벤조산 (620 mg, 3.18 mmol)을 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 용액에 NCS (424 mg, 3.18 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)의 첨가로 켄칭하고, 용액을 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 오일로 농축시켰다. 수득한 오일을 DCM (10 mL) 중에 재용해시키고, 시클로펜트-3-엔-1-올 (2.67 g, 31.8 mmol)을 첨가하고, 이어서 TEA (0.44 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 8-1의 부분입체이성질체 혼합물 (227 mg, 26% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.30 (ddd, J=9.4, 6.2, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (quin, J=5.9 Hz, 1H), 4.19 (td, J=9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 3H). LC-MS RT = 0.83분; MS (ESI) m/z: 278.1 $(M+H)^+$. [방법 A]

[0544] 8-1의 키랄 중간체를 하기 정제용 크로마토그래피 방법에 의해 키랄 SFC에 의해 분리하여 키랄 8-2 피크-1, > 99% ee, 분석용 RT = 8.80분), 키랄 8-3 (피크-2, > 95% ee, 분석용 RT = 9.86분), 키랄 8-4 (피크-3, > 99% ee, 분석용 RT = 13.53분), 키랄 8-5 (피크-4, > 99% ee, 분석용 RT = 16.67분)를 수득하였다: 기기: 베르게르 SFC; 칼럼: IC 25 X 3 cm ID, 5 μm, 온도: 40℃, 유량: 85 mL/분, 이동상: 12분 동안 구배 75/25 CO_2/MeOH, 및 이어서 45% MeOH로, 검출기 파장: 235 nm, 주입 부피: 1000 μL. 분석용 크로마토그래피 조건: 기기: 애질런트 SFC, 칼럼: IC 250 X 4.6 mm ID, 5 μm, 온도: 주위 온도, 유량: 2 mL/분, 이동상: 구배 75/25 CO_2/MeOH

12분, 및 이어서 45% MeOH. 피크-1-4에 대한 분석 데이터: ^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.21 (ddd, J=9.2, 6.2, 2.5 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.24 (td, J=9.4, 4.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.99 (m, 1H). 13C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ 169.5, 161.6, 160.0, 133.2, 131.4, 122.6 (2C), 113.9, 87.3, 72.7, 56.8, 51.5, 44.1, 40.3.

[0545] 중간체 9: 5-(5-(((디-tert-부톡시포스파닐)옥시)메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조

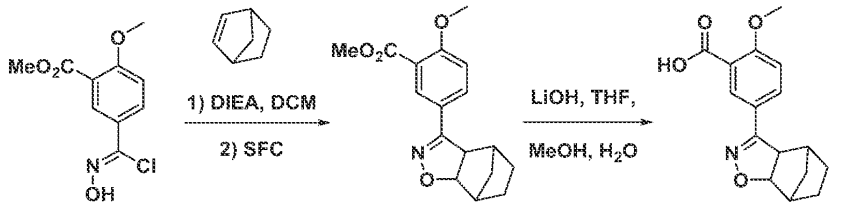


중간체 9

[0546]

[0547] ACN (1.4 mL) 및 DCM (1 mL) 중 중간체 4 (50 mg, 0.16 mmol)에 1H-테트라졸 (23 mg, 0.32 mmol)을 첨가하고, 이어서 디-tert-부틸 N,N-디이소프로필 포스포르아미다이트 (0.1 mL, 30 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 2-히드로퍼옥시-2-메틸프로판 (47 μL, 0.32 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 이염기성 인산칼륨 용액 (1.0 M, 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 H_2O (25 mL), 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF/MeOH (1:1, 4 mL)의 용액 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, H_2O (1 mL) 중 LiOH (34 mg, 0.82 mmol)를 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 HCl (1.0 M)을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (2 X 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켜 중간체 9 (79 mg, 0.16 mmol, 100% 수율)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/z: 484.5 $(M+H)^+$.

[0548] 중간체 10: 5-(3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-4,7-메타노벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조



3-2 호모키랄 중간체 10-1 (피크-1) 및 10-2 (피크-2) 중간체 10 (호모키랄 10-1로부터)

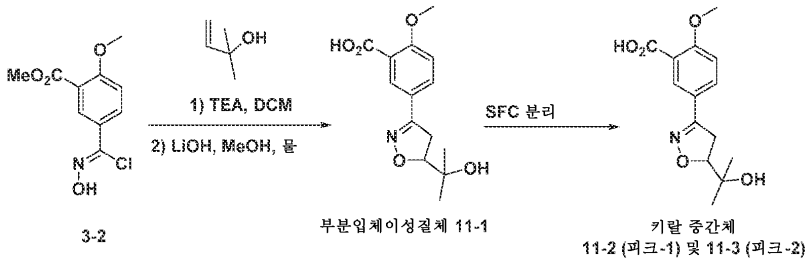
[0549]

[0550] 중간체 10-1 및 10-2: 메틸 5-(3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-4,7-메타노벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조에이트의 제조: 중간체 3-3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 2,5-디히드로푸란을 비시클로[2.2.1]헵트-2-엔으로 대체하고, 이어서 하기 정제용 크로마토그래피 방법에 의한 부분입체이성질체의 키랄 SFC 분리로 중간체 10-1 (피크-1, 0.16 g, 0.52 mmol, 38% 수율> 99% ee, 분석용 RT = 4.42분), 중간체 10-2 (피크-2, 0.16 g, 0.52 mmol, 38% 수율, >99% ee, 분석용 RT = 5.52분)를 수득함으로써 중간체 10-1 및 10-2를 제조하였다: 기기: 베르게르 MG II 칼럼: 키랄셀 OD-H 21 X 250 mm ID, 5 μm, 온도: 40℃, 유량: 45 mL/분, 150 Bar, 이동상: 구배 93/7 CO_2/MeOH, 검출기 파장: 240 nm, 주입 부피: 0.5 mL. 분석용 크로마토그래피 조건: 기기: 시마즈 넥세라 SFC, 칼럼: 키랄셀 OD-H, 4.6 X 100 mm ID, 3 μm, 온도: 40℃, 유량: 2.0 mL/분, 150 Bar, 이동상: 구배 93/7 CO_2/MeOH. 검출기 파장: 220 nm. 중간체 10-1: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.89

(dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (d, J=7.8 Hz, 1H), 2.65 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 2.53 (br s, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 2H).MS (ESI) m/z: 302 $(M+H)^+$. 중간체 10-2: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.65 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 2.53 (br s, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.54 (br d, J=10.5 Hz, 1H), 1.43 - 1.29 (m, 1H), 1.24 - 1.10 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 302 $(M+H)^+$.

[0551] 중간체 10: THF (1.5 mL) 중 중간체 10-1 (72 mg, 0.24 μmol)에 MeOH (0.1 mL), 및 이어서 LiOH (2 M, 0.4 mL, 0.7 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, HCl (1 N)로 산성화시킨 다음, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압 하에 농축시켜 중간체 10 (68 mg, 0.23 μmol, 99% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.11 - 9.94 (m, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 1H), 8.16 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 3H), 3.55 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.66 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 2.55 (br s, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.52 (dt, J=10.7, 1.6 Hz, 1H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 1.27 - 1.06 (m, 2H)

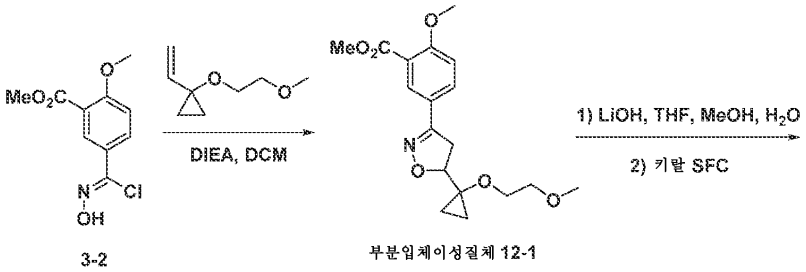
[0552] 중간체 11-3: 5-(5-(2-히드록시프로판-2-일)-4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조.

[0553] 

[0554] 중간체 11-1: 5-(5-(2-히드록시프로판-2-일)-4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조. 중간체 4-1과 유사한 방식으로 시클로펜트-3-엔-1-일메탄올을 2-(시클로펜트-3-엔-1-일)프로판-2-올로 대체하고, 이어서 중간체 3-6에 대해 기재된 바와 같이 가수분해하여 중간체 11-1을 제조하였다 (181 mg, 100% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, J=11.0, 8.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.39 (dd, J=16.9, 8.8 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=16.7, 11.0 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

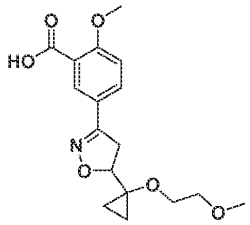
[0555] 중간체 11-1 (0.18 g, 0.65 mmol)을 하기 정제용 크로마토그래피 방법을 사용하여 키랄 SFC에 의해 분리하였다: 정제용 크로마토그래피 조건: 기기: 베르게르 MG II 칼럼: 키랄팩 AD-H, 21 x 250 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 40% MeOH / 60% CO_2, 유량 조건: 45 mL/분, 150 Bar, 40℃, 검출기 파장: 220 nm, 주입 세부사항: MeOH 중 ~65 mg/mL 0.5 mL. 키랄 분리로 키랄 중간체 11-2 (피크 1, 64 mg, 0.23 mmol, 35% 수율, > 95% ee, 분석용 RT = 5.51분), 중간체 11-3 (피크 2, 71 mg, 0.25 mmol, 39% 수율, >95% ee, 분석용 RT = 7.7분)을 수득하였다, 분석용 크로마토그래피 조건: 기기: 시마즈 넥세라 SFC, 칼럼: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 100 mm, 3 마이크로미터, 이동상: 35% MeOH / 65% CO_2, 유량 조건: 2.0 mL/분, 150 Bar, 40℃, 검출기 파장: 220 nm, 주입 세부사항: MeOH 중 ~1 mg/mL 5 μL. 111-2 (피크-2) ^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.21 (ddd, J=9.2, 6.2, 2.5 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.24 (td, J=9.4, 4.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.99 (m, 1H). 호모키랄 중간체 11-3 (피크-2): ^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.21 (ddd, J=9.6, 6.4, 2.2 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.18 (td, J=9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.98 (dd, J=13.7, 1.5 Hz, 1H).

[0556] 중간체 12-2 및 12-3: 2-메톡시-5-(5-(1-(2-메톡시에톡시)시클로프로필)-4,5-디히드로이속사졸-3-일)벤조산의 제조.



3-2

부분입체이성질체 12-1

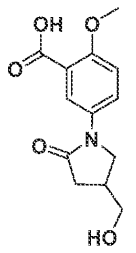


키랄 중간체
12-2 (피크-1) 및 12-3 (피크-2)

[0557]

[0558] 중간체 3-3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 2,5-디히드로푸란을 1-(2-메톡시에톡시)-1-비닐시클로프로판으로 대체하고, 이어서 중간체 3-6에 대해 기재된 바와 같이 에스테르 가수분해함으로써 중간체 12-1 (0.27 g, 0.77 mmol, 87% 수율)을 제조하였다. 하기 정제용 크로마토그래피 방법에 의해 이성질체의 키랄 SFC 분리를 수행하였다: 기기: 베르게르 MG II 칼럼: 키랄팩 IC 21 X 250 mm ID, 5 μm, 온도: 40℃, 유량: 45 mL/분, 150 Bar, 이동상: 구배 75/25 CO_2/MeOH, 검출기 파장: 220 nm, 주입 부피: 0.5 mL. SFC 분리로 중간체 12-2 (77 mg, 0.22 mmol, 30% 수율) (피크-1, > 99% ee, 분석용 RT = 5.04분) 및 중간체 12-3 (79 mg, 0.23 mmol, 31% 수율) (피크-2, >99% ee, 분석용 RT = 6.48분)을 수득하였다. 분석용 크로마토그래피 조건: 기기: 시마즈 넥세라 SFC, 칼럼: 키랄팩, 4.6 x 100 mm ID, 3 μm, 온도: 40℃, 유량: 2.0 mL/분, 150 Bar, 이동상: 구배 75/25 CO_2/MeOH. 검출기 파장: 220 nm. 중간체 12-2: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.61 - 10.34 (m, 1H), 8.35 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=10.9, 8.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.69 (dd, J=16.9, 8.3 Hz, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.13 - 1.02 (m, 1H), 1.00 - 0.93 (m, 1H), 0.90 - 0.79 (m, 2H), 0.78 - 0.69 (m, 1H). 중간체 12-3: ^{1}H NMR (500 MHz, CDC13) δ 8.35 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, J=10.9, 8.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 3H), 1.06 (ddd, J=10.7, 6.5, 5.3 Hz, 1H), 1.00 - 0.93 (m, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 1H), 0.77 - 0.69 (m, 1H).

[0559] 중간체 13: 5-(4-(히드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-2-메톡시벤조산의 제조



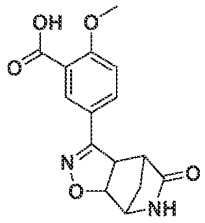
중간체 13

[0560]

[0561] 4-(히드록시메틸)피롤리디논 (50 mg, 0.43 mmol), 메틸 5-아이오도-2-메톡시벤조에이트 (127 mg, 0.434 mmol), Xantphos (25 mg, 0.043 mmol), Cs_2CO_3 (0.28 g, 0.87 mmol)을 함유하는 용액에 디옥산 (2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2로 10분 동안 퍼징한 다음, $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 22 μmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 가열하였다. MS (ESI) m/z: 280.2 $(M+H)^+$. 냉각된 반응 플라스크에 실리사이클 Pd 트랩을 첨가하고, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 25 mL)로

추출하였다. 합한 유기부를 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 THF (3 mL), 및 이어서 MeOH (0.5 mL)/물 (1 mL)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 수성 LiOH (2 M, 0.7 mL, 1.3 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 산성화시키고 (1 N HCl), 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 동결-건조시켜 중간체 13을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/z: 266.1 $(M+H)^+$.

[0562] 중간체 14: 2-메톡시-5-(5-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-4,7-메타노이속사졸로[5,4-c]피리딘-3-일)벤조산의 제조.

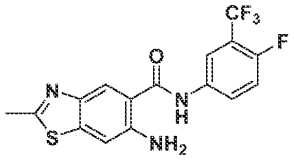


중간체 14

[0563]

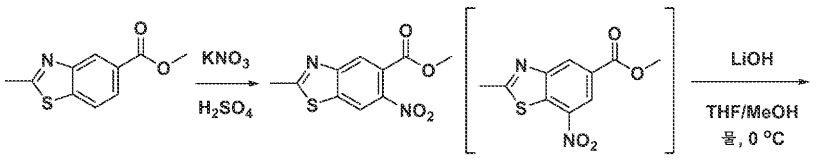
[0564] 중간체 3-3과 유사한 방식으로 2,5-디히드로푸란을 (1S,4R)-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-3-온으로 및 중간체 3-2를 (Z)-5-(클로로 (히드록시이미노)메틸)-2-메톡시벤조산으로 대체하여 중간체 14 (0.17 g, 0.60 mmol, 86% 수율)를 제조하고, 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 303.3 $(M+H)^+$.

[0565] 중간체 15: 6-아미노-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸벤조[d]티아졸-5-카르복스아미드의 제조

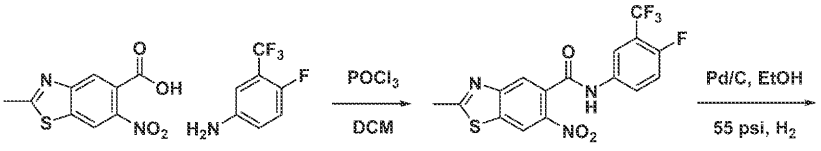


중간체 15

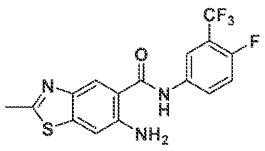
[0566]



15-1 15-2



15-3 15-4



중간체 15

[0567]

[0568] 중간체 15-1: 메틸 2-메틸-6-니트로벤조[d]티아졸-5-카르복실레이트의 제조. 메틸 2-메틸벤조[d]티아졸-5-카르복실레이트 (0.1 g, 0.5 mmol)에 H_2SO_4 (0.5 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이 용액에 H_2SO_4 (1 mL) 중 KNO_3 (59 mg, 0.60 mmol)의 차가운 (0℃) 용액을 첨가하였다. 24시간 후, 빙수를 반응 혼합물

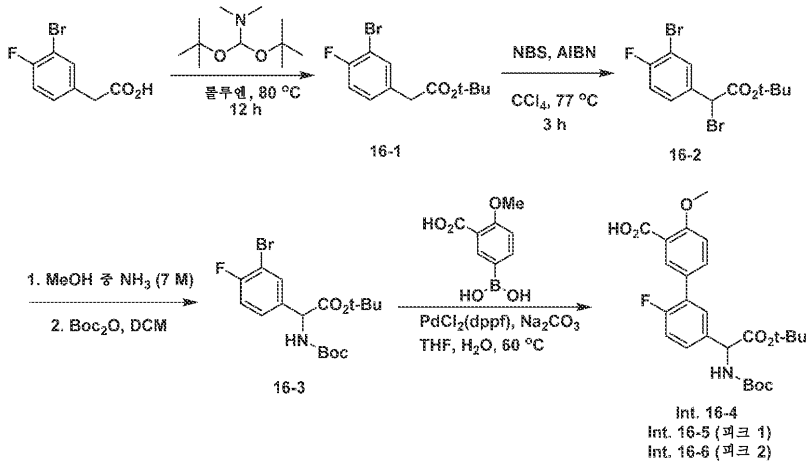
에 첨가하고, 용액을 (4 x 20 mL) DCM으로 추출하였다. 헥산을 유기 층에 첨가하고, 고체를 침전시켰으며, 이를 여과에 의해 수집하였으나, 목적 생성물의 대부분은 수성 층에 있었다. 수성 층을 진공 하에 농축시키고, 수득한 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc로 용리시키면서 정제하여 15-1 (46 mg, 38% 수율)을 수득하였다, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.96 (s, 3H) and 15-2 (15 mg, 12% 수율), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

[0569] 중간체 15-3: 2-메틸-6-니트로벤조[d]티아졸-5-카르복실산의 제조. 중간체 15-1 (46 mg, 0.18 mmol)의 가수분해를 THF (2 mL)/MeOH (0.5 mL)/물 (0.5 mL), 및 LiOH (2 M, 0.5 ml, 0.5 mmol) 중에서 24시간 내에 수행하였다. 용매를 진공 하에 감소시키고, 잔류물을 묽은 HCl (2 mL)로 용해시켰다. 용액을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켜 중간체 15-3 (39 mg, 0.16 mmol, 90% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.44 - 13.28 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 2.92 (s, 3H).

[0570] 중간체 15-4: N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸-6-니트로벤조[d]티아졸-5-카르복스아미드의 제조. 0℃로 냉각시킨 DCM (1 mL) 중 15-3 (49 mg, 0.21 mmol) 및 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (37 mg, 0.21 mmol) 및 피리딘 (166 μL, 2.00 mmol)에 $POCl_3$ (19 μL, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ (수성) (20 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시켰다 ($MgSO_4$). 정상 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 15-4 (41 mg, 0.10 mmol, 50% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (dd, J=6.6, 2.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.58 (t, J=9.8 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H). MS (ESI) m/z 399.8 $(M+H)^+$.

[0571] 중간체 15: 중간체 15-4 (41 mg, 0.1 mmol)를 10% Pd/C (10 mg)의 존재하에 55 psi에서 EtOH (4 mL) 중에서 수소화시켰다. 4시간 후, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 15 (34 mg, 92 μmol, 90% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 2.72 (s, 3H). MS (ESI) m/z 370 $(M+H)^+$.

[0572] 중간체 16-6: 5'-(2-(tert-부톡시)-1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소에틸)-2'-플루오로-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산



[0573]

[0574] 중간체 16-1: tert-부틸 2-(3-브로모-4-플루오로페닐)아세테이트의 제조. 중간체 16-1을 문헌 [Ludwig, J.; Lehr, M. Syn. Comm. 2004, 34, 3691-3695]에 기재된 일반적 절차에 의해 제조하되, 단 반응 온도를 80℃에서 12시간 동안 유지하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (dd, J=6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=8.3,

4.6, 2.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

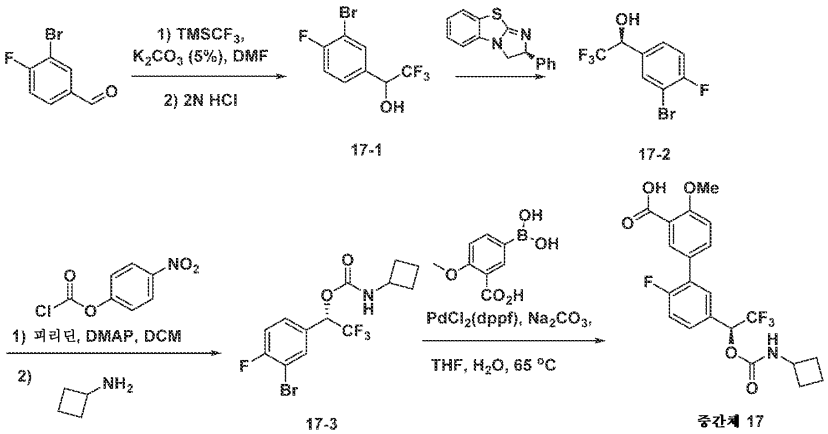
[0575] 중간체 16-2: tert-부틸 2-브로모-2-(3-브로모-4-플루오로페닐)아세테이트의 제조.

[0576] 중간체 16-1 (266 mg, 0.92 mmol)로 충전된 20 mL 반응 바이알에 NBS (0.2 g, 1 mmol), 사염화탄소 (10 mL), 및 AIBN (15 mg, 90 mmol)을 첨가하였다. 용액을 77℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 정상 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 16-2 (0.3 g, 0.8 mmol, 91% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (dd, J=6.5, 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 1.50 (s, 9H).

[0577] 중간체 16-3: tert-부틸 2-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-((tert-부톡시카르보닐) 아미노) 아세테이트의 제조. 중간체 16-2 (60 mg, 0.16 mmol)에 암모니아 (0.5 mL, 4 mmol, MeOH 중)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이어서, DCM (1 mL)을 잔류물에 첨가하고, 이어서 BOC-무수물 (0.11 mL, 0.49 mmol) 및 DIEA (57 μL, 0.33 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 정제에 의해 16-3 (42 mg, 0.1 mmol, 63% 수율)을 수득하였다. LC-MS RT = 1.14분; MS (ESI) m/z: 406.0 $(M+H)^+$. [방법 A]

[0578] 중간체 16-5 및 16-6: 중간체 16-3 (330 mg, 0.816 mmol)을 함유한 반응 용기에 THF (12 mL) 중 5-보로노-2-메톡시벤조산 (208 mg, 1.061 mmol), $PdCl_2$(dppf)-DCM 부가물 (100 mg, 0.122 mmol), 및 Na_2CO_3 (346 mg, 3.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 10분 동안 버블링하여 탈기하고, 밀봉하고, 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되도록 한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상-HPLC 정제하여 중간체 16-4 (25 mg, 53 mmol, 52% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=7.4, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dddd, J=8.8, 4.4, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 5.67 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 5.25 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.46 (br s, 9H), 1.44 (s, 9H). 중간체 16-4를 키랄 SFC를 사용하여 거울상이성질체로 분리하였다. 정제용 크로마토그래피 조건: 기기: 베르게르 MG II; 칼럼: 키랄팩 ID, 21 x 250 mm, 5 마이크로미터; 이동상: 20% MeOH / 80% CO_2; 유량 조건; 45 mL/분, 120 Bar, 40℃; 검출기 파장: 209 nm; 주입 세부사항: MeOH 중 49회 주입. 분석용 크로마토그래피 조건: 기기: 워터스 UPC2분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 IC, 4.6 x 100 mm, 3 마이크로미터; 이동상: 25% MeOH / 75% CO_2; 유량 조건: 2 mL/분, 150 Bar, 40℃; 검출기 파장: 220 nm. 중간체 16-5: (피크 1, RT = 4.22분, 95.7% ee). 중간체 16-6 (피크 2, RT = 5.11분, >99% ee).

[0579] 중간체 17: (S)-5'-(1-((시클로부틸카르바모일)옥시)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2'-플루오로-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산의 제조



[0580]

[0581] 중간체 17-1: 1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올의 제조. 3-브로모-4-플루오로벤즈알데히드 (0.2 g, 1 mmol)를 DMF (3.5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 (트리플루오로메틸)트리메틸실란 (0.3 mL, 2 mmol) 및 K_2CO_3 (8.0 mg, 58 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하고, HCl (2 N, 3 mL)을 첨가하였다. 실온에서 추가로 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 용

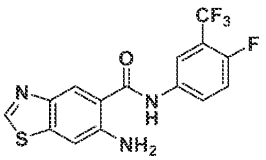
액을 포화 NH_4Cl (25 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산/EtOAc를 사용하여 정제하여 중간체 17-1 (0.2 g, 0.8 mmol, 70% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (dd, J=6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=8.4, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.4 Hz, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 2.69 (d, J=4.4 Hz, 1H).

[0582] 중간체 17-2: (S)-1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올의 제조. (S)-2-페닐-2,3-디히드로벤조[d]이미다조[2,1-b]티아졸 (0.4 g, 2 mmol) 및 중간체 17-1 (11 g, 40 mmol)을 디이소프로필 에테르 (134 mL) 중에 용해시키고, 0℃ 내지 -20℃에서 냉각시켰다. 용액을 이소부틸 무수물 (4 mL, 20 mmol)로 처리하고, 동결기 (-20℃)로 18시간 동안 옮겼다. 반응물을 MeOH (1 mL) 및 포스페이트 완충제로 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 정상 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산/EtOAc를 사용하여 정제하여 중간체 17-2 (5 g, 20 mmol, 44% 수율, >99% ee)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (dd, J=6.3, 1.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.18 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 - 5.53 (m, 1H), 5.03 (q, J=6.5 Hz, 1H).

[0583] 중간체 17-3: (S)-1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸 시클로부틸카르바메이트의 제조. 중간체 17-2 (0.3 g, 1 mmol), 피리딘 (0.4 mL, 6 mmol), 및 DMAP (13 mg, 0.10 mmol)를 DCM (20 mL) 중에 용해시키고, 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트 (1 g, 6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 시클로부탄아민 (0.78 g, 11 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산/EtOAc를 사용하여 정제하여 17-3 (0.35 g, 0.90 mmol, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 371.7 (M+H, Br 동위원소 피크가 관찰됨).$^+$

[0584] 중간체 17: (S)-5'-(1-((시클로부틸카르바모일)옥시)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2'-플루오로-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산의 제조. 바이알에 17-3 (30 mg, 0.080 mmol), 5-보로노-2-메톡시벤조산 (21 mg, 0.10 mmol), $PdCl_2$(dppf)-DCM (9 mg, 0.01 mmol), Na_2CO_3 (34 mg, 0.32 mmol), THF (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 10분 동안 버블링하여 탈기하고, 밀봉하고, 65℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되도록 한 후, 반응물을 HCl (1 N)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 용매 A: 20% ACN - 80% H20- 0.1% TFA; 용매 B: 80% ACN - 20% H_2O- 0.1% TFA의 구배를 사용하여 정제하여 중간체 17 (24 mg, 0.050 mmol, 66% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.83 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.56 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 2H), 7.02 - 6.44 (m, 1H), 6.10 (q, J=6.5 Hz, 1H), 5.26 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.54 - 2.25 (m, 2H), 2.08 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.46 (m, 2H) MS (ESI) m/z: 442.0 $(M+H)^+$.

[0585] 중간체 18: 6-아미노-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d]티아졸-5-카르복스아미드의 제조

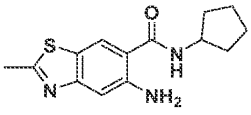


중간체 18

[0586]

[0587] 중간체 15와 유사한 방식으로 메틸 2-메틸벤조[d]티아졸-5-카르복실레이트를 메틸 벤조[d]티아졸-5-카르복실레이트로 대체하여 중간체 18 (33 mg, 93 μmol, 80% 수율)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.61 - 8.47 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (dd, J=6.2, 2.6 Hz, 1H), 7.82 (dt, J=8.6, 3.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.55 (s, 2H). MS (ESI) m/z: 356.2 $(M+H)^+$.

[0588] 중간체 19: 5-아미노-N-시클로펜틸-2-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드의 제조

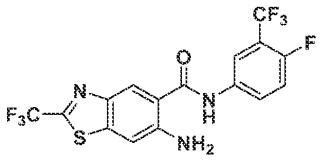


중간체 19

[0589]

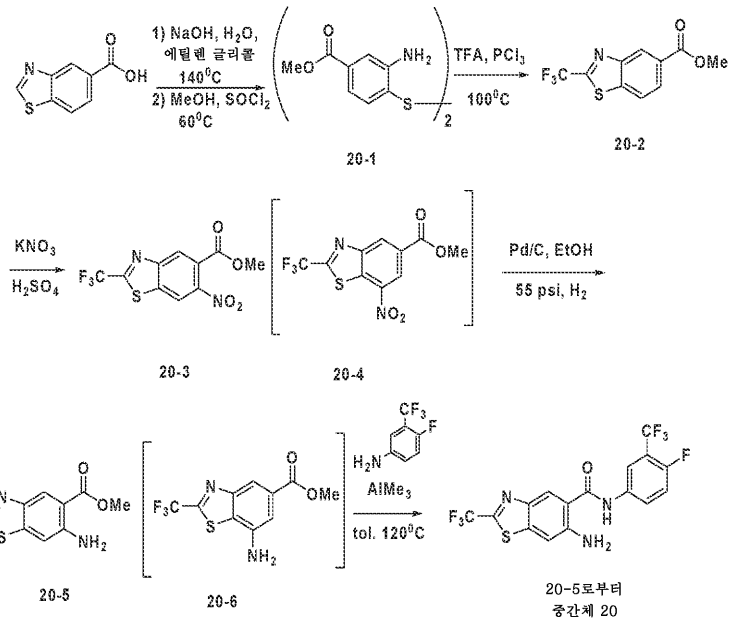
[0590] 중간체 1과 유사한 방식으로 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 시클로펜탄아민으로 대체하여 중간체 19 (51 mg, 190 μmol, 73% 수율)를 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 - 7.69 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 276 $(M+H)^+$.

[0591] 중간체 20: 6-아미노-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-5-카르복스아미드의 제조



중간체 20

[0592]



[0593]

[0594] 중간체 20-1: 디메틸 4,4'-디술판디일비스(3-아미노벤조에이트)의 제조. 에틸렌 글리콜 (25 mL), 물 (25 mL) 중 벤조[d]티아졸-5-카르복실산 (1 g, 5.58 mmol) 및 NaOH (0.67 g, 17 mmol)를 140℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물 (20 mL) 및 EtOAc (50 mL)를 사용하여 분배하였다. 수성 층 pH를 HCl을 사용하여 4로 조정하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시켰다 ($MgSO_4$). 유기 층을 진공 하에 농축시키고, MeOH (50 mL) 중 회수된 고체를 티오닐 클로라이드 (0.4 mL, 6 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃로 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 하고, DCM 및 헥산으로 연화처리하고, 고체를 여과하였다. 고체를 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (30 mL)으로 처리하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 DCM/0-10% MeOH로 용리시키면서 정제하여 중간체 20-1 (0.9 g, 2.5 mmol, 32% 수율)을 담황색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 365.2 $(M+H)^+$.

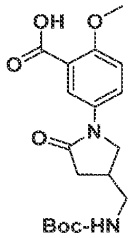
[0595] 중간체 20-2: 메틸 2-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-5-카르복실레이트의 제조 (문헌 [Du, G. et al. Het. 2015, 9, 1723]). 톨루엔 (4 mL) 중 중간체 20-1 (0.28 g, 0.77 mmol)에 TFA (0.6 mL, 8 mmol), PCl_3 (3.8 mL, 7.7 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열한 다음, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc로 용리시키면서 정제하여 중간체 20-2 (0.2 g, 0.8 mmol, 100% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 262.1 $(M+H)^+$.

[0596] 중간체 20-3: 메틸 6-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-5-카르복실레이트의 제조. 15-1과 유사한 방식으로 메틸 2-메틸벤조[d]티아졸-5-카르복실레이트를 20-2로 대체하여 중간체 20-3 (98 mg, 0.32 mmol, 42% 수율)을 제조하였다. 20-4에 대해 ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) d 8.25 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 307.0 $(M+H)^+$. 이와 같이 수득된 물질은 또한 위치이성질체 20-4 (30 mg, 0.1 mmol, 26% 수율)를 함유하였다.

[0597] 중간체 20-5 및 20-6: 메틸 6-아미노-2-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-5-카르복실레이트 및 메틸 7-아미노-2-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-5-카르복실레이트의 제조. 중간체 20-3 및 20-4 (98 mg, 0.32 mmol)를 10% Pd/C (15 mg)의 존재 하에 55 psi에서 5시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하여 20-5 및 20-6을 함유하는 황색 필름 (80 mg, 0.29 mmol, 90% 수율)을 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 277.1 $(M+H)^+$.

[0598] 1-3과 동일한 일반적 방식으로 1-2를 중간체 20-5 및 20-6으로 대체하여 중간체 20 (24 mg, 0.056 mmol, 77% 수율)을 제조하였다. 물질을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.78 (dt, J=9.1, 3.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.22 (s, 1H). 양성자는 아마도 용매 피크와의 중첩으로 인해 NMR에서 보이지 않았다. MS (ESI) m/z: 424.2 $(M+H)^+$.

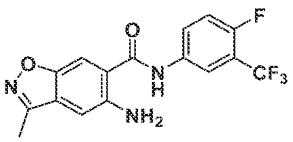
[0599] 중간체 21: 5-(4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-2-메톡시벤조산의 제조



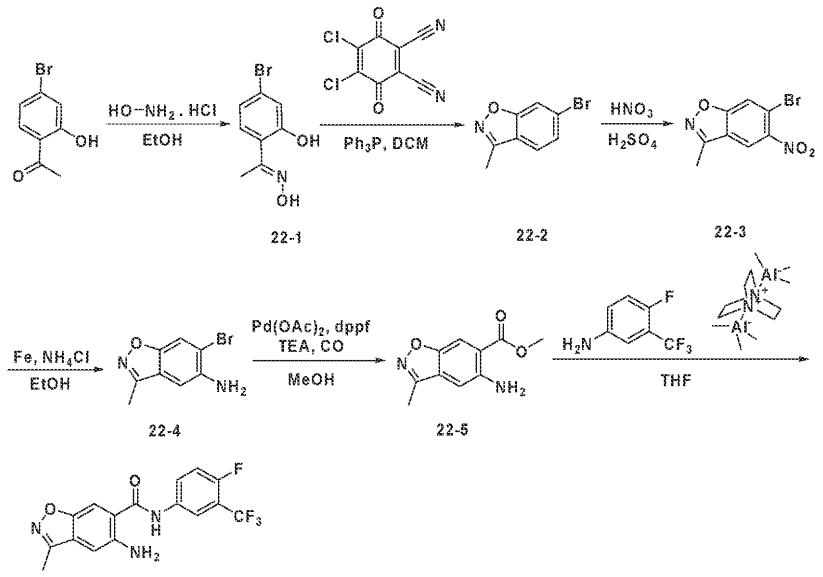
[0600] 중간체 21

[0601] 중간체 13과 유사한 방식으로 4-(히드록시메틸)피롤리디논을 tert-부틸 ((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)카르바메이트로 대체하여 중간체 21 (0.17 g, 0.46 mmol, 81% 수율)을 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 309.3 (M+H-tBu).

[0602] 중간체 22: 5-아미노-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-메틸벤조[d]이속사졸-6-카르복스아미드의 제조



[0603] 중간체 22



[0604]

[0605] 중간체 22-1: (Z)-1-(4-브로모-2-히드록시페닐)에탄-1-온 옥심의 제조. EtOH (8 mL) 및 물 (2 mL) 중 1-(4-브로모-2-히드록시페닐)에탄-1-온 (6 g, 30 mmol)의 용액에 히드록실아민 히드로클로라이드 (5.8 g, 84 mmol) 및 아세트산나트륨 (3.4 g, 42 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 불활성 분위기 하에 2시간 동안 환류한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 적용하여 22-1 (6.0 g, 93% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 229.9 $(M+H)^+$.

[0606] 중간체 22-2: 6-브로모-3-메틸벤조[d]이속사졸의 제조. 실온에서 건조 DCM (100 mL) 중 4,5-디클로로-3,6-디옥소시클로헥사-1,4-디엔-1,2-디카르보니트릴 (11.8 g, 52.0 mmol) 및 트리페닐포스핀 (13.7 g, 52.0 mmol)의 혼합물에 22-1 (6 g, 30 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 적용하여 중간체 22-2 (2.0 g, 58% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z: 211.9 $(M+H)^+$.

[0607] 중간체 22-3: 6-브로모-3-메틸-5-니트로벤조[d]이속사졸의 제조. 중간체 22-2 (1.4 g, 6.6 mmol)를 0℃에서 미리 냉각된 황산 (0.53 ml, 9.9 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물에 질산 (0.4 ml, 10 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 분쇄된 얼음에 부어 침전물을 형성하고, 이를 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 적용하여 중간체 22-3 (1.3 g, 77% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 359.3 $(M+2H)^+$.

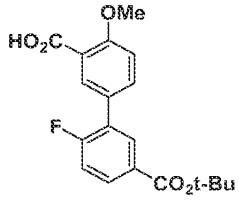
[0608] 중간체 22-4: 6-브로모-3-메틸벤조[d]이속사졸-5-아민의 제조. EtOH (3 mL) 중 중간체 22-3 (500 mg, 1.9 mmol)의 교반 용액에 물 (3 mL) 중 염화암모늄 (312 mg, 5.80 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃로 가열하고, 철 (543 mg, 9.70 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 온도를 80℃로 증가시키고, 반응 혼합물을 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 셀라이트®를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 용액을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc (20 mL) 중에 용해시키고, 물 (20 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용하여 정제하여 중간체 22-4 (400 mg, 91% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z: 227.0 $(M+H)^+$.

[0609] 중간체 22-5: 메틸 5-아미노-3-메틸벤조[d]이속사졸-6-카르복실레이트의 제조. MeOH (100 mL) 중 중간체 22-4 (1.1 g, 4.8 mmol)의 용액을 반응기에 첨가하고, 이어서 DMF (100 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 퍼징한 후, 디아세톡시팔라듐 (0.22 g, 0.97 mmol), dppf (0.8 g, 1 mmol) 및 TEA (10.1 mL, 73.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 퍼징한 후, 반응 혼합물을 일산화탄소의 분위기 하에 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하

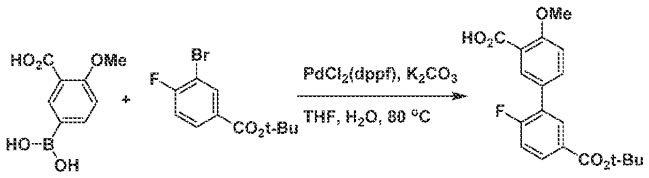
고, 이를 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하여 중간체 22-5 (700 mg, 70% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z: 207.1 $(M+H)^+$.

[0610] 중간체 22: THF (2 mL) 중 중간체 22-5 (50 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 비스(트리메틸알루미늄)-1,4-디아자비시클로[2,2,2]옥탄 부가물 (62 mg, 0.24 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서, 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.03 mL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 타르타르산칼륨나트륨의 포화 용액을 첨가하고, 용액을 10분 동안 교반한 후, 이를 EtOAc (5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 22 (60 mg, 70% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z: 354.1 $(M+H)^+$.

[0611] 중간체 23: 5'-(tert-부톡시카르보닐)-2'-플루오로-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산의 제조



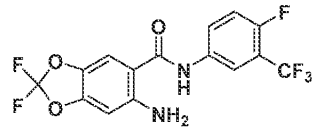
중간체 23

[0612] 

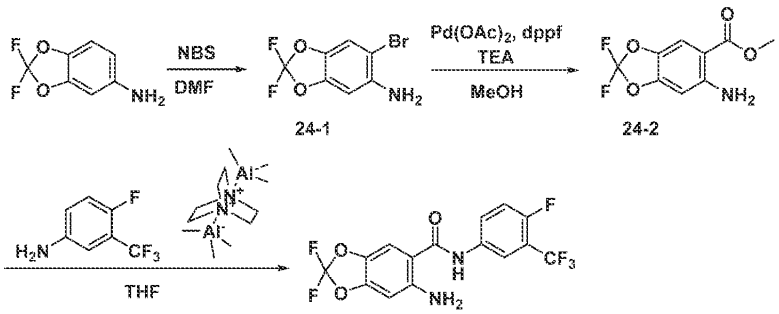
중간체 23

[0613] 중간체 23: 바이알에 5-보로노-2-메톡시벤조산 (500 mg, 2.55 mmol), tert-부틸 3-브로모-4-플루오로벤조에이트 (842 mg, 3.06 mmol), tert-부틸 3-브로모-4-플루오로벤조에이트 (842 mg, 3.06 mmol), K_2CO_3 (1.76 g, 12.8 mmol), $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 부가물 (313 mg, 0.380 mmol), 및 THF (22 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 2분 동안 탈기한 다음, 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 1 N HCl (25 mL)로 희석하고, 용액을 EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 DMF 중에 용해시키고, 정제용 RP-HPLC에 의해 정제하여 중간체 23 (586 mg, 1.69 mmol, 66% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (br s, 1H), 7.98 (dd, J=7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J=8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.73 (dt, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=10.5, 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.57 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 347.1 $(M+H)^+$.

[0614] 중간체 24: 6-아미노-2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조



중간체 24



중간체 24

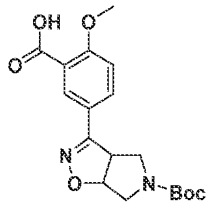
[0615]

[0616] 중간체 24-1: 6-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-아민의 제조. DMF (100 mL) 중 5-아미노-2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔 (9.4 g, 54 mmol)의 교반 현탁액에 NBS (10.63 g, 59.70 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리한 다음, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 적용하여 24-1 (11.3 g, 43.9 mmol, 81% 수율)을 수득하였다. MS (E^-) m/z = 252.2 $(M+2H)^+$.

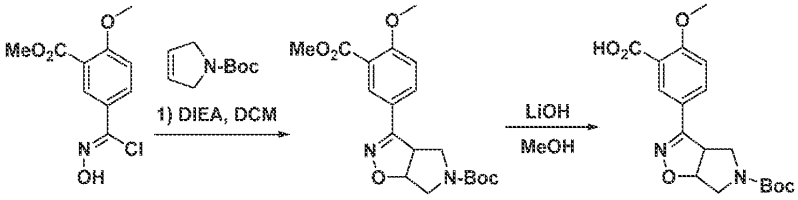
[0617] 중간체 24-2: 메틸 6-아미노-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복실레이트의 제조. MeOH (120 mL) 및 DMF (120 mL) 중 24-1 (5.5 g, 22 mmol)의 탈기된 용액에 TEA (30.4 mL, 218 mmol), 아세트산팔라듐(II) (1.47 g, 6.55 mmol) 및 dppf (4.84 g, 8.73 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 일산화탄소 기체의 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 EtOAc (40 mL)와 물 (40 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가로 염수 (40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하고, 이를 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여 24-2 (4.0 g, 17 mmol, 78% 수율)를 수득하였다. MS (E^-) m/z = 232.2 $(M+H)^+$.

[0618] 중간체 24: 톨루엔 (20 mL) 중 24-2 (1.7 g, 7.4 mmol)의 용액에 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (1.32 g, 7.35 mmol) 및 비스(트리메틸알루미늄)-1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 부가물 (1.89 g, 7.35 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 포화 염화암모늄 (25 mL), EtOAc (25 mL) 및 0.5 N HCl 용액 (15 mL) 중에 용해시키고, 5시간 동안 교반하였다. 유기 층을 추가로 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하고, 이를 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하여 중간체 24 (1.1 g, 2.8 mmol, 38% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z: 379.1 $(M+H)^+$.

[0619] 중간체 25: 5-(5-(tert-부톡시카르보닐)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-피롤로[3,4-d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조



중간체 25
혼합물



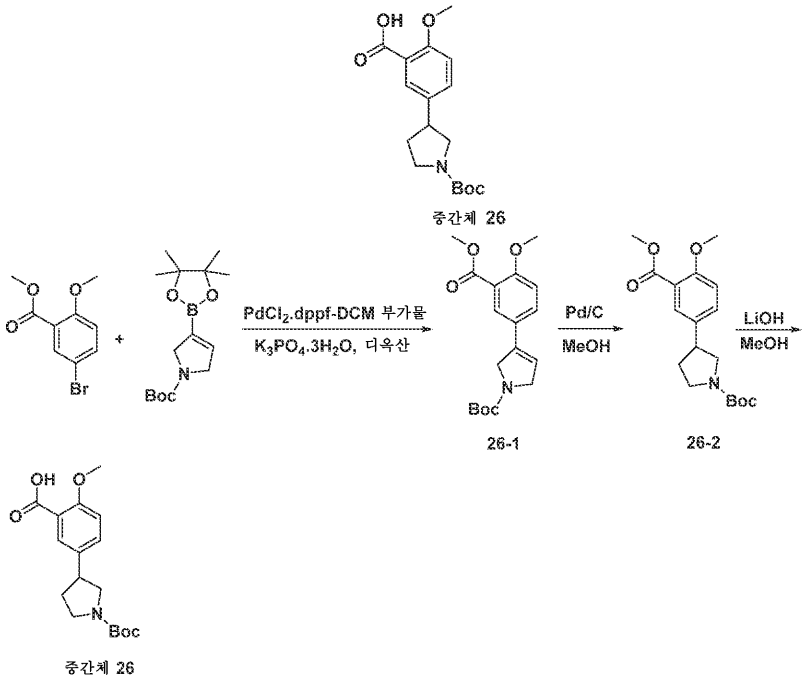
Int. 3-2 25-1 중간체 25

[0620]

[0621] 중간체 25-1: tert-부틸 3-(4-메톡시-3-(메톡시카르보닐)페닐)-3a,4,6,6a-테트라히드로-5H-피롤로[3,4-d]이속사졸-5-카르복실레이트의 제조. 중간체 3-3과 유사한 방식으로 2,5-디히드로푸란을 tert-부틸 2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트로 대체하여 25-1 (500 mg, 46% 수율)을 제조하였다. MS (ESI) m/z: 277.1 (M+H-Boc).

[0622] 중간체 25: MeOH (20 mL) 중 25-1 (2.1 g, 5.6 mmol)의 용액에 0℃에서 2 N 수용액으로서의 LiOH (0.40 g, 17 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 1.5 N HCl을 사용하여 pH 4로 산성화시키고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 고진공 하에 건조시켜 중간체 25 (1.7 g, 4.7 mmol, 84% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z: 361.2 $(M+H)^+$.

[0623] 중간체 26: 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조



중간체 26 26-1 26-2 중간체 26

[0624]

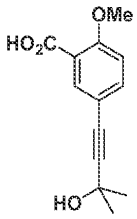
[0625] 중간체 26-1: tert-부틸 3-(4-메톡시-3-(메톡시카르보닐)페닐)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트의 제조. 디옥산 (55 mL) 및 물 (10 mL) 중 메틸 5-브로모-2-메톡시벤조에이트 (2 g, 8 mmol) 및 tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (2.65 g, 8.98 mmol)의 탈기된 용액에 $PdCl_2$(dppf)-DCM 부가물 (0.66 g, 0.80 mmol) 및 제3 인산칼륨 1수화물 (5.64 g, 25.0 mmol)을 첨가하

였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc (25 mL)로 희석하였다. 이어서, 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켜 잔류물을 수득하고, 이를 석유 에테르 중 25에서 35% EtOAc를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하여 26-1 (2.2 g, 6.6 mmol, 81% 수율)을 수득하였다. MS (E^-) m/z = 278.1 (M+H-tBu).

[0626] 중간체 26-2: tert-부틸 3-(4-메톡시-3-(메톡시카르보닐)페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조. MeOH (100 mL) 중 26-1 (2.2 g, 6.6 mmol)의 탈기된 용액에 Pd-C (1.7 g, 16.5 mmol)를 첨가하고, 수소 풍선 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트®의 패드 상에서 여과하고, 이를 과량의 MeOH로 세척하였다. 합한 층을 진공 하에 농축시켜 26-2 (1.7 g, 5.0 mmol, 77% 수율)를 수득하였다. MS (E^-) m/z = 280.2 (M+H-tBu)

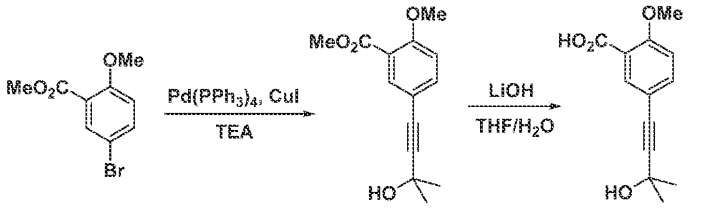
[0627] 중간체 26: MeOH (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 26-2 (2.0 g, 5.96 mmol)의 용액에 H_2O (5 mL) 중 LiOH (1.43 g, 59.6 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시키고, HCl을 사용하여 산성화시켰다. 이어서, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 26 (1.5 g, 4.7 mmol, 78% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 320.2 $(M-H)^-$.

[0628] 중간체 27: 5-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-2-메톡시벤조산의 제조



중간체 27

[0629]



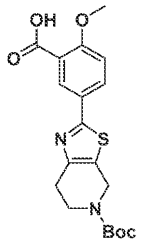
27-1 중간체 27

[0630]

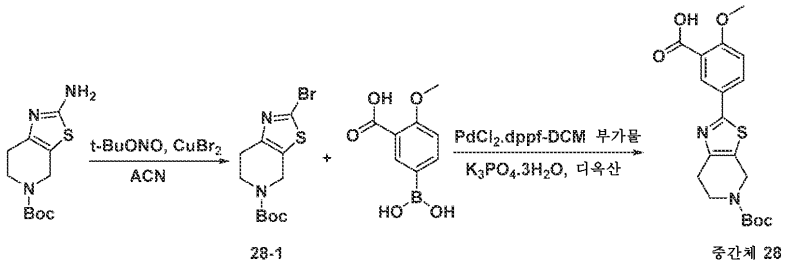
[0631] 중간체 27-1: 메틸 5-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-2-메톡시벤조에이트의 제조. TEA (15 mL) 중 메틸 5-브로모-2-메톡시벤조에이트 (1.7 g, 6.9 mmol), 2-메틸부트-3-인-2-올 (0.58 g, 6.9 mmol), $Pd(Ph_3p)_4$ (401 mg, 0.350 mmol) 및 CuI (13 mg, 0.070 mmol)의 슬러리를 탈기하고, 질소 하에 블랭킷하고, 80℃로 14시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL) 중에 용해시키고, 용액을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 헥산 및 EtOAc를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여 중간체 27-1 (1.2 g, 4.83 mmol, 70% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 248.9 $(M+H)^+$.

[0632] 중간체 27: THF (4.8 mL) 및 물 (1.5 mL) 중 중간체 27-1 (158 mg, 0.640 mmol)의 용액에 LiOH (27 mg, 0.64 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 1 N HCl로 산성화시켰다. 이어서, 잔류물을 EtOAc (6 mL)로 추출하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 27 (149 mg, 0.64 mmol, 100% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 248.9 $(M+H)^+$.

[0633] 중간체 28: 5-(5-(tert-부톡시카르보닐)-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)-2-메톡시벤조산의 제조



중간체 30



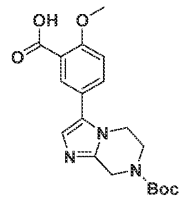
28-1 중간체 28

[0634]

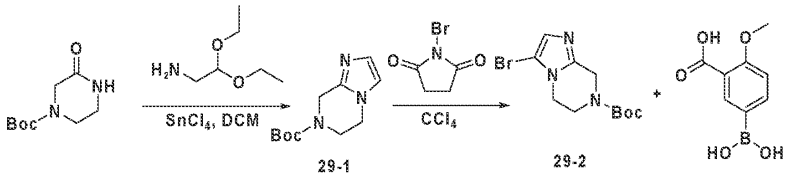
[0635] 중간체 28-1: tert-부틸 2-브로모-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트의 제조. 아르곤 하에 무수 ACN (3 mL) 중 $CuBr_2$ (297 mg, 1.33 mmol)의 슬러리에 tert-부틸 니트라이트 (0.181 mL, 1.371 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 무수 ACN (4 mL) 중 tert-부틸 2-아미노-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트 (200 mg, 0.78 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 반응 혼합물을 다시 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (8 mL)로 희석하고, 1 N HCl을 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 0.5 N HCl (2X), 포화 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 농축시킨 후, 잔류물을 클로로포름 중에 용해시키고, 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용하여 정제하여 28-1 (85 mg, 0.26 mmol, 34% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 4.56 (t, J=1.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

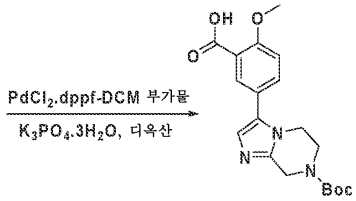
[0636] 중간체 28: 중간체 26-1과 동일한 방식으로 메틸 5-브로모-2-메톡시벤조에이트를 중간체 28-1로 대체하여 중간체 28 (750 mg, 1.92 mmol, 38% 수율)을 수득함으로써 중간체 30을 제조하였다. MS (ESI) m/z: 391.3 $(M+H)^+$.

[0637] 중간체 29: 5-(7-(tert-부톡시카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-2-메톡시벤조산의 제조



중간체 29





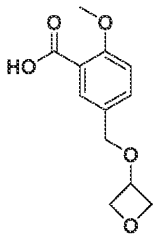
[0638]

[0639] 중간체 29-1: tert-부틸 5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트의 제조. 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 3-옥소피페라진-1-카르복실레이트 (5.06 g, 25.3 mmol), DCM (10 mL), 메시틸렌 (10 mL) 및 염화주석 (IV) (0.89 mL, 7.6 mmol)을 충전하였다. 반응 혼합물을 환류시킨 다음, 아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈 (7.4 mL, 51 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 84시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 활성탄을 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 용리액으로서 EtOAc 및 MeOH를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하여 29-1 (0.768 g, 3.44 mmol, 14% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 224.1 $(M+H)^+$.

[0640] 중간체 29-2: tert-부틸 3-브로모-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트의 제조. 둥근 바닥 플라스크에 중간체 29-1 (768 mg, 3.44 mmol)], N-브로모숙신이미드 (612 mg, 3.44 mmol) 및 CCl_4 (10 mL)를 충전하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 30분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 유기 층을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하여 29-2 (513 mg, 1.70 mmol, 49% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z: $(M+H)^+$.

[0641] 중간체 29: 중간체 26-1과 동일한 방식으로 메틸 5-브로모-2-메톡시벤조에이트를 중간체 29-2로 대체하여 중간체 29 (350 mg, 0.94 mmol, 37% 수율)를 수득함으로써 중간체 29를 제조하였다. MS (ESI) m/z: $(M+H)^+$.

[0642] 중간체 30: 2-메톡시-5-((옥세탄-3-일옥시)메틸)벤조산의 제조



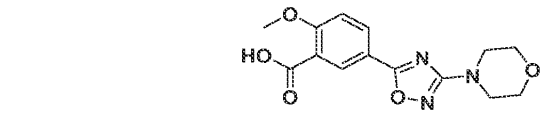
중간체 30

[0643]

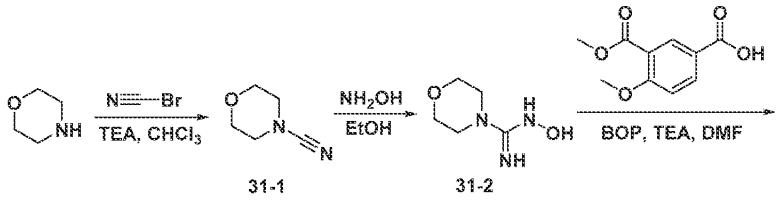
[0644] DMSO (1 mL) 중 메틸 5-(브로모메틸)-2-메톡시벤조에이트 (20 mg, 0.080 mmol) 및 옥세탄-3-올 (17 mg, 0.23 mmol)의 용액에 KOH (13 mg, 0.23 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1 N HCl을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (4 mL)로 추출하였다. 유기 층을 진공 하에 농축시켜

중간체 30을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다 (90 mg, 0.37 mmol, 98% 수율). MS (ESI) m/z: 237.2 $(M+H)^+$.

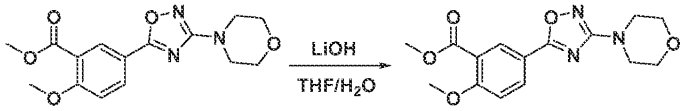
[0645] 중간체 31: 2-메톡시-5-(3-모르폴리노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산의 제조



중간체 31



31-1 31-2



31-3 중간체 31

[0646]

[0647] 중간체 31-1: 모르폴린-4-카르보니트릴의 제조. $CHCl_3$(20 mL) 중 모르폴린 (2 mL, 20 mmol)의 교반 용액에 시안산 브로마이드 (2.92 g, 27.5 mmol), 및 이어서 TEA (6.4 mL, 46 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc (30 mL)로 추출하고, 유기 층을 진공 하에 농축시켜 31-1을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다 (2.44 g, 21.8 mmol, 95% 수율). MS (ESI) m/z: 130.2 (M+18).

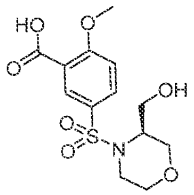
[0648] 중간체 31-2: N-히드록시모르폴린-4-카르복스이미드아미드의 제조. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 31-1 (250 mg, 2.23 mmol), 및 이어서 EtOH (20 mL) 및 히드록실아민 (295 mg, 4.46 mmol) (물 중 50% 용액)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 31-2를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다 (341 mg, 2.23 mmol, 100% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 2.97 - 2.89 (m, 4H).

[0649] 중간체 31-3: 메틸 2-메톡시-5-(3-모르폴리노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조에이트의 제조. DMF (5 mL) 중 4-메톡시-3-(메톡시카르보닐)벤조산 (250 mg, 1.19 mmol)의 교반 용액에 중간체 31-2 (207 mg, 1.43 mmol), 및 이어서 BOP (1.05 g, 2.38 mmol) 및 TEA (0.5 mL, 4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc (6 mL)로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용하여 정제하여 31-3 (300 mg, 0.94 mmol, 79% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI) m/z 320.3 $(M+H)^+$.

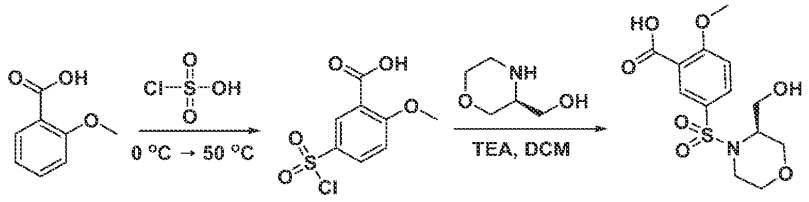
[0650] 중간체 31: 2-메톡시-5-(3-모르폴리노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산의 제조.

[0651] 중간체 31 (160 mg, 0.52 mmol, 80% 수율)을 중간체 27에 기재된 바와 같은 LiOH 가수분해 프로토콜을 이용하여 상기 기재된 바와 동일한 일반적 방식으로 제조하였다. MS (ESI) m/z: 306.2 $(M+H)^+$.

[0652] 중간체 32: (S)-5-((3-(히드록시메틸)모르폴리노)술포닐)-2-메톡시벤조산의 제조



중간체 32



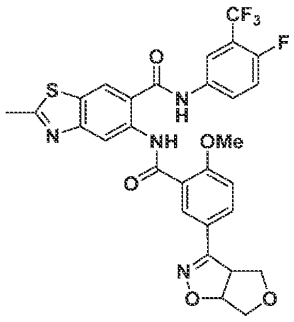
32-1 중간체 32

[0653]

[0654] 중간체 32-1: 5-(클로로술포닐)-2-메톡시벤조산의 제조. 2-메톡시벤조산 (5 g, 30 mmol)을 0℃에서 클로로술폰산 (11 mL, 160 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 50℃로 1시간 동안 가열한 다음, 빙냉수에 부었다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 중간체 32-1을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다 (3.42 g, 41.0% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.20 (s, 3H).

[0655] 중간체 32: (S)-5-((3-(히드록시메틸)모르폴리노)술포닐)-2-메톡시벤조산의 제조. 0℃에서 DCM (2.5 mL) 중 중간체 32-1 (50 mg, 0.20 mmol)의 용액에 (S)-모르폴린-3-일메탄올 (24 mg, 0.20 mmol), 및 이어서 TEA (0.11 mL, 0.80 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 32를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다 (66 mg, 100% 수율). MS (ESI) m/z: 332.6 $(M+H)^+$.

[0656] 실시예 2: N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(2-메톡시-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로푸로[3,4-d]이속사졸-3-일)벤즈아미도)-2-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드의 제조

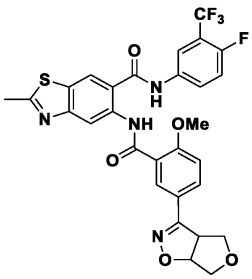
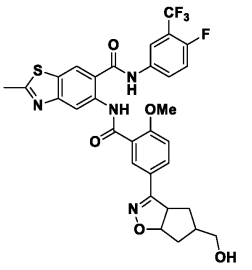


[0657]

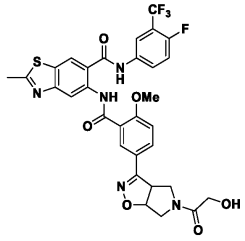
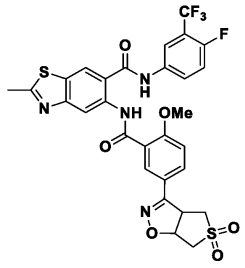
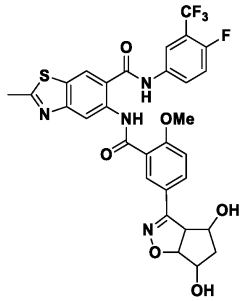
[0658] 중간체 1 (2.53 mg, 6.84 μmol), 중간체 3-6 (1.8 mg, 6.84 μmol), 및 TCFH (1.9 mg, 6.84 μmol)의 혼합물에 ACN (1 mL) 및 1-메틸-1H-이미다졸 (0.5 mg, 6.84 μmol)을 첨가하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 역상 HPLC (5:95 ACN, 0.05% TFA 함유 물에서 95:5 ACN, 0.05% TFA 함유 물)에 의해 정제하여 실시예 2 (2.6 mg, 4.2 μmol, 62% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 - 11.50 (m, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.57 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 7.33 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.55 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 4.11 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 615.1 $(M+H)^+$; HPLC 순도 100% 및 체류 시간 2.2분. [방법 B]

[0659] 표-1에 열거된 화합물은 상기 기재된 방법에 따라 제조, 정제 및 단리된 본 발명의 화합물이다.

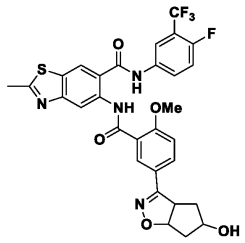
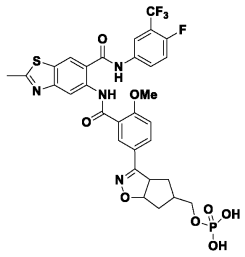
표 1

Ex. No.	구조	명칭	MS (ESI) $(M+H)^+$	^{1}H NMR	LC RT (분) 방법
3	 중간체 **3-7**	*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(2-메톡시-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로푸로[3,4-d]이속사졸-3-일)벤즈아미도)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드	615.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 - 11.49 (m, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 - 8.24 (m, 2H), 8.06 (td, *J*=4.7, 3.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (t, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J*=9.3, 3.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J*=8.6, 6.7 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 2.87 (s, 3H)	2.22 C
4		*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4*H*-시클로펜타[*d*]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드	643.2	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 11.81 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.19 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.46 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (dd, *J*=6.1, 2.7 Hz, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.95 (dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J*=8.6, 5.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.61 - 3.51 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.13 (dd, *J*=11.7, 5.8 Hz, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.67 (ddd, *J*=13.4, 11.7, 5.0 Hz, 1H)	2.07 C

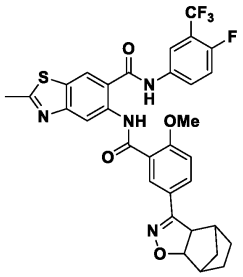
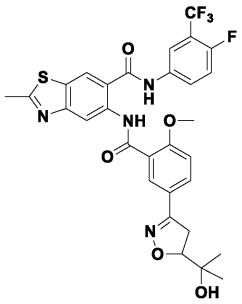
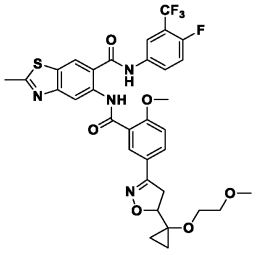
[0660]

5		*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(5-(2-히드록시아세틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4*H*-피롤로[3,4-d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드	672.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 - 9.01 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 - 8.23 (m, 2H), 8.16 - 8.02 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.34 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.49 - 5.27 (m, 1H), 4.79 - 4.49 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.01 - 3.77 (m, 3H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 5H), 2.86 (s, 3H)	2.04 B
6		5-(5-(5,5-디옥시도-3a,4,6,6a-테트라히드로티에노[3,4-*d*]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드	663.08	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 - 11.54 (m, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.26 - 8.90 (m, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 1H), 8.32 (br s, 2H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.83 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (br t, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.44 (br dd, *J*=10.7, 6.7 Hz, 1H), 4.79 (td, *J*=10.3, 3.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.19 (br s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.85 (s, 3H)	2.1 C
7		5-(5-(4,6-디히드록시-3a,5,6,6a-테트라히드로-4*H*-시클로펜타[*d*]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드	645.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.33 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.17 (m, 1H), 5.04 - 4.92 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.66 - 3.49 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H)	2.12 B

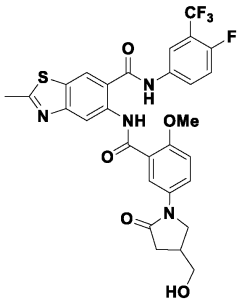
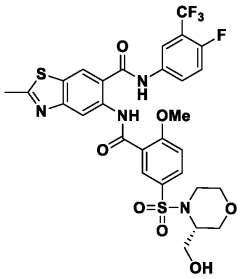
[0661]

8		*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(5-히드록시-3a,5,6,6a-테트라히드로-4*H*-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드	627.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.65 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.26 - 8.93 (m, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 1H), 8.33 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H), 8.15 - 8.01 (m, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (br t, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.22 - 5.06 (m, 1H), 4.51 (br d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.91 (br d, *J*=14.9 Hz, 1H), 1.76 (br d, *J*=13.4 Hz, 1H)	2.06 B
9		(3-(3-((6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-5-일)카르바모일)-4-메톡시페닐)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4*H*-시클로펜타[*d*]이속사졸-5-일)메틸 디히드로겐 포스페이트	723.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 2H), 8.16 - 8.02 (m, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J*=8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (br t, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.89 - 3.78 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H)	1.93 C

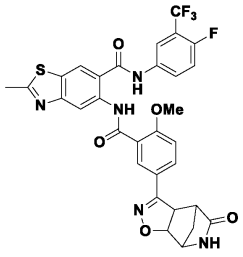
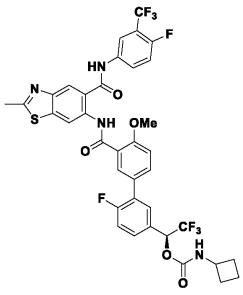
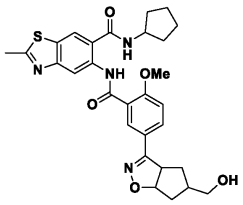
[0662]

10		*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-4,7-메타노벤조[*d*]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드	637.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.65 (br s, 1H), 11.02 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.67 - 8.46 (m, 1H), 8.35 (br s, 2H), 8.07 (br dd, *J*=4.6, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.57 (br t, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.12 (m, 1H), 4.61 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.06 (br s, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.48 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.87 (br s, 3H), 2.40 (br s, 1H), 1.51 (br d, *J*=1.5 Hz, 2H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.29 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.24 - 1.09 (m, 2H)	2.55 B
11		*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(5-(2-히드록시프로판-2-일)-4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드	629.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.08 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 - 8.20 (m, 2H), 8.14 - 7.95 (m, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.42 - 3.28 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 1.12 (br s, 3H), 1.12 (br s, 3H)	2.17 B
12		*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(2-메톡시-5-(5-(1-(2-메톡시에톡시)시클로프로필)-4,5-디히드로이속사졸-3-일)벤즈아미도)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드	687.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 2H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J*=10.8, 8.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 1H), 0.83 - 0.75 (m, 1H), 0.70 (s, 2H)	2.34 C

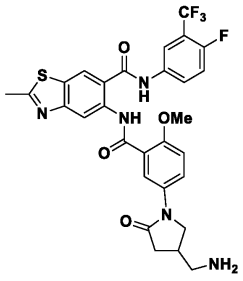
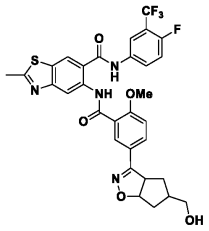
[0663]

13		*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(4-(히드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드	617.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (br d, *J*=3.7 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.88 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (br t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.26 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (br t, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.66 (br dd, *J*=9.2, 5.5 Hz, 1H), 3.55 - 3.25 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.32 (br dd, *J*=16.0, 5.0 Hz, 1H), 1.18 (br t, *J*=7.2 Hz, 1H)	1.98 C
14		(*S*)-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-((3-(히드록시메틸)모르폴리노)술포닐)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드	681.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 - 11.64 (m, 1H), 11.21 - 10.89 (m, 1H), 9.22 - 9.01 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.37 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.10 (br dd, *J*=4.9, 3.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.60 (br t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.35 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.88 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.71 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.49 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.23 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.18 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.44 - 1.02 (m, 2H)	2.08 B

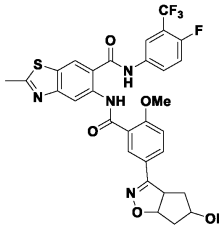
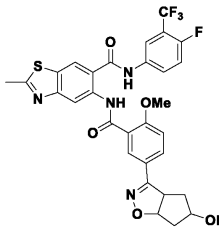
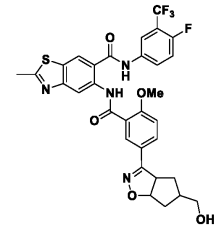
[0664]

15		*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(2-메톡시-5-(5-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-4,7-메타노이속사졸로[5,4-*c*]피리딘-3-일)벤즈아미도)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)	654.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (br d, *J*=3.4 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.50 (br d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J*=10.9, 1.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 1H), 8.06 (br dd, *J*=4.8, 3.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.56 (br t, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.35 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.29 - 6.86 (m, 2H), 5.28 - 4.83 (m, 1H), 4.31 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.90 (br t, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.70 - 1.37 (m, 1H)	2.12 C
16		(*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-플루오로-3'-((5-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-일)카르바모일)-4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)에틸 시클로부틸카르바메이트	793.27	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 - 9.08 (m, 1H), 8.44 - 8.33 (m, 2H), 8.22 (br s, 1H), 8.16 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.72 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.48 - 6.25 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.50 (m, 2H), 1.23 (br s, 1H)	2.82 B
19		*N*-시클로펜틸-5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4*H*-시클로펜타[*d*]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-카르복스아미드	549.3	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.43 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J*=8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.42 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.29 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.68 - 3.45 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 4H), 1.88 - 1.76 (m, 4H), 1.73 - 1.51 (m, 5H)	1.78 C

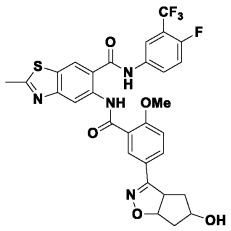
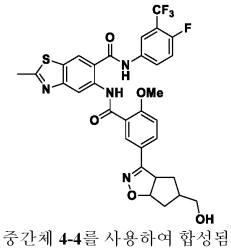
[0665]

21		5-(5-(4-(아미노메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-2-메톡시벤즈아미도)-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드, TFA	616.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.26 (br d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.90 (s, 3H) (One 양성자 is not 가시적 in the NMR, likely due to overlap with the 용매 피크)	1.79 B
22	 중간체 **4-10**을 사용하여 합성됨	*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4*H*-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드	642.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (br s, 2H), 8.14 - 8.03 (m, 1H), 7.88 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (br t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.18 (br dd, *J*=9.5, 6.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.50 (dt, *J*=12.4, 6.3 Hz, 1H	2.13 C

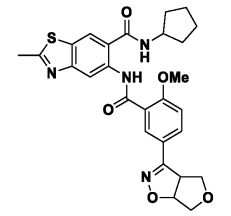
[0666]

23	 중간체 **8-5**를 사용하여 합성됨	*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(5-히드록시-3a,5,6,6a-테트라히드로-4*H*-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드	628.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.55 - 8.43 (m, 1H), 8.32 (br s, 2H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (br t, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.51 (br s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.91 (br d, *J*=13.7 Hz, 1H), 1.76 (br d, *J*=13.2 Hz, 1H)	2.07 B
24	 중간체 **8-3**을 사용하여 합성됨	*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(5-히드록시-3a,5,6,6a-테트라히드로-4*H*-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드	627.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 - 11.53 (m, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.24 - 8.93 (m, 1H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 2H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.23 - 5.11 (m, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.04 - 1.86 (m, 3H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.62 - 1.60 (m, 1H)	2.08 B
26	 중간체 **4-6**을 사용하여 합성됨	*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4*H*-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드	643.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (br t, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.23 - 5.08 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 3H), 3.79 - 3.64 (m, 1H), 3.30 (dt, *J*=10.2, 5.1 Hz, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H)	2.15 B

[0667]

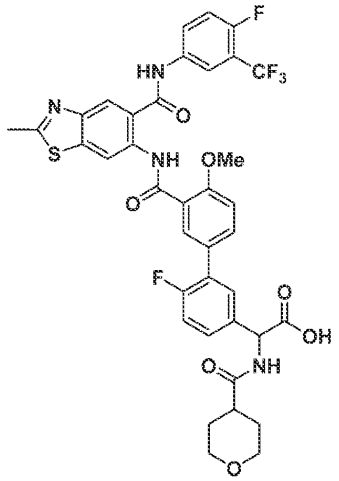
27	 중간체 **8-2**를 사용하여 합성됨	*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(5-히드록시-3a,5,6,6a-테트라히드로-4*H*-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드	629.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 - 11.52 (m, 1H), 11.15 - 10.88 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 - 8.24 (m, 1H), 8.14 - 7.99 (m, 1H), 7.94 - 7.72 (m, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.22 - 5.07 (m, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.85 - 3.65 (m, 2H), 2.94 - 2.71 (m, 3H), 2.09 - 1.69 (m, 3H) 1개의 양성자는 아마도 용매 피크와의 중첩으로 인해 NMR에서 보이지 않았음	2.12 C
28	 중간체 **4-4**를 사용하여 합성됨	*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4*H*-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드	641.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 - 8.30 (m, 2H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (br t, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.16 (br dd, *J*=8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.61 (br t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.24 (br t, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.50 (br s, 1H), 3.44 - 3.28 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.01 (br dd, *J*=13.3, 5.6 Hz, 1H), 1.92 (br dd, *J*=11.6, 5.8 Hz, 1H), 1.82 (br dd, *J*=13.7, 5.2 Hz, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H)	2.17 B

[0668]

29	 중간체 **3-7**을 사용하여 합성됨	*N*-시클로펜틸-5-(2-메톡시-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로푸로[3,4-d]이속사졸-3-일)벤즈아미도)-2-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드 (5.9 mg, 0.011 mmol, 36.7% 수율)	521.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.08 - 11.83 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.42 - 8.21 (m, 2H), 7.89 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J*=9.1, 3.5 Hz, 1H), 4.57 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.31 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.95 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J*=9.5, 6.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J*=10.7, 3.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 4H)	1.831 C

[0669]

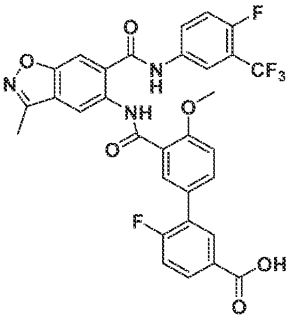
[0670] 실시예 30: 2-(6-플루오로-3'-((5-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-2-메틸벤조[d]티아졸-6-일)카르바모일)-4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-카르복스아미도)아세트산의 제조



[0671]

[0672] 실시예 30. ACN (2 mL) 중 중간체 15 (34 mg, 92 μmol) 및 중간체 16-6 (44 mg, 92 μmol)에 DIEA (0.4 mL, 2.1 mmol), 및 이어서 HATU (42 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. MS (ESI) m/z: 827.2 $(M+H)^+$. 용매를 제거하고, 잔류물을 HCl (4 N /EtOAc)로 부분적으로 탈보호하여 2-아미노-2-(6-플루오로-3'-((5-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-2-메틸벤조[d]티아졸-6-일)카르바모일)-4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산을 수득하였다. 생성된 중간체 잔류물을 DCM (1 mL) 중에 용해시킨 후, DIEA (0.4 ml, 2.1 mmol) 및 테트라히드로-2H-피란-4-카르보닐 클로라이드 (14 mg, 92 μmol)를 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 50% TFA/DCM (1 mL)으로 처리하였다. 1시간 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 30 (2.6 mg, 3% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.67 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.14 - 8.00 (m, 1H), 7.77 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.47 - 7.22 (m, 3H), 5.41 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.39 - 3.23 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 804.87 $(M+H)^+$; HPLC 순도 86%. 분석용 LC-MS: 2.12분 [방법 C]

[0673] 실시예 31: 6-플루오로-3'-((6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐) 카르바모일)-3-메틸벤조[d]이속사졸-5-일)카르바모일)-4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산의 제조



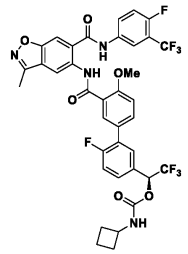
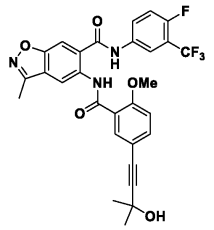
[0674]

[0675] ACN (2 mL) 중 중간체 22 (100 mg, 0.28 mmol), 중간체 23 (98 mg, 0.28 mmol)의 교반 용액에 1-메틸이미다졸 (23 mg, 0.28 mmol), 및 이어서 N-(클로로(디메틸아미노)메틸렌)-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트(V) (79 mg, 0.28 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 tert-부틸 6-플루오로-3'-((6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-3-메틸벤조[d]이속사졸-5-일)카르바모일)-4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트를 수득하고, 이를 0℃에서 TFA로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 정제용 HPLC에 적용하여 실시예 31 (16 mg, 14% 수율)을 수득하였다. 1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 - 11.57 (m, 1H), 10.99 - 10.87 (m, 1H), 8.82 - 8.73 (m, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 4.10 -

4.02 (m, 3H), 2.70 - 2.64 (m, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 3H); MS (ESI) m/z: 626.0 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.24분. [방법 D]

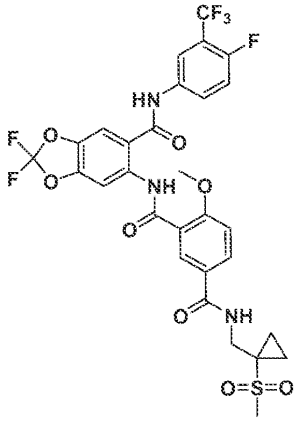
[0676] 실시예 32 내지 34를 실시예 31에 대해 기재된 일반적 절차를 사용하여 제조하였다.

표 2

Ex. No.	구조	명칭	MS (ESI) $(M+H)^+$	^{1}H NMR	LC RT (분) 방법
32		(*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-플루오로-3'-((6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-3-메틸벤조[d]이속사졸-5-일)카르바모일)-4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)에틸 시클로부틸카르바메이트	777	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 - 11.55 (m, 1H), 11.03 - 10.87 (m, 1H), 8.91 - 8.70 (m, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 3H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 3H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 3H), 2.23 - 2.03 (m, 2H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 1.67 - 1.51 (m, 2H)	3.23 D
34		*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(5-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-2-메톡시벤즈아미도)-3-메틸벤조[d]이속사졸-6-카르복스아미드	570.2	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.81 - 11.48 (m, 1H), 11.00 - 10.84 (m, 1H), 8.79 - 8.71 (m, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.50 - 5.38 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)	3.27 D

[0677]

[0678] 실시예 35: N3-(2,2-디플루오로-6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-4-메톡시-N1-((1-(메틸술포닐)시클로프로필)메틸)이소프탈아미드의 제조



[0679]

[0680] 실시예 35-1: tert-부틸 3-((2,2-디플루오로-6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)카르바모일)-4-메톡시벤조에이트의 제조. 0℃에서 ACN (40 mL) 중 중간체 24 (250 mg, 0.66 mmol), 5-(tert-부톡시카르보닐)-2-메톡시벤조산 (333 mg, 1.32 mmol)의 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (556 mg, 1.98 mmol) 및 1-메틸이미다졸 (326 mg, 3.97 mmol)을 첨가하고, 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (6 mL)로 희석하고, 염수 (6 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용하여 정제하여 실시예 35-1 (280 mg, 0.46 mmol, 69% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 611.3 $(M-H)^-$.

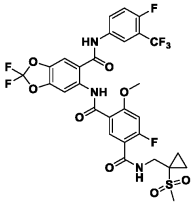
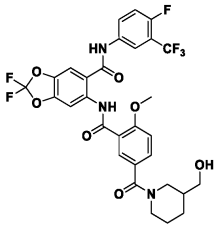
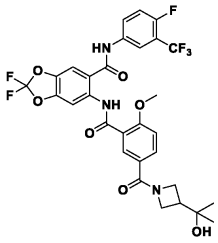
[0681] 실시예 35-2: 3-((2,2-디플루오로-6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)카르바모일)-4-메톡시벤조산의 제조. 0℃에서 DCM (8 mL) 중 실시예 35-1 (280 mg, 0.46 mmol)의 용액에 TFA (1 mL, 10 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시키

고, 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 고체를 수득하고, 이를 건조시켜 실시예 35-2 (210 mg, 0.37 mmol, 83% 수율)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 555.2 $(M-H)^-$.

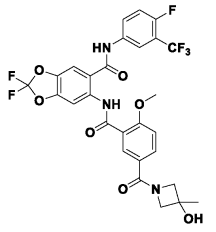
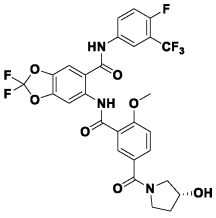
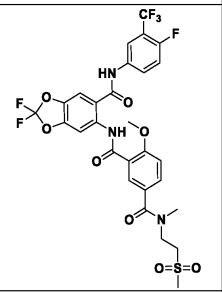
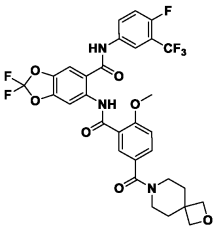
[0682] 실시예 35: DMF (2 mL) 중 실시예 35-2 (15 mg, 0.03 mmol), (1-(메틸술포닐)시클로프로필)메탄아민 히드로클로라이드 (6 mg, 0.03 mmol)의 용액에 0℃에서 TEA (0.01 mL, 0.08 mmol) 및 HATU (12 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC 정제하여 실시예 35 (10 mg, 0.020 mmol, 53% 수율)를 수득하였다. 1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.75 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.63 - 8.52 (m, 2H), 8.30 (dd, J=2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 8.04 - 7.89 (m, 2H), 7.56 (t, J=9.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.83 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 2H), 1.18 -1.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 688.2 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.18분. [방법 E]

[0683] 실시예 36 내지 42를 실시예 35에 대해 기재된 일반적 절차를 사용하여 제조하였다.

표 3

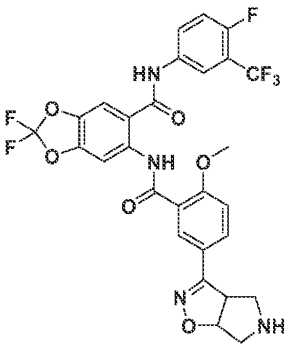
Ex. No.	구조	명칭	MS (ESI) $(M+H)^+$.	^{1}H NMR	LC RT (분) 방법
36		*N*1-(2,2-디플루오로-6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-4-플루오로-6-메톡시-*N*3-((1-(메틸술포닐)시클로프로필)메틸)이소프탈아미드	706.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (br s, 1H), 10.84 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 - 8.41 (m, 1H), 8.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=6.5, 2.6Hz, 1H), 8.01 (dt, J=8.6, 3.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=12.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.83 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.09 (s,3H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 2H)	2.26 E
37		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	654.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 - 11.72 (m, 1H), 10.87 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (dd, *J*=2.4, 6.4 Hz, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.64 -7.48 (m, 2H), 7.28 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.24 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.77 - 3.43 (m, 1H), 3.08 - 2.71 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.27 (m, 3H), 1.25- 1.14 (m, 2H)	2.17 E
38		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(3-(2-히드록시프로판-2-일)아제티딘-1-카르보닐)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	654.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 - 11.69 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (dd, *J*=2.3,8.7 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.03 (brd, *J*=12.2 Hz, 5H)	2.21 E

[0684]

39		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-카르보닐)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	626.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (br s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 - 8.21 (m, 2H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz,1H), 7.56 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 1.39 (s, 3H)	2.12 E
40		(*R*)-2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	626.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (br dd, *J*=3.4, 4.6 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (dd, *J*=1.8, 6.5 Hz, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 1H), 8.07 - 7.99(m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.57 (t, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.05 - 4.90 (m, 1H), 4.36 - 4.19 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.65 - 3.43(m, 3H), 3.22 (br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.00 - 1.71 (m, 2H)	2.02 E
41		*N*3-(2,2-디플루오로-6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-4-메톡시-*N*1-메틸-*N*1-(2-(메틸술포닐)에틸)이소프탈아미드	676.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H),7.95 (s, 1H), 7.65 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.91 - 3.56 (m, 3H), 3.49 (br t, J=7.0 Hz, 2H), 3.14 -3.02 (m, 2H), 2.97 (s, 3H)	2.11 E
42		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르보닐)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	666.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 - 10.77 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 1H), 7.95 - 7.95 (m, 1H), 8.03 - 7.88 (m, 2H), 7.64 - 7.48 (m,2H), 7.28 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.02 (s, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.23 (s, 4H)	2.23 E

[0685]

[0686] 실시예 43: 2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-피롤로[3,4-d]이속사졸-3-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조



피크 2로부터

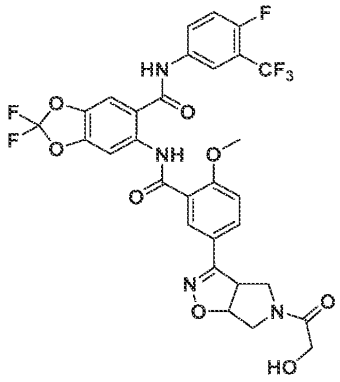
[0687]

[0688] 실시예 43-1: tert-부틸 3-(3-((2,2-디플루오로-6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)카르바모일)-4-메톡시페닐)-3a,4,6,6a-테트라히드로-5H-피롤로[3,4-d]이속사졸-5-카르복실레이트의 제조. 0℃에서 ACN (25 mL) 중 중간체 24 (400 mg, 1.06 mmol) 및 중간체 25 (575 mg, 1.58 mmol)의 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (890 mg, 3.17 mmol) 및 1-메틸이미다졸 (521 mg, 6.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 석유 에테르 중 40에서 50% EtOAc를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하여 실시예 43-1 (450 mg, 0.6 mmol, 59% 수율)을 수득하였다. 이성질체를 SFC에 의해 분리하였고, (실시예 43-

1은 피크-2임), (RT = 6.1분, >95% ee) 기기: PIC 용액, 정제용 SFC 칼럼: 웰크 (R,R) 250 x 30 mm, 5 마이크로미터, 이동상: MeOH 중 0.2% 메탄올성 암모니아 40%를 함유한 60% CO_2, 유량 조건: 100 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 35℃, 검출기 파장: 272 nm, 분석 방법: 칼럼: 웰크 (R,R) 250 x 4.6 mm, 5 마이크로미터, 이동상: MeOH 중 0.2% 메탄올성 암모니아 40%를 함유한 60% CO_2, 유량 조건: 4.0 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 35℃, 검출기 파장: 272 nm로 분리하여 피크-1, RT = 5.2분, >95% ee) 및 피크-2, RT = 6.1분, >95% ee)를 수득하였다. SFC 정제로 실시예-43-1 피크-1 (140 mg, 0.19 mmol, 18% 수율) 및 실시예-43-1 피크-2 (150 mg, 0.21 mmol, 20% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z: 721.3 $(M-H)^-$.

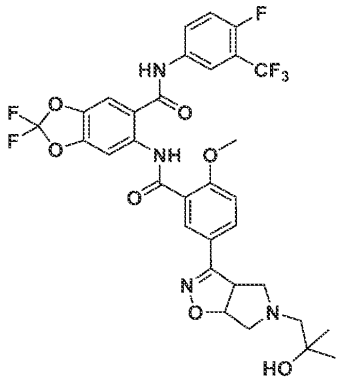
[0689] 실시예 43: 0℃에서 DCM (10 mL) 중 실시예 43-1 피크-2 (130 mg, 0.18 mmol)의 용액에 TFA (0.28 mL, 3.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 워터스 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 150 mm, 5 마이크로미터; 이동상 A: 10-mM NH_4OAc; 이동상 B: ACN; 구배: 25분에 걸쳐 21-65% B, 이어서 15 mL/분의 유량으로 100% B에서 5분 유지를 이용하여 역상 HPLC 정제하여 실시예 43 (15 mg, 0.020 mmol, 13% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 2H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 623.2 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.3분 [방법 E]

[0690] 실시예 44: 2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(2-히드록시아세틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-피롤로[3,4-d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조

[0691] 

[0692] DMF (2 mL) 중 실시예 43 (20 mg, 0.03 mmol) 및 2-히드록시아세트산 (2.5 mg, 0.03 mmol)의 용액에 HATU (12 mg, 0.03 mmol) 및 TEA (0.02 mL, 0.16 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 워터스 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 150 mm, 5 마이크로미터; 이동상 A: 10-mM NH_4OAc; 이동상 B: ACN; 구배: 25분에 걸쳐 15-65% B, 이어서 15 mL/분의 유량으로 100% B에서 5분 유지를 이용하여 역상 HPLC 정제하여 실시예 44 (8 mg, 0.01 mmol, 40% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.60 - 8.51 (m, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 2H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 1H), 7.57 (t, J=9.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.42 - 5.28 (m, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 2H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 1.23 (s, 2H). MS (ESI) m/z: 695.2 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.25분 [방법 E]

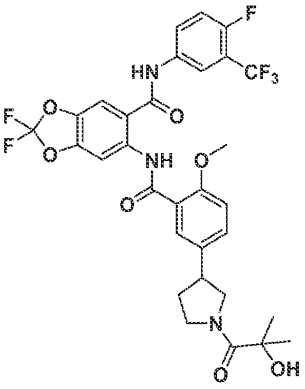
[0693] 실시예 45: 2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-피롤로[3,4-d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조



[0694]

[0695] EtOH (2 mL) 중 실시예 43-1 피크2 (20 mg, 0.03 mmol) 및 2,2-디메틸옥시란 (6 mg, 0.08 mmol)의 용액을 55℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, 워터스 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 150 mm, 5 마이크로미터; 이동상 A: 10-mM NH_4OAc; 이동상 B: ACN; 구배: 25분에 걸쳐 30-75% B, 이어서 15 mL/분의 유량으로 100% B에서 5분 유지를 이용하여 역상 HPLC 정제하여 실시예 45 (18 mg, 0.010 mmol, 81% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 2H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J=9.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J=9.5, 4.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.21 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.09 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 2.45 (br dd, J=11.5, 4.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 695.3 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.52분 [방법 E]

[0696] 실시예 46: 2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조

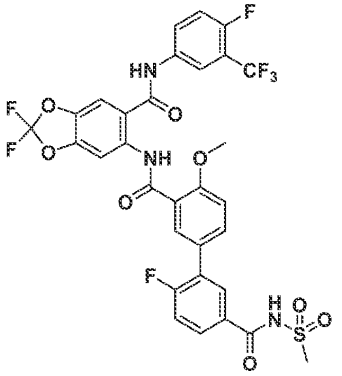


[0697] 이성질체 1로부터

[0698] DMF (2 mL) 중 실시예 54 (20 mg, 0.03 mmol) 및 2-히드록시-2-메틸프로판산 (4 mg, 0.04 mmol)의 용액에 HATU (13 mg, 0.03 mmol), 및 이어서 TEA (0.03 mL, 0.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 워터스 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 150 mm, 5 마이크로미터; 이동상 A: 10-mM NH_4OAc; 이동상 B: ACN; 구배: 25분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 15 mL/분의 유량으로 100% B에서 5분 유지를 이용하여 역상 HPLC 정제하여 실시예 46 (14 mg, 0.020 mmol, 55% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 - 11.69 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.56 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.97 - 7.90(m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 5.16 (d, J=3.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.99 (s,3H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 1.97 - 1.75 (m, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 4H), 1.23 (s, 1H). MS (ESI) m/z: 668.2 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.34분 [방법 E]

[0699] 실시예 47: N3-(2,2-디플루오로-6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-6'-플루

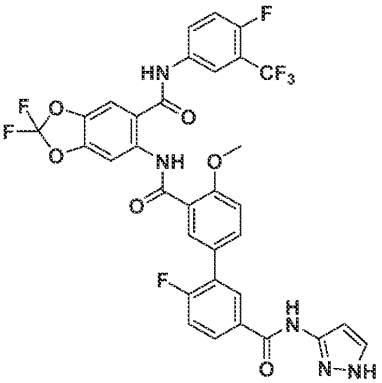
오로-4-메톡시-N3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-3,3'-디카르복스아미드의 제조



[0700]

[0701] 0℃에서 THF (6.0 mL) 중 실시예 57 (130 mg, 0.2 mmol)의 용액에 CDI (65 mg, 0.40 mmol), 및 이어서 TEA (0.14 mL, 0.99 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물 (40 mg, 0.006 mmol)을 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이 냉각된 용액에 메탄술폰아미드 (16 mg, 0.17 mmol), 및 이어서 TEA (0.04 mL, 0.29 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 그 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 워터스 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 150 mm, 5 마이크로미터; 이동상 A: 10-mM NH_4OAc; 이동상 B: ACN; 구배: 25분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 15 mL/분의 유량으로 100% B에서 5분 유지를 이용하여 역상 HPLC 정제하여 실시예 47 (18 mg, 0.080 mmol, 41% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 - 12.21 (m, 1H), 11.83 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 2H), 8.17 (dd, J=2.2, 7.6 Hz, 1H), 8.09- 7.93 (m, 3H), 7.88 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J=9.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.9, 10.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 728.2 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.05분 [방법 E]

[0702] 실시예 48: N3-(2,2-디플루오로-6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-6'-플루오로-4-메톡시-N3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-3,3'-디카르복스아미드의 제조

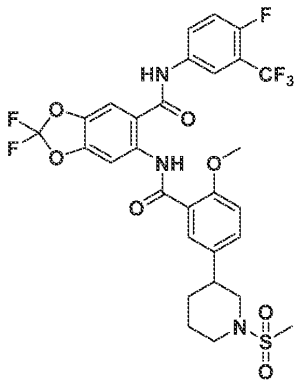


[0703]

[0704] 0℃에서 THF (2 mL) 중 중간체 24 (40 mg, 0.06 mmol)의 용액에 1H-피라졸-3-아민 (14 mg, 0.17 mmol), 및 이어서 TEA (0.04 mL, 0.3 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 워터스 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 150 mm, 5 마이크로미터; 이동상 A: 10-mM NH_4OAc; 이동상 B: ACN; 구배: 25분에 걸쳐 20-65% B, 이어서 15 mL/분의 유량으로 100% B에서 5분 유지를 이용하여 역상 HPLC 정제하여 실시예 48 (6 mg, 0.01 mmol, 10% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 2H), 8.24 (dd, J=2.2, 7.8 Hz, 1H), 8.04 (dq, J=2.7, 5.3 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J=9.9 Hz, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.08(s, 3H). MS

(ESI) m/z: 716.2 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.42분. [방법 E]

[0705] 실시예 49: 2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(1-(메틸술포닐)피페리딘-3-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조



[0706]

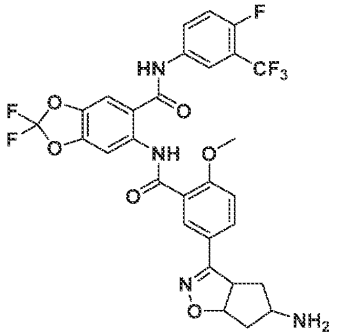
[0707] 실시예 49-1: 6-(5-(1-벤질-1,4,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조. 실시예 43-1과 동일한 방식으로 중간체 25를 중간체 27과 유사하게 제조된 5-(1-벤질-1,4,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-2-메톡시벤조산으로 대체하여 실시예 49-1 (400 mg, 0.56 mmol, 74% 수율)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 684.3 $(M+H)^+$.

[0708] 실시예 49-2: 2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(피페리딘-3-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조. MeOH (20 mL) 중 실시예 49-1 (400 mg, 0.58 mmol)의 용액에 Pd-C (156 mg, 1.46 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 풍선 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트®의 패드 상에서 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 키랄 분리에 적용하였다. 이성질체를 SFC에 의해 분리하였고, 실시예 49-2는 피크-2 (RT = 7.8분, >95% ee)이다. 기기: 타르 SFC-80, 정제용 SFC 칼럼: 룩스셀룰로스-4 250 x 21.5 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 75% CO_2 및 MeOH 중 4 M 메탄올성 암모니아 25%, 유량 조건: 80 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30℃, 검출기 파장: 220 nm; 분석 방법: 룩스셀룰로스-4 250 x 4.6 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 75% CO_2 및 MeOH 중 4 M 메탄올성 암모니아 25%, 유량 조건: 4 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30℃, 검출기 파장: 220 nm; 실시예 49-1 피크1 (피크-1, RT = 5.4분, >95% ee) (40 mg, 0.006 mmol, 11% 수율) 및 실시예 49-2 피크2 (피크-2, RT = 7.8분, >95% ee) (41 mg, 0.06 mmol, 11% 수율).

[0709] 실시예 49: 2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(1-(메틸술포닐)피페리딘-3-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조:

[0710] 0℃에서 DCM (2 mL) 중 실시예 49-2 피크2 (10 mg, 0.02 mmol) 및 TEA (5 μL, 0.05 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (2.3 mg, 0.02 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 워터스 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 150 mm, 5 마이크로미터; 이동상 A: 10-mM NH_4OAc; 이동상 B: ACN; 구배: 25분에 걸쳐 15-65% B, 이어서 15 mL/분의 유량으로 100% B에서 5분 유지를 이용하여 역상 HPLC 정제하여 실시예 49 (2 mg, 0.003 mmol, 20% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (dd, J=2.7, 6.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.63 -7.49 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.86 - 2.70 (m, 3H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.50 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 672.2 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.48분 [방법 F]

[0711] 실시예 50: 6-(5-(5-아미노-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조



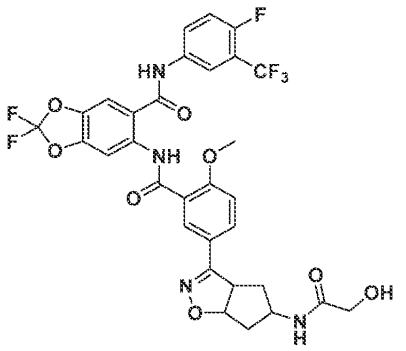
[0712]

[0713] 실시예 43-1과 동일한 방식으로 중간체 25를 중간체 3-3으로서 제조된 라세미 5-(5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤조산으로 대체하여 실시예 50-1 (70 mg, 0.11 mmol, 8% 수율)을 제조하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (6 mL)로 희석하고, 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 용리액으로서 헥산 및 석유 에테르를 사용하여 정제하여 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였으며, 이어서 이를 하기 SFC 정제 기기에 적용하여 키랄 (피크-1, RT = 2.6분, >95% ee) 및 키랄 (피크-2, RT = 5.4분, >95% ee)을 수득하였다: 제조/모델: 토르 SFC-350, 칼럼/치수: 룩스셀룰로스-2 (250 x 30) mm, 5u, % CO_2: 50%, % 공용매: MeOH 중 4 M 메탄올성 암모니아 50%, 총 유량: 150.0 g/분, 배압: 100bar, 온도: 30℃, UV: 272 nm, 분석용 SFC 조건, 칼럼/치수: 룩스셀룰로스-2 (250 x 4.6) mm, 5u, % CO_2: 50%, % 공용매: MeOH 중 4 M 메탄올성 암모니아 50%, 총 유량: 4.0 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30℃, UV: 272 nm에 적용하여 상기 SFC 분리로부터의 피크 1을 하기 SFC 조건을 사용하여 제2 SFC 정제에 추가로 적용하여 키랄 (피크-1, RT = 3.8분, >95% ee) 및 키랄 (피크-2, RT = 5.9분, >95% ee)을 수득하였다 - 기기: 제조/모델: 워터스 SFC-350, 칼럼/치수: 키랄팩 AS-H (250 x 30) mm, 5u, % CO_2: 80%, % 공용매: MeOH 중 0.2% 4 M 메탄올성 암모니아 20%, 총 유량: 150 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30℃, UV: 271 nm, 분석용 SFC 조건, 칼럼/치수: 키랄팩 AS-H (250 x 4.6) mm, 5u, % CO_2: 80%, % 공용매: MeOH 중 0.2% 4 M 메탄올성 암모니아 20%, 총 유량: 4 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30℃, UV: 271 nm. 제2 SFC 정제로부터의 피크 1은 목적 피크 50-1이다. MS (ESI) m/z = 735.0 $(M-H)^-$.

[0714] 실시예 50: 6-(5-(5-아미노-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조

[0715] DCM (10 mL) 중 실시예 50-1 (이성질체 3) (95 mg, 0.13 mmol)의 용액에 TFA (0.2 mL, 3 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 워터스 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 150 mm, 5 마이크로미터; 이동상 A: 10-mM NH_4OAc; 이동상 B: ACN; 구배: 25분에 걸쳐 18-65% B, 이어서 15 mL/분의 유량으로 100% B에서 5분 유지를 이용하여 역상 HPLC 정제하여 실시예 50 (8 mg, 0.01 mmol, 9% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 - 11.64 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 - 8.24 (m, 2H), 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (dd, J=2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J=9.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 5H), 2.38 - 2.21 (m, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 637.2 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.08분 [방법 E]

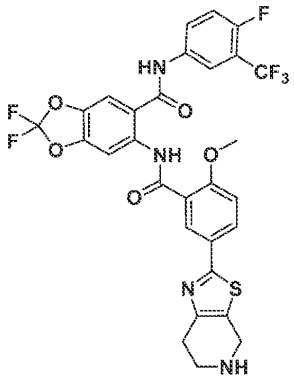
[0716] 실시예 51: 2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(2-히드록시아세트아미도)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조



[0717]

[0718] DMF (2 mL) 중 실시예 51 (20 mg, 0.03 mmol) 및 2-히드록시아세트산 (5 mg, 0.06 mmol)의 용액에 HATU (12 mg, 0.03 mmol), 및 이어서 TEA (0.02 mL, 0.16 mmol)를 첨가하고, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 워터스 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 150 mm, 5 마이크로미터; 이동상 A: 10-mM NH_4OAc; 이동상 B: ACN; 구배: 25분에 걸쳐 25-55% B, 이어서 15 mL/분의 유량으로 100% B에서 5분 유지를 이용하여 역상 HPLC 정제하여 실시예 51 (3 mg, 0.004 mmol, 10% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 - 11.73 (m, 1H), 10.86 (br d, J=17.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 - 8.21 (m, 2H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 1H), 7.32 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.50 - 5.38 (m, 1H), 5.18 - 5.04 (m, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 4H), 3.75 (br s, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 695.1 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.24분 [방법 E]

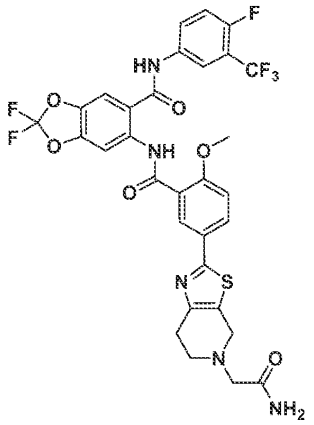
[0719] 실시예 52: 2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조



[0720]

[0721] 실시예 43-1과 동일한 방식으로 중간체 25를 중간체 28로 대체하고 이어서 DCM 중 20% TFA로 탈보호함으로써 실시예 52 (8 mg, 0.01 mmol, 4% 수율)를 제조하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (br s, 1H), 10.84 (br d, J=1.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.08 - 7.98(m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (t, J=9.9 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.02 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 651.2 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.31분 [방법 E]

[0722] 실시예 53: 6-(5-(5-(2-아미노-2-옥소에틸)-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드의 제조

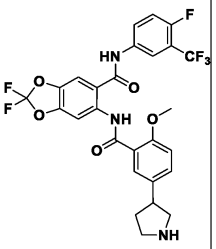


[0723]

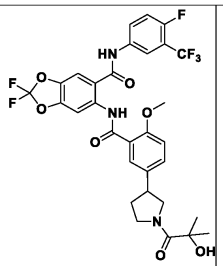
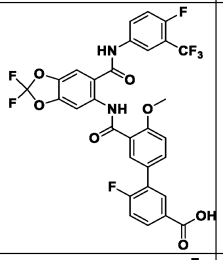
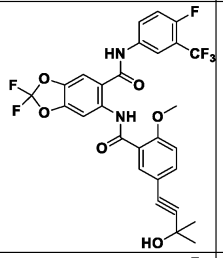
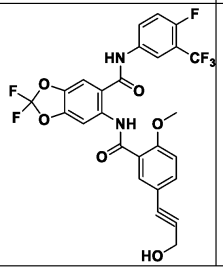
[0724] DMF (0.5 mL) 및 THF (1.5 mL) 중 실시예 52 (20 mg, 0.03 mmol) 및 2-브로모아세트아미드 (7 mg, 0.05 mmol)의 용액에 TEA (0.021 mL, 0.15 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 워터스 엑스브리지 C18 칼럼, 19 x 150 mm, 5 마이크로미터; 이동상 A: 10-mM NH_4OAc; 이동상 B: ACN; 구배: 25분에 걸쳐 15-65% B, 이어서 15 mL/분의 유량으로 100% B에서 5분 유지를 사용하는 역상 HPLC 정제에 적용하여 실시예 53 (1.2 mg, 0.0010 mmol, 5.0% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 - 11.71 (m, 1H), 10.87 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.57 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.32 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 1H), 7.15 (br s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.96 - 2.81 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 708.4 $(M+H)^+$; HPLC RT = 2.3분 [방법 E]

[0725] 실시예 54 내지 97을 실시예 52에 대해 기재된 일반적 절차에 의해 제조하였다.

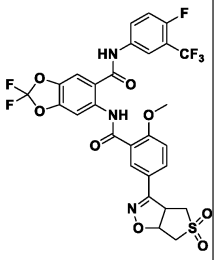
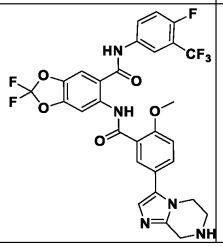
표 4

Ex. No.	구조	명칭	MS (ESI) $(M+H)^+$.	^{1}H NMR	LC RT (분) 방법
54		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(퍼플리딘-3-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	582.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (dd, *J*=6.5, 2.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=2.2 Hz,1H), 7.55 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 3H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 3.19 (br d, *J*=7.6 Hz,1H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.87 (s, 1H) **SFC 조건**: 이성질체를 SFC에 의해 분리하였고, 실시예 46은 피크 1 (RT = 6.6분, >95% ee)임 기기: 타르 SFC 350 정제용 SFC 칼럼: 키랄팩 IG 250 x 30 mm,5 마이크로미터, 이동상: 70% CO_2 및 MeOH 중 0.2% 암모니아 30%, 유량 조건: 150 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 °C, 검출기 파장: 220 nm, 분석 방법: 칼럼: 키랄팩 IG 250 x 4.6 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 70% CO_2 및 MeOH 중 0.2% 암모니아 30%, 유량 조건: 4 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 °C, 검출기 파장: 220 nm, 호모키랄 (피크-1, RT= 6.6분, >95% ee) (90 mg, 0.15 mmol, 33% 수율) 및 호모키랄 (피크-2, RT = 11분, >95% ee) (50 mg, 0.09 mmol, 18% 수율) 수득.	2.11 E

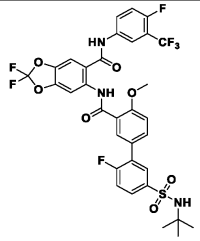
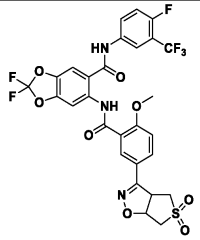
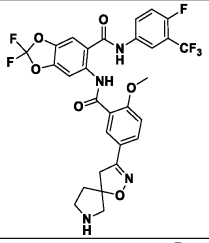
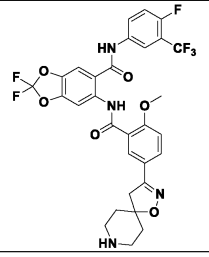
[0726]

55	 이성질체 2로부터	2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	668.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.36 - 8.24 (m, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.62 - 7.43 (m, 2H), 7.20 (dd, *J*=8.4, 3.8 Hz, 1H), 5.23 - 5.15 (m, 1H), 4.35 - 4.07 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 3.53 (br dd, *J*=19.7, 9.9 Hz, 1H), 3.36 (br d, *J*=1.2 Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 6H)	2.48 E
57		3'-((2,2-디플루오로-6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)카르바모일)-6-플루오로-4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산	649.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11.80 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 - 8.31 (m, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 3.93 (s, 3H)	3.43 D
58		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	595.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (dd, *J*=2.4, 6.6 Hz, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.63 - 7.49 (m,2H), 7.23 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)	2.49 E
59		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(3-히드록시프로프-1-인-1-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	567.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (br s, 1H), 10.90 - 10.80 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (dd, *J*=2.6, 6.2 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.95 (s, 1H),7.67 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.32 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 4.29 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H)	2.33 F

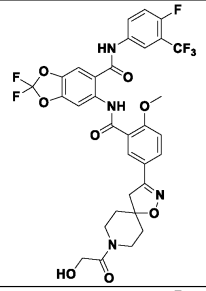
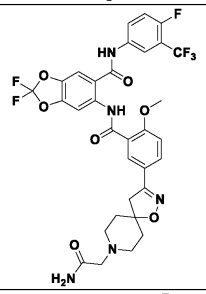
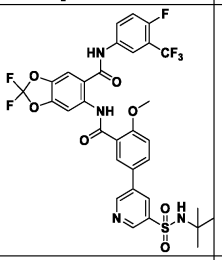
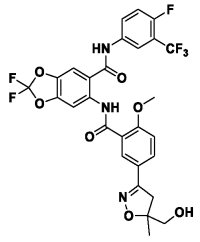
[0727]

61		6-(5-(5,5-디옥시도-3a,4,6,6a-테트라히드로티에노[3,4-d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	670.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 - 11.88 (m, 1H), 11.69 - 11.79 (m, 1H), 10.80 - 10.96 (m, 1H), 8.54 - 8.63 (m, 1H), 8.21 - 8.35 (m, 1H), 7.91 - 8.07 (m, 2H), 7.80 - 7.90 (m, 1H), 7.48 - 7.66 (m, 1H), 7.21 - 7.37 (m, 1H), 5.38 - 5.53 (m, 1H), 4.74 - 4.85 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.60 - 3.73 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.05 - 2.25 (m, 2H) **SFC 조건**: 이성질체를 SFC에 의해 분리하였고, 실시예 ??은 피크-1 (RT = 6.65분, >95% ee)임 기기: 토르 SFC-350 정제용 SFC 칼럼: 룩스셀룰로스-4 250 x 30 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 65% CO_2 및 MeOH 중 4 M 메탄올성 암모니아 35%, 유량 조건: 140 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 °C, 검출기 파장: 271 nm; 분석 방법: 칼럼: 룩스셀룰로스-4 250 x 4.6 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 65% CO_2 및 MeOH 중 4 M 메탄올성 암모니아 35%, 유량 조건: 4 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 °C, 검출기 파장: 271 nm, 호모키랄 (피크-1, RT = 6.65분, >95% ee) 및 호모키랄 (피크-2, RT = 11.59분, >95% ee) 수득.	2.41 D
62		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	634.2	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (td, *J*=1.3, 7.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (dd, *J*=2.2,8.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 - 3.86 (m, 4H), 3.05 - 3.01 (m, 2H)	2.11 E

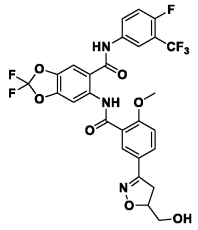
[0728]

64		6-(5'-(*N*-(*tert*-부틸)술파모일)-2'-플루오로-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미도)-2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	742.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.82 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.60 - 8.49 (m, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 1H), 8.22 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H),7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.11 (s, 9H)	2.71 E
65		6-(5-(5,5-디옥시도-3a,4,6,6a-테트라히드로티에노[3,4-d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	672.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.77 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 - 8.24 (m, 2H), 8.04 (td, *J*=4.4, 7.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m,1H), 7.58 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.44 (ddd, *J*=2.5, 6.5, 11.0 Hz, 1H), 4.80 (dt, *J*=4.3, 10.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.73 - 3.61 (m, 2H),3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H)	2.28 E
66		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(1-옥사-2,7-디아자스피로[4.4]논-2-엔-3-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	637.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (dd, *J*=2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 3.11 - 2.89 (m, 4H), 2.17 - 1.93 (m, 2H), 1.90 (s, 1H)	2.09 E
67		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(1-옥사-2,8-디아자스피로[4.5]데스-2-엔-3-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	651.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.77 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.56 - 8.58 (m, 1 H) 8.27 - 8.32 (m, 1 H) 7.99 - 8.06 (m, 2 H) 7.93 - 7.98 (m, 1 H) 7.83 - 7.88 (m, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 4.03 (s, 3H) 3.40 (br s, 1 H) 3.23 (s, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 2.75 - 2.82 (m, 2 H)1.89 - 1.92 (m, 2 H) 1.74 (br s, 2 H)	2.09 E

[0729]

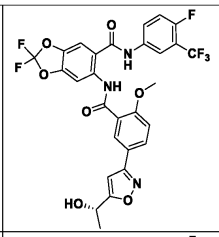
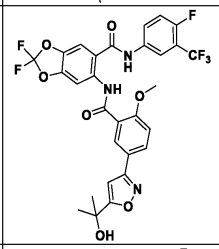
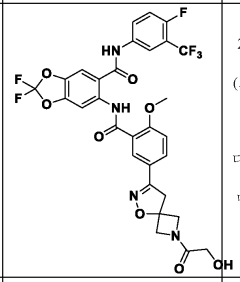
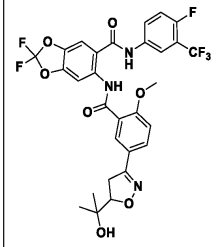
68		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(8-(2-히드록시아세틸)-1-옥사-2,8-디아자스피로[4.5]데스-2-엔-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	709.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.77 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (dd, *J*=2.7, 8.8 Hz, 1H), 7.57 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.22 - 6.92 (m, 1H), 4.55 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 4H)	2.31 E
69		6-(5-(8-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-옥사-2,8-디아자스피로[4.5]데스-2-엔-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	708.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.77 (br s, 1 H) 10.87 (s, 1 H) 8.26 - 8.32 (m, 2 H) 8.00 - 8.08 (m, 1 H) 7.85 - 7.89 (m, 1 H) 7.57 - 7.93 (m, 1 H) 7.37 - 7.69 (m, 1 H) 7.06 - 7.37 (m, 2 H) 5.08 (t, *J*=6.02 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 3.60 (br t, *J*=6.53 Hz, 2 H) 3.05 (d, *J*=16.56 Hz, 4 H) 2.66 - 2.70 (m, 4 H) 1.76 (dt, *J*=6.78, 3.14 Hz, 2 H)	2.3 E
70		6-(5-(5-(N-(*tert*-부틸)술파모일)피리딘-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	725.2	1H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ 11.83 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.12 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (t, *J*=2.2 Hz,1H), 8.38 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J*=6.7, 2.6 Hz, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.6Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.14 ppm (s, 9H)	2.55 E
71		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(히드록시메틸)-5-메틸-4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	624.0 (M-H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.77 (br s, 1 H) 10.87 (s, 1 H) 8.26 - 8.32 (m, 2 H) 8.00 - 8.08 (m, 1 H) 7.85 - 7.89 (m, 1 H) 7.57 - 7.93 (m, 1 H) 7.37 - 7.69 (m, 1 H) 7.06 - 7.37 (m, 2 H) 5.08 (t, *J*=6.02 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 3.60 (br t, *J*=6.53 Hz, 2 H) 3.05 (d, *J*=16.56 Hz, 1 H) 2.66 - 2.70 (m, 3 H) 1.76 (dt, *J*=6.78, 3.14 Hz, 1 H) **SFC 조건:** 이성질체를 SFC에 의해 분리하였고, 실시예 71은	3.51 D

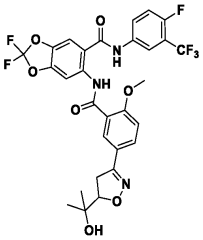
[0730]

				피크-2 (RT = 8.21분, >95% ee)임. 기기: 토르 SFC-350 정제용 SFC 칼럼: 키랄팩 IC 250 x 30 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 70% CO_2 및 MeOH 중 메탄올성 암모니아 30%, 유량 조건: 140 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 °C, 검출기 파장: 220 nm, 분석 방법: 키랄팩 IC 250 x 4.6 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 75% CO_2 및 MeOH 중 메탄올성 암모니아 25%, 유량 조건: 4 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 35 °C, 검출기 파장: 220 nm 호모키랄 (피크-1, RT = 7.51분, >95% ee) 및 호모키랄 (피크-2, RT = 8.21분, >95% ee) 수득.	
72		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(히드록시메틸)-4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	612.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (s, 1 H) 10.88 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.29 - 8.33 (m, 2 H) 8.02 - 8.07 (m, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.85 - 7.89 (m, 1 H) 7.58 (t, *J*=9.79 Hz, 1 H) 7.33 (d, *J*=8.53 Hz, 1H) 4.96 - 5.03 (m, 1H) 4.71 (br d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 3.31 (br d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 3.18 - 3.27 (m, 1H) 2.69 - 2.72 (m, 2 H) **SFC 조건:** 이성질체를 SFC에 의해 분리하였고, 실시예 **72는** 피크-2 (RT = 4.71분, >95% ee)임, 기기: 타르 SFC-80, 정제용 SFC 칼럼: 룩스셀룰로스-4 250 x 21.5 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 60% CO_2 및 MeOH 중 0.2% 4 M 메탄올성 암모니아 40%, 유량 조건: 80 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 °C, 검출기 파장: 272 nm, 분석 방법: 칼럼: 룩스셀룰로스-4 250 x 4.6 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 60% CO_2 및 MeOH 중 0.2% 4 M 메탄올성 암모니아 40%, 유량 조건: 4 g/분, 배압: 100bar, 온도: 30 °C, 검출기 파장: 272 nm, 호모키랄 (피크-2, 4.71분, >95% ee) 수득	3.33 D

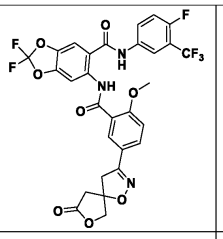
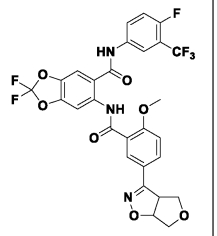
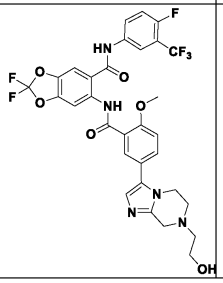
[0731]

[0732]

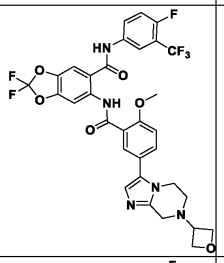
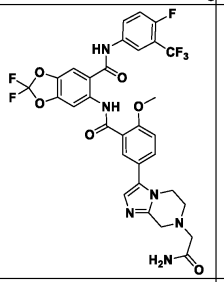
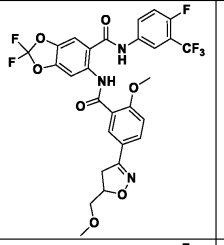
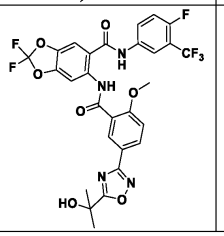
73		(*S*)-2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(1-히드록시에틸)이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	624.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J*=6.6, 2.4 Hz, 1H), 8.11 - 7.98 (m,2H), 7.96 (s, 1H), 7.56 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.77 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.88 (quin, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.46(d, *J*=6.8 Hz, 3H)	2.37 E
74		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(2-히드록시프로판-2-일)이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	638.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.79 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (br d, *J*=6.6 Hz, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.64 -7.50 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)	2.42 E
75		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(2-(2-히드록시아세틸)-5-옥사-2,6-디아자스피로[3.4]옥트-6-엔-7-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	681.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (dd, *J*=2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.57 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.01 (t, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.22 (br dd, *J*=1.2, 10.0 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 4H), 3.94 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.90 (s, 1H)	2.2 E
76		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(2-히드록시프로판-2-일)-4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	640.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 - 11.06 (m, 1 H) 10.65 - 10.79 (m, 1 H) 8.58 - 8.60 (m, 1 H) 8.56 - 8.57 (m, 1 H) 8.28 - 8.33 (m, 1 H) 8.00 - 8.06 (m, 1 H) 7.96 - 7.98 (m, 1 H) 7.84 - 7.89 (m, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 4.58 (s, 1 H) 4.39 - 4.54 (m, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.12 - 3.64 (m, 2H) 1.21 (d, *J*=2.51 Hz, 6H) **SFC 조건:** 이성질체를 SFC에 의해 분리하였고, 실시예 76은 피크-2 (RT = 4.5분, >95% ee)임. 기기: 타르 SFC-80, 정제용 SFC 칼럼: 룩스셀룰로스-4 250 x 21.5 mm, 5	3.59 D

				마이크로미터, 이동상: 65% CO_2 및 MeOH 중 0.2% 4 M 메탄올성 암모니아 35%, 유량 조건: 80 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 °C, 검출기 파장: 272 nm. 분석 방법: 기기: 타르 SFC-80, 칼럼: 룩스셀룰로스-4 250 X 4.6 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 65% CO_2 및 MeOH 중 0.2% 4 M 메탄올성 암모니아 35%, 유량 조건: 4 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 °C, 검출기 파장: 272 nm, 호모키랄 (피크-1, RT = 3.2분, >95% ee) 및 호모키랄 (피크-2, RT = 4.5분, >95% ee) 수득	
77		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(2-히드록시프로판-2-일)-4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	640.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 - 11.06 (m, 1 H) 10.65 - 10.79 (m, 1 H) 8.58 - 8.60 (m, 1 H) 8.56 - 8.57 (m, 1 H) 8.28 - 8.33 (m, 1 H) 8.00 - 8.06 (m, 1 H) 7.96 - 7.98 (m, 1 H) 7.84 - 7.89 (m, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 4.58 (s, 1 H) 4.39 - 4.54 (m, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.12 - 3.64 (m, 2H) 1.21 (d, *J*=2.51 Hz, 6H) **SFC 조건**: 이성질체를 SFC에 의해 분리하였고, 실시예 77은 피크-1 (RT = 3.2분, >95% ee)임. 기기: 타르 SFC-80, 정제용 SFC 칼럼: 룩스셀룰로스-4 250 x 21.5 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 65% CO_2 및 MeOH 중 0.2% 4 M 메탄올성 암모니아 35%, 유량 조건: 80 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 °C, 검출기 파장: 272 nm. 분석 방법: 기기: 타르 SFC-80, 칼럼: 룩스셀룰로스-4 250 X 4.6 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 65% CO_2 및 MeOH 중 0.2% 4 M 메탄올성 암모니아 35%, 유량 조건: 4 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 °C, 검출기 파장: 272 nm, 호모키랄 (피크-1, RT = 3.2분, >95% ee) 및 호모키랄 (피크-2, RT = 4.5분, >95% ee) 수득	3.6 D

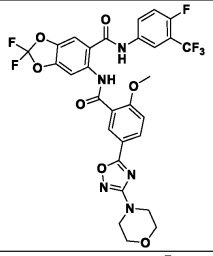
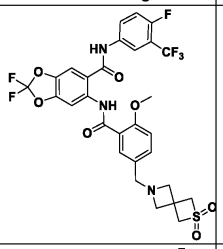
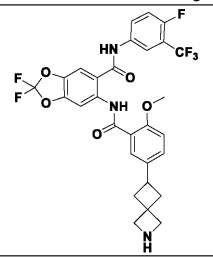
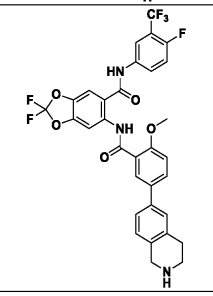
[0733]

78		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(8-옥소-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]논-2-엔-3-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	652.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.86 - 11.69 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 - 8.22 (m, 2H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (dd, *J*=2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.66 - 2.53 (m, 2H)	2.45 E
79		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(3a,4,6,6a-테트라히드로푸로[3,4-d]이속사졸-3-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	625.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.06 - 10.12 (m, 1 H) 9.22 - 9.29 (m, 1 H) 8.82 - 8.87 (m, 1 H) 8.69 - 8.73 (m, 1 H) 8.63 - 8.75 (m, 1 H) 8.63 - 8.68 (m, 1 H) 8.48 - 8.55 (m, 1 H) 8.34 - 8.44 (m, 1 H) 8.02 - 8.13 (m, 1 H) 7.40 - 7.44 (m, 1 H) 6.50 - 6.59 (m, 1 H) 5.96 - 6.01 (m, 1 H) 4.73 - 4.78 (m, 4H) 4.05 (s, 3 H) **SFC 조건**: 이성질체를 SFC에 의해 분리하였고, 실시예 78은 피크-2 (RT= 4.49분, >95% ee)임. **기기 세부사항:** 제조/모델: 토르 SFC-350, **정제용 SFC 조건,** 칼럼/치수: 키랄팩 IC (250 X 30) mm, 5u, % CO2: 70%, % 공용매: MeOH 중 4 M 메탄올성 암모니아 30%, 총 유량: 140 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 ℃, UV: 220 nm, **분석용 SFC 조건,** 칼럼/치수: 키랄팩 IC (250 X 4.6) mm, 5u, % CO2: 75%, % 공용매: MeOH 중 4 M 메탄올성 암모니아 25%, 총 유량: 4.0 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 35 ℃, UV: 220 nm	3.04 D
80		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(7-(2-히드록시에틸)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	678.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.88 - 10.83 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.73 - 8.54 (m, 1H), 8.15 (dd, *J*=2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 1H), 7.81 (dd, *J*=1.7, 8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.41 - 3.40 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.69 - 2.66 8080(m, 1H), 2.38	2.11 F

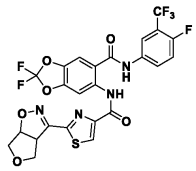
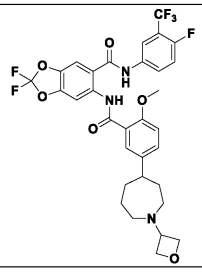
[0734]

				- 2.28 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 1H), 1.15 (s, 1H)	
81		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(7-(옥세탄-3-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	690.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 11.88 - 11.76 (m, 1H), 10.92 - 10.83 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 - 8.24 (m, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 1H),7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 4.71 - 4.60(m, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 2H), 4.17 - 3.98 (m, 5H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.21 -3.05 (m, 2H), 2.96 - 2.76 (m, 2H)	1.93 E
82		6-(5-(7-(2-아미노-2-옥소에틸)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	691.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 11.88 - 11.70 (m, 1H), 10.93 - 10.78 (m, 1H), 8.66 - 8.53 (m, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 5H), 3.85 - 3.55 (m, 2H), 3.21 -3.05 (m, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 2H)	2.07 E
83		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(5-(메톡시메틸)-4,5-디히드로이속사졸-3-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	626.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.84 - 10.91 (m, 2 H) 8.57 - 8.61 (m, 1 H) 8.24 - 8.31 (m, 2 H) 7.95 - 8.04 (m, 1 H) 7.83 - 7.88 (m, 2 H) 7.51 - 7.58 (m, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 4.78 - 4.88 (m, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 3.42 - 3.51 (m, 2 H) 3.28-3.31 (m, 2 H) 3.23 (s, 3H)	3.73 D
84		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(2-히드록시프로판-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	639.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.81 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.19 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz,1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)	2.47 E

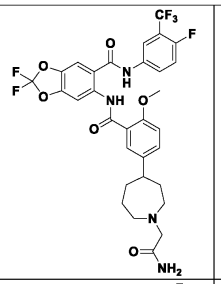
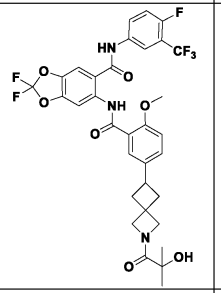
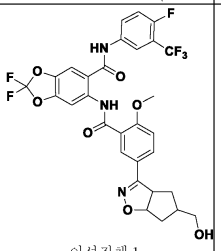
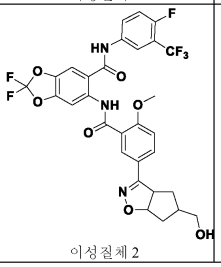
[0735]

87		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(3-모르폴리노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	666.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.80 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 3.42 - 3.38 (m, 4H)	2.66 E
88		6-(5-((2,2-디옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메틸)-2-메톡시벤즈아미도)-2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	672.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.85 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.34 - 8.24 (m, 1H), 8.02 (ddd, *J*=3.3, 5.7, 6.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.4 Hz, 1H),7.56 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 4.31 (s, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.54 (s, 2H)	2.25 E
92		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	608.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.71 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (dd, *J*=2.1, 6.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 2H), 7.79 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (br d, *J*=0.7 Hz, 1H), 3.49 (br d, *J*=1.5 Hz, 4H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.83 (s, 2H)	2.13 E
93		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	644.2	1H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ 11.73-11.94 (m, 1H), 10.71-11.00 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (dd, *J*=6.5, 2.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=2.7 Hz, 1H),7.99-8.07 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.30 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.1 Hz,1H), 4.04 (s, 3H), 3.85-3.93 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 2H), 2.73-2.81 ppm (m, 2H)	2.23 E

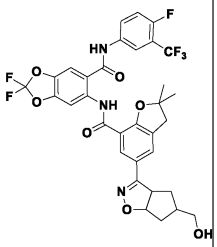
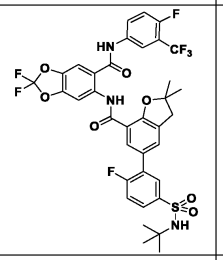
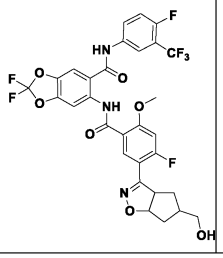
[0736]

94		*N*-(2,2-디플루오로-6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-2-(3a,4,6,6a-테트라히드로푸로[3,4-d]이속사졸-3-일)티아졸-4-카르복스아미드	601.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.56 (s, 1H), 10.85 (s, 1H) 8.65 - 8.68 (m, 1H) 8.54 - 8.57 (m, 1H) 8.17 - 8.22 (m, 1H) 8.02 - 8.06 (m, 1H) 7.92 - 7.99 (m, 1H) 7.48 - 7.56 (m, 1H) 4.36 - 4.44 (m, 1H) 4.36 - 4.45 (m, 1H) 4.13 - 4.19 (m, 1H) 3.58 - 3.70 (m, 1H) 3.57 - 3.71 (m, 1H) 1.85 - 1.87 (m, 1H) **SFC 조건:** 이성질체를 SFC에 의해 분리하였고, 실시예 **94**는 피크-1 (RT = 1.73분, >95% ee)임, 기기: PIC 175, 정제용 SFC 칼럼: 키랄팩 IG 250 x 30 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 50% CO_2 및 MeOH 중 4 M 메탄올성 암모니아 50%, 유량 조건: 140 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 40 °C, 검출기 파장: 285 nm, 분석 방법: 칼럼: 키랄팩 IG 250 x 4.6 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 50% CO_2 및 MeOH 중 4 M 메탄올성 암모니아 50%, 유량 조건: 4 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 °C, 검출기 파장: 285 nm, 호모키랄 (피크-1, RT = 1.73분, >95% ee) 수득	3.21 D
95		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(2-메톡시-5-(1-(옥세탄-3-일)아제판-4-일)벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	666.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.70 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (dd, *J*=6.6, 2.4 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.55 (br t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 91H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 1.88 - 1.61 (m, 6H)	2.69 E

[0737]

96		6-(5-(1-(2-아미노-2-옥소에틸)아제판-4-일)-2-메톡시벤즈아미도)-2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	667.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.70 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (dd, *J*=6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.05 (br s, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.73 (br d, *J*=2.4 Hz, 4H), 1.87 - 1.59 (m, 6H)	2.53 E
97		2,2-디플루오로-*N*-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(2-(2-히드록시-2-메틸프로파노일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	694.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.72 (br s, 1H), 10.89 - 10.79 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (dd, *J*=2.4, 6.4 Hz, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85(d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.00 - 3.92(m, 4H), 3.76 (s, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.23 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)	2.38 E
98	 이성질체 1	2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	652.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.71 - 11.84 (m, 1 H) 10.83 - 10.91 (m, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.30 - 8.34 (m, 2 H) 8.01 - 8.07 (m, 1 H) 7.96 - 7.98 (m, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H) 7.31 - 7.35 (m, 1 H) 5.12 - 5.18 (m, 1 H) 4.47 - 4.52 (m, 1 H) 4.21 - 4.27 (m, 1 H) 4.04 - 4.08 (m, 3 H) 3.34 - 3.44 (m, 2 H) 1.97 - 2.05 (m, 1 H) 1.86 - 1.95 (m, 1 H) 1.78 - 1.85 (m, 2 H) 1.64 - 1.72 (m, 1 H) 1.48 - 1.62 (m, 1 H)	3.45 C
99	 이성질체 2	2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	652.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.74 - 11.91 (m, 1 H) 10.84 - 10.91 (m, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.30 - 8.37 (m, 2 H) 8.02 - 8.06 (m, 1 H) 7.96 - 7.98 (m, 1 H) 7.86 - 7.90 (m, 1 H) 7.57 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 7.31 - 7.35 (m, 1 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 4.47 - 4.51 (m, 1 H) 4.09 - 4.18 (m, 1 H) 4.03 - 4.06 (m, 3 H) 3.16 - 3.28 (m, 2 H) 2.09 - 2.29 (m, 4 H) 1.58 - 1.73 (m, 1 H) 1.39 - 1.54 (m, 1 H)	3.46 C

[0738]

100		2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2,2-디메틸-2,3-디히드로벤조푸란-7-카르복스아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	692.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.35 - 11.57 (m, 1 H) 10.83 - 10.92 (m, 1 H) 8.54 - 8.59 (m, 1 H) 8.41 - 8.48 (m, 1 H) 7.98 - 8.03 (m, 1 H) 7.93 - 7.97 (m, 1 H) 7.85 - 7.92 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 1 H) 7.51 - 7.61 (m, 1 H) 5.12 (dd, J=8.82, 5.07 Hz, 1 H) 4.48 (t, J=5.32 Hz, 1 H) 4.20 (br t, J=8.75 Hz, 1 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.07 - 3.19 (m, 3 H) 2.19 (s, 1 H) 1.96 - 2.03 (m, 1 H) 1.87 - 1.94 (m, 1 H) 1.78 - 1.86 (m, 1 H) 1.64 - 1.72 (m, 1 H) 1.54 - 1.64 (m, 2 H) 1.47 - 1.52 (m, 6 H)	0.86 C
101		6-(5-(5-(N-(tert-부틸)술파모일)-2-플루오로페닐)-2,2-디메틸-2,3-디히드로벤조푸란-7-카르복스아미도)-2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	782.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 11.40 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 2.4, 6.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 3H), 7.92 - 7.80 (m,2H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.12 (s, 9H)	2.87 A
102		2,2-디플루오로-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(4-플루오로-5-(5-(히드록시메틸)-3a,5,6,6a-테트라히드로-4H-시클로펜타[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미도)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르복스아미드	670	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 11.72 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 5.1, 8.8 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.00 (dd, J = 5.5, 13.6 Hz, 1H), 1.90 (td, J = 5.7, 11.6 Hz, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.50 (m, 2H)	1.07 A

[0739]

[0740] 본 개시내용이 상기 예시적인 예에 제한되지 않고, 그의 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 따라서, 실시예는 모든 측면에서 제한적인 것이 아니라 예시적인 것으로 간주되고, 상기 실시예보다는 첨부된 특허청구범위를 참조하고, 따라서 특허청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화가 그 안에 포괄되는 것으로 의도되는 것이 바람직하다.