



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년04월26일  
(11) 등록번호 10-2661802  
(24) 등록일자 2024년04월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07F 5/02 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01) A61P 17/04 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07F 5/025 (2013.01)  
A61K 31/69 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2021-7000497  
(22) 출원일자(국제) 2019년06월05일  
심사청구일자 2022년04월29일  
(85) 번역문제출일자 2021년01월07일  
(65) 공개번호 10-2021-0018464  
(43) 공개일자 2021년02월17일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/064599  
(87) 국제공개번호 WO 2019/234075  
국제공개일자 2019년12월12일  
(30) 우선권주장  
1809378.1 2018년06월07일 영국(GB)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2006089067 A2  
WO2015112079 A1  
Medicinal Research Reviews, Vol.38,  
pp.655-683, 2018

(73) 특허권자  
인스티튜트 내셔널 드 라 샤펀 에 드 라 리세르세  
메디칼르 (인 셸)  
프랑스, 파리 75013, 튀에 드 툴비아크 101  
(72) 발명자  
리들, 존  
영국, 티더블유8 9지에스 브렌트포드 미들섹스,  
그레이트 웨스트 로드 980 글락소스미스클라인 글  
로벌 패턴츠  
워커, 앤 루이스  
영국, 티더블유8 9지에스 브렌트포드 미들섹스,  
그레이트 웨스트 로드 980 글락소스미스클라인 글  
로벌 패턴츠  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 이상영

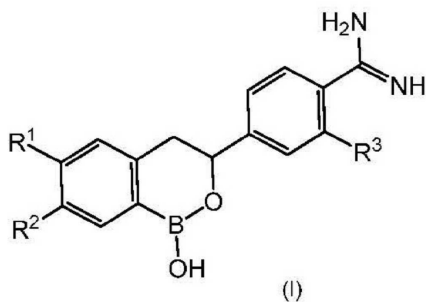
전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 김예훈

(54) 발명의 명칭 옥사보리닌 환을 포함하는 신규한 벤즈이미드아미드 화합물

(57) 요약

본 발명은 4-(1-하이드록시-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)벤즈이미드아미드 유도체 및 비정상적으로 높은 수준들의 프로테아제 활성(특히 칼리크레인들과 같은 세린 프로테아제들)에 의해 야기되는 피부의 질환 및 상태(예를 들어, 니트레토 증후군, 주사, 아토피 피부염, 건선 및 가려움)의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다. 게다가, 본 발명은 이러한 유도체들을 포함하는 조성물들 및 이들의 제조를 위한 방법들에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

*A61P 17/00* (2018.01)

*A61P 17/04* (2018.01)

*A61P 17/06* (2018.01)

(72) 발명자

**화이트, 켈마 빅토리아**

영국, 티더블유8 9지에스 브렌트포드 미들섹스, 그  
레이트 웨스트 로드 980 글락소스미스클라인 글로  
벌 패턴즈

**드니스, 알렉시스**

프랑스공화국, 93230 로망빌, 아브뉴 가스통 루셀  
102

**푸셰, 마리-엘렌**

프랑스공화국, 75001 파리, 튀 생 오노레 231, 아  
께미아

**부이웃, 안느**

프랑스공화국, 91140 빌르봉-쉬르-이베뜨, 아브뉴  
뒤 퀘백 25-27, 서비스 비즈니스 유닛, 온코디자인

**도덕, 네리나**

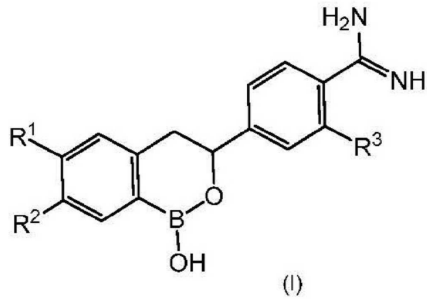
프랑스공화국, 91140 빌르봉-쉬르-이베뜨, 아브뉴  
뒤 퀘백 25-27, 서비스 비즈니스 유닛, 온코디자인

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염:



식 중,

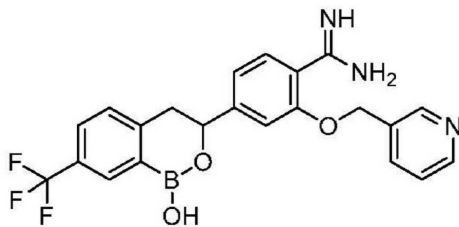
R<sup>1</sup>이 H이고, R<sup>2</sup>가 CF<sub>3</sub>이고 그리고 R<sup>3</sup>은 3-피리딜메톡시, 3-클로로벤질옥시 또는 H이거나;

R<sup>1</sup>이 Cl이고, R<sup>2</sup>가 F이고 그리고 R<sup>3</sup>이 3-피리딜메톡시이거나; 또는

R<sup>1</sup>이 H이고, R<sup>2</sup>가 H이고 그리고 R<sup>3</sup>은 3-피리딜메톡시임.

청구항 2

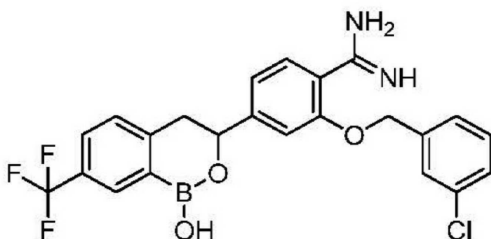
제1항에 있어서, 상기 화합물이 4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드:



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염.

청구항 3

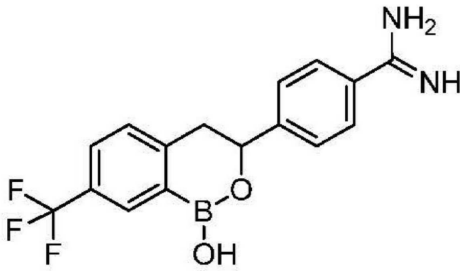
제1항에 있어서, 상기 화합물이 2-((3-클로로벤질)옥시)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)벤즈이미드아미드:



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염.

청구항 4

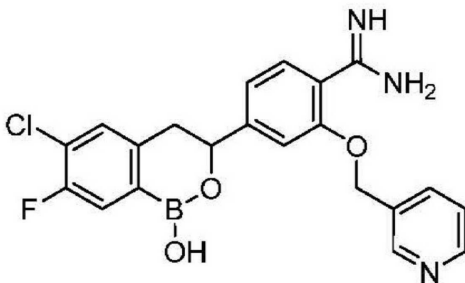
제1항에 있어서, 상기 화합물이 4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)벤즈이미드아미드:



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염.

**청구항 5**

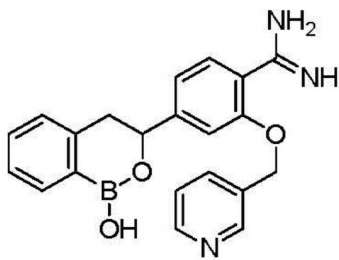
제1항에 있어서, 상기 화합물이 4-(6-클로로-7-플루오로-1-하이드록시-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드:



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염.

**청구항 6**

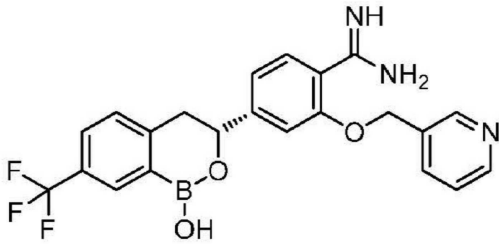
제1항에 있어서, 상기 화합물이 4-(1-하이드록시-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드:



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염.

**청구항 7**

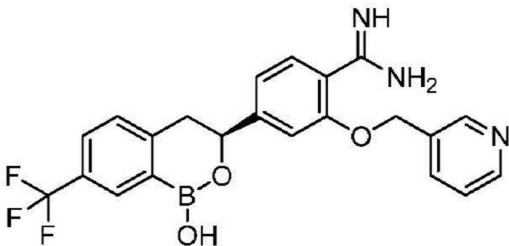
제1항에 있어서, 상기 화합물이 (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드:



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 상기 화합물이 (S)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드:



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염.

**청구항 9**

a) 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에서 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염 및 b) 하나 이상의 약제학적으로 수용가능한 부형제를 포함하는, 니트레토 증후군, 주사, 아토피 피부염, 건선 또는 가려움을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

청구항 17

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 4-(1-하이드록시-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)벤즈이미드아미드 유도체 및 비정상적으로 높은 수준들의 프로테아제 활성(특히 칼리크레인들(kallikreins)과 같은 세린 프로테아제(serine proteases)들)에 의해 야기되는 피부의 질환들 및 상태들(예를 들어, 니트레토 증후군(Netherton syndrome), 주사(rosacea), 아토피 피부염(atopic dermatitis), 건선(psoriasis) 및 가려움(itch))의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다. 게다가, 본 발명은 이러한 유도체들을 포함하는 조성물들 및 이들의 제조를 위한 방법들에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 니트레토 증후군은 비정상적인 낙설(desquamation)과 만성 피부 염증으로 특징지어지는 유전성 피부 질환이다. 피부 장벽 기능의 손실은 중증 탈수증(severe dehydration) 및 감염에 대한 높은 민감성을 야기한다. 산후 사망률이 높고, 대체로 어린 나이에 성장 장애가 있다. 환자들은 끊임없는 소양감(가려움)으로 고통받는다. 홍피증(erythroderma)이 흔하고 어린선(ichthyosis)이 종종 발생한다. 모든 환자들은 아토피가 되어, 피부에서 그리고 식품 알레르기들로 나타난다.

[0003] 네트레토 증후군은 SPINK-5 유전자의 돌연변이들에 의해 야기되고, 상염색체 열성 방식(autosomal recessive manner)으로 유전된다. 40개 이상의 공지된 돌연변이들이 존재하나, 모두 피부에서의 유전자 산물인 림프구-상피 카잘-연관 억제제(LEKTI: lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor)의 부분적이거나 완전한 발현 상실을 초래한다(Chavanas et al, Nature genetics (2000), 25(2), 141-2).

[0004] LEKTI는 칼리크레인 5, 7 및 14(KLK-5, -7 및 -14)와 같은 세린 프로테아제들과 함께 표피의 최분화층(most differentiated layer)에서 발현되는 세린 프로테아제 억제제들이다. 정상 조건들 하에서, LEKTI는 표피의 보다 더 낮은 수준들에서 프로테아제 활성을 억제하지만, 이러한 억제는 각질층(stratum corneum)의 보다 더 산성의 외부 층들에서 상실되어 각질교소체들(corneodesmosomes)의 개열(cleavage)과 최외층의 손실(낙설)이 가능하다. LEKTI의 부재는 각질층에서의 프로테아제 활성을 증가시켜 부착 단백질들(desmosomal proteins)의 부적절한 개열 및 전체 외부 피부층의 손실을 초래한다.

[0005] 표피 내의 비정상적인 프로테아제 활성은 또한 PAR-2를 활성화시키고 TSLP와 같은 증가된 Th-2 형 사이토카인들에 의해 특징지어지는 염증 반응을 촉발한다. 이는 관찰된 홍피증 및 이 질환의 특징인 극심한 소양증으로 이어진다. 이른 나이에서의 TH2에 대한 면역계의 편향(biasing)은 또한 이들 환자들에서의 아토피의 높은 유병율을 설명한다.

[0006] 피부의 외부층들에서의 KLK-5 활성의 억제는 네트레토 증후군을 일으키는 LEKTI의 부분적이거나 완전한 부재를 상쇄할 것이다. 이는 비정상적인 낙설을 감소시켜 피부 장벽 기능을 회복시키고 PAR-2 수용기들의 활성화를 방지하고 후속하는 염증 충동(inflammatory drive)을 감소시켜 홍피증 및 가려움을 감소시킬 것이다.

[0007] 주사는 30년 이상 미국 인구의 3%에 영향을 줄 것으로 추측되는 염증성 피부 질환이고 홍반(erythema), 농진(papulopustules) 및 모세혈관확장증(telangiectasia)으로 특징지어진다. 피부에서의 증가된 프로테아제 활성이 주사에서 보고되었다(Yamasaki K, et al. Nat. Med. (2007) 13: 975-80). 다수의 논문들이 주사에서 KLK-5의 증가된 발현의 병태생리학적 역할을 확증하고 있다(Two A, et al., J Clin Aesthet Dermatol (2014) 7(1) : 20-25). 또한, 아젤라산(azelaic acid)과 같이 주사를 치료하기 위한 활성 성분이 KLK-5를 억제하는 치료학적 작용을 갖는다는 것이 밝혀졌다(Coda A. et al., J Am Acad Dermatol (2013) 69(4) : 570-577). 이들 데이터들은 주사를 치료하기 위한 칼리크레인 프로테아제 경로의 억제제들, 특히 KLK-5의 억제제들의 유용성을 나타내고 있다.

[0008] 아토피 피부염(AD: atopic dermatitis)은 습진(eczema), 소양증 및 환경 인자들에 대한 피부 활동항진(cutaneous hyperactivity)으로 특징지어지는 만성 염증성 피부 질환이다. AD에서 임상적으로 영향을 받지 않은 피부는 미생물 및 알레르기 유발물질(allergen) 침투가 유리한 손상된 피부 장벽 기능을 나타낸다. AD는 가장

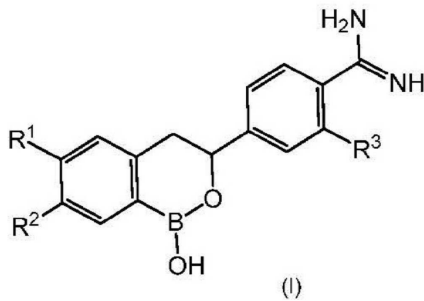
빈번하게는 5세 이전의 어린아이에서 시작하고 대략 25%의 어린아이들이 성인이 될때까지 이 상태로 지속적으로 고통받는다. SPINK-5의 다형성증(polymorphisms)이 아토피 피부염과 연관되어 왔고(Walley et al, Nature Genetics 29 (2001)) 따라서 KLK 경로의 억제제가 AD를 치료하는 데 효과적일 수 있다.

[0009] 건선은 무질서한 각질세포 증식 및 분화로 특징지어지는 만성 염증성 피부 질환이며, 이는 아프거나 가려울 수 있는, 은빛 비늘들로 덮여있는 붉고, 얇고, 딱딱한 피부 부위들을 야기한다. 부위들의 크기는 작고 국부화된 것으로부터 전신 범위(complete body coverage) 까지 증증도가 다를 수 있다. 건선성 병변들에서, T-세포 및 수지상 세포 활성화가 비정상적인 프로테아제 활성을 유도하고(Komatsu, N. et al, British Journal of Dermatology (2007) 156(5): 875-883) 그에 따라 KLK 경로의 억제제가 건선을 치료하는데 효과적일 수 있다.

[0010] 부착 단백질들의 개열에서의 KLK-5와 같은 세린 프로테아제 효소들이 하는 역할을 고려하여, KLK-5 활성을 억제하는 화합물들을 제조하는 것이 바람직하며, 이 화합물들은 KLK-5 경로에 의해 매개되는 질환들 및 증후군들의 치료에서 유용할 수 있다.

**발명의 내용**

[0011] 제1 양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염을 제공하며,



[0012] 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 들은 본 명세서에서 정의된다.

[0014] 본 발명의 추가의 양태들은 하기들을 포함한다:

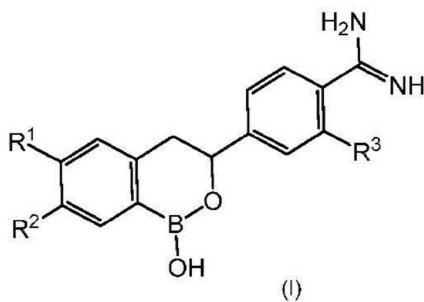
[0015] i) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염을 사용하여 KLK-5 경로에 의해 매개되는 질환들 및 상태들을 치료하는 방법; 예시적인 질환들 및 상태들은 니트레토 증후군, 주사, 아토피 피부염, 건선 및 가려움을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0016] ii) a) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염 및 b) 약제학적으로 수용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물들; 및

[0017] iii) KLK-5 경로에 의해 매개되는 질환들 및 상태들을 치료하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염의 용도들.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0018] 제1 양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염을 제공하며,



[0019] 여기서

[0020]

[0021] R<sup>1</sup>은 H이고, R<sup>2</sup>는 CF<sub>3</sub>이고 그리고 R<sup>3</sup>은 3-피리딜메톡시, 3-클로로벤질옥시 또는 H이거나;

[0022] R<sup>1</sup>은 Cl이고, R<sup>2</sup>는 F이고 그리고 R<sup>3</sup>은 3-피리딜메톡시이거나; 또는

[0023] R<sup>1</sup>은 H이고, R<sup>2</sup>는 H이고 그리고 R<sup>3</sup>은 3-피리딜메톡시이다.

[0024] 하나의 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은:

[0025] 4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드(화합물 1);

[0026] 2-((3-클로로벤질)옥시)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)벤즈이미드아미드(화합물 5);

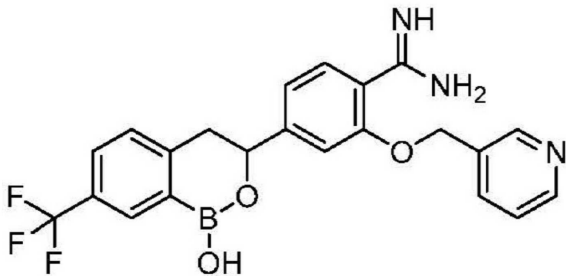
[0027] 4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)벤즈이미드아미드(화합물 6);

[0028] 4-(6-클로로-7-플루오로-1-하이드록시-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드(화합물 7); 및

[0029] 4-(1-하이드록시-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드(화합물 8);

[0030] 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

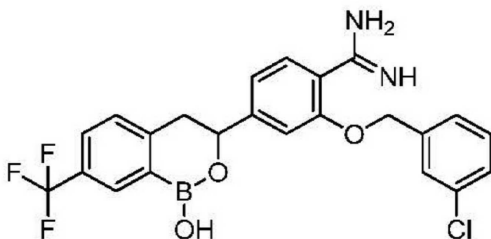
[0031] 하나의 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드:



[0032]

[0033] 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염이다.

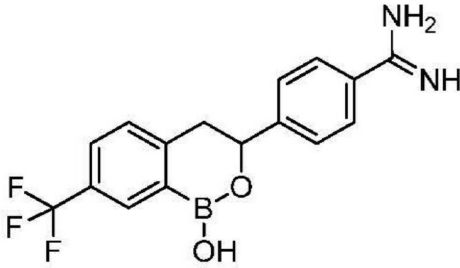
[0034] 하나의 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 2-((3-클로로벤질)옥시)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)벤즈이미드아미드:



[0035]

[0036] 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염이다.

[0037] 하나의 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)벤즈이미드아미드:



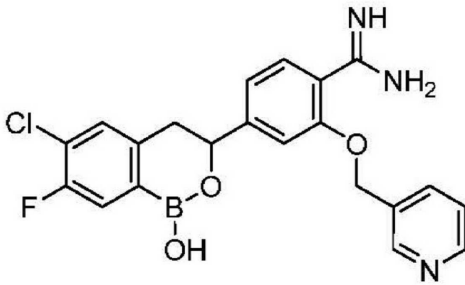
[0038]

[0039]

또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염이다.

[0040]

하나의 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 4-(6-클로로-7-플루오로-1-하이드록시-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드:



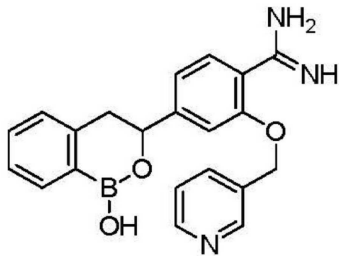
[0041]

[0042]

또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염이다.

[0043]

하나의 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 4-(1-하이드록시-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드:



[0044]

[0045]

또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염이다.

[0046]

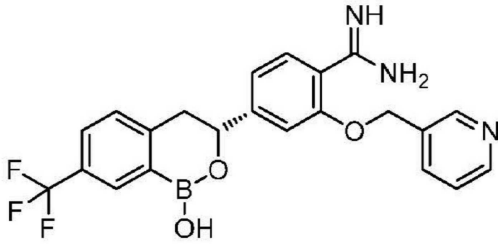
제1 양태에서 정의되는 바와 같은 화학식 (I)의 화합물들은 염기 중심을 포함하고 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산들로, 카르복실산들로 또는 유기-술폰산들로 형성된 비-독성의 산부가염을 형성할 수 있다. 예들은 4-아세트아미도벤조에이트, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트(베실레이트(besylate)), 벤조에이트, 바이술포네이트(bisulfate), 바이타르테이트(bitartrate), 부티레이트, 칼슘 에데테이트(calcium edetate), 캄포레이트(camphorate), 캄포술포네이트(캠실레이트(camsylate)), 카프레이트(데카노에이트), 카프로에이트(헥사노에이트), 카프릴레이트(옥타노에이트), 신남메이트, 시트레이트, 시클라메이트, 디글루코네이트, 2,5-디하이드록시벤조에이트, 디숙시네이트, 도데실술포네이트(에스톨레이트(estolate)), 에데테이트(에틸렌디아민테트라아세테이트), 에스톨레이트(라우릴 술포네이트), 에탄-1,2-디술포네이트(에디실레이트(edisylate)), 에탄술포네이트(에실레이트(esylate)), 포르메이트, 푸마레이트, 갈락타레이트(뮤케이트(mucate)), 겐티세이트(gentisate: 2,5-디하이드록시벤조에이트), 글루코헵토네이트(글루셉테이트(gluceptate)), 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스포에이트, 글리콜레이트, 헥실레조르시네이트(hexylresorcinat), 히프레이트(hippurate), 하이드라브라민(hydrabamine); (N,N'-디(디하이드로아비에틸)-에틸렌디아민), 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드리오다이드, 하이드록시나프토에이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트

트(mesylate)), 메틸술포이트, 뮤케이트, 나프탈렌-1,5-디술포네이트(나파디실레이트(napadisylate)), 나프탈렌-2-술포네이트(납실레이트(napsylate)), 니코티네이트, 나이트레이트, 올리에이트, 팔미테이트, 파라-아미노벤젠술포네이트, 파라-아미노살리실레이트, 파모에이트(엠보네이트(embonate)), 판토테네이트, 펙티네이트, 퍼술포네이트(persulfate), 페닐아세테이트, 페닐에틸바르비투레이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 파라-톨루엔술포네이트(토실레이트(tosylate)), 피로글루타메이트, 피루베이트, 살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 서브아세테이트(subacetate), 숙시네이트, 술폰아메이트, 술포네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트(teoclate: (8-클로로테오필리네이트(8-chlorotheophyllinate))), 티오시아네이트, 트리에티오다이드(triethiodide), 운테카노에이트, 운데실레네이트(undecylenate) 및 발러네이트를 포함한다. 약제학적으로 수용가능한 염들은, 다른 것들 중에서도, *Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19*에 기술된 것들, 또는 *P H Stahl and C G Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Second Edition Stahl/Wermuth: Wiley-VCH/VHCA, 2011*에 나열된 것들을 포함한다 (<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html> 참조).

- [0047] 염들은 화학식 (I)의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 원 위치에서(*in situ*) 제조될 수 있다. 대안으로, 염들은 무기산 또는 유기산으로의 처리를 포함하여 당해 기술분야에서 공지된 방법들로 제조될 수 있다.
- [0048] 화학식 (I)의 화합물이 2 이상의 염기 성분들을 포함하는 경우, 염 형성의 화학양론은 1, 2 또는 그 이상의 당량들의 산을 포함할 수 있다는 것은 이해될 수 있을 것이다. 이러한 염들은 1, 2 또는 그 이상의 산 대이온들(acid counterions), 예를 들어, 이염산염(dihydrochloride salt)을 포함할 수 있다.
- [0049] 예를 들어 대이온이 하나보다 많은 산성 양성자를 포함하는 경우, 화학양론적 염들을 포함하여, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 수용가능한 염의 화학양론적 및 비-화학양론적 형태들이 본 발명의 범주 이내에 포함된다.
- [0050] 최종 탈보호 단계 이전에 만들어질 수 있는 제1 양태에서 정의되는 화합물들의 특정한 보호된 유도체들이 그와 같은 약리학적 활성을 갖지 못할 수 있기는 하나, 특정한 경우들에서, 경구로 또는 비경구적으로 투여되고 그 후 체내에서 대사되어 약리학적으로 활성인 제1 양태에서 정의되는 화합물들을 형성할 수 있다는 것은 당해 기술분야에서 통상의 기술자들에게는 인식될 수 있을 것이다. 따라서 이러한 유도체들은 "전구약물들(prodrugs)"로 기술될 수 있다. 제1 양태에서 정의되는 화합물들의 모든 보호된 유도체들 및 전구약물들이 본 발명의 범주 이내에 포함된다. 본 발명의 화합물들을 위한 적절한 전구약물들의 예들은 *Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 - 538*에 그리고 *Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306 - 316*에 그리고 "*Design of Prodrugs*" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter I에 기술되어 있다(이들 문헌들에서의 기술들은 본 명세서에 참조로 포함된다). 관능기들이 제1 양태에서 정의되는 화합물들 내에 존재하는 경우 예를 들어 "*Design of Prodrugs*"(이 문헌에서의 기술은 본 명세서에 참조로 포함된다)에서 H. Bundgaard에 의해 기술되는 바와 같은 "전구-부분들(pro-moiety)"로서 당해 기술분야에서 통상의 기술자들에게 공지된 특정한 부분들이 적절한 그러한 관능기들로 치환될 수 있다는 것은 당해 기술분야에서 통상의 기술자들에게는 추가로 인식될 수 있을 것이다. 따라서, 추가의 양태에서, 본 발명은 제1 양태에서 정의되는 화합물의 전구약물을 제공한다.
- [0051] 제1 양태에서 정의되는 화합물들, 이들의 약제학적으로 수용가능한 염들 또는 전구약물들은 용매화 형태 또는 수화 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 추가의 양태에서, 본 발명은 제1 양태에서 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염의 용매화물 또는 수화물을 제공한다.
- [0052] 제1 양태에서 정의되는 화합물들, 이들의 약제학적으로 수용가능한 염들 또는 용매화물들 또는 수화물들은 하나 이상의 다형의 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 추가의 양태에서, 본 발명은 제1 양태에서 정의되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염들의 다형체(polymorph), 또는 제1 양태에서 정의되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염의 용매화물 또는 수화물의 다형체를 제공한다.
- [0053] 이하에서, 제1 양태에서 정의되는 화합물들, 이들의 염들 및 전구약물들; 임의의 염 또는 전구약물의 임의의 용매화물들 또는 수화물; 및 임의의 화합물, 염, 용매화물 또는 수화물의 임의의 다형체가 "본 발명의 화합물들"로 언급된다. 용어 "본 발명의 화합물들"은 또한 제1 양태에 대하여 기술된 모든 구현예들을 포함한다.
- [0054] 본 발명의 화합물들은 하나 이상의 키랄 중심들을 보유할 수 있고 따라서 다수의 입체이성질 형태들이 존재한다. 모든 입체이성질체들 및 이들의 혼합물들이 본 발명의 범주 내에 포함된다. 라세미 화합물들은 조제용 HPLC 또는 조제용 SFC 및 키랄 고정상(chiral stationary phase)을 수반하는 컬럼을 사용하여 분리되거나 당해 기술분야에서 통상의 기술자들에게 공지된 방법들을 활용하여 분해되어(resolved) 개별 거울상이성질체들을

수득할 수 있다. 게다가, 라세미 중간 화합물들이 분해되고 그리고 본 발명의 키랄 화합물들을 제조하는 데 사용될 수 있다. 게다가, 본 발명의 키랄 화합물들은 키랄 합성법으로 제조될 수 있다.

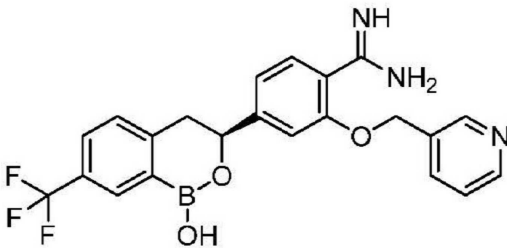
[0055] 하나의 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드:



[0056]

[0057] 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염이다.

[0058] 하나의 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 (S)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드:



[0059]

[0060] 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염이다.

[0061] 본 발명의 화합물들은 하나 이상의 호변이성질 형태들로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체들 및 이들의 혼합물들이 본 발명의 범주 내에 포함된다. 예를 들어, 2-하이드록시퀴놀리닐에 대한 권리는 또한 그의 호변이성질 형태인 α-퀴놀리닐에 미칠 수 있다.

[0062] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 모든 적절한 동위원소 변형들(isotopic variations)을 포함한다. 본 발명의 화합물의 하나의 동위원소 변형은 적어도 하나의 원자가 동일한 원자 번호이나 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량(atomic mass)과는 다른 원자 질량을 갖는 원자로 치환된 것으로 정의된다. 본 발명의 화합물들 내에 포함될 수 있는 동위원소들의 예들은 각각 <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F 및 <sup>36</sup>Cl과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위원소들을 포함한다. 본 발명의 특정한 동위원소 변형들, 예를 들어, <sup>3</sup>H 또는 <sup>14</sup>C와 같은 방사성 동위원소들이 포함된 것들이 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구들에서 유용하다. 삼중수소, 즉 <sup>3</sup>H 및 탄소-14, 즉 <sup>14</sup>C 동위원소들이 제조 및 검출의 용이성으로 특히 선호된다. 더욱이, 중수소, 즉 <sup>2</sup>H와 같은 동위원소들로의 치환은 예를 들어 증가된 생체 내(in vivo) 반감기 또는 감소된 투여 요구량과 같은 보다 더 큰 대사 안정성으로 인한 특정한 치료 이점들을 제공할 수 있고 따라서 일부 상황들에서는 선호될 수 있다. 본 발명의 화합물들의 동위원소 변형들은 적절한 시약들의 적절한 동위원소 변형들을 사용하여 예시적인 방법들에 의하거나 이하의 실험부에서 기술되는 제법들에 의하는 것과 같이 대체로 통상적인 절차들로 제조될 수 있다.

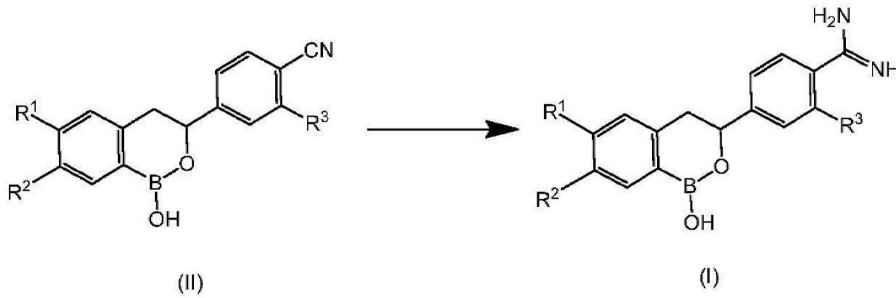
[0063] 본 발명의 화합물들은 다양한 방법들로 제조될 수 있다. 하기 반응 개요들 및 이하에서, 달리 언급되지 않는 한 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>3</sup>은 제1 양태에서 정의되는 바와 같다. 이들 방법들은 본 발명의 추가의 양태들을 형성한다.

[0064] 본 상세한 설명 전체를 통하여, 일반식들은 로마 숫자들 (I), (II), (III), (IV) 등으로 지정된다. 이들 일반식들의 서브세트들(subsets)은 (Ia), (Ib), (Ic) 등 쥘. (IVa), (IVb), (IVc) 등으로 정의된다.

[0065] 일반식 (I)의 화합물들은 반응 개요 1에 따라 화학식 (II)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 적절한 반응 조건들은 화학식 (II)의 화합물들을 저온(예를 들어 -78°C)에서 기체상 염화수소로 처리한 후 메탄올성 암모니아

(methanolic ammonia)로 처리하는 것을 포함한다.

[0066] 개요 (Scheme) 1

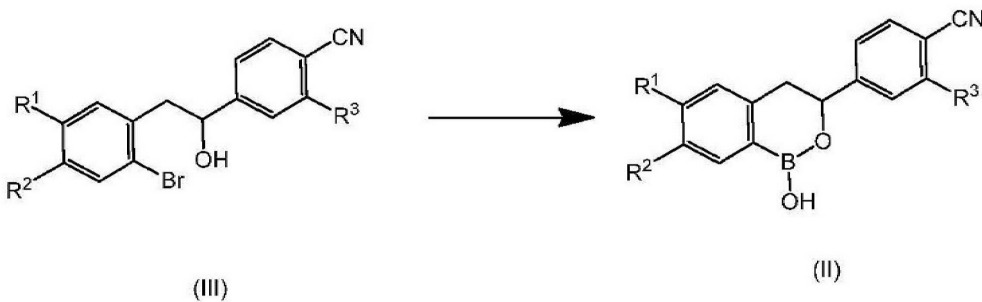


[0067]

[0068] 화학식 (I)의 화합물들을 메탄올성 암모니아로 처리하는 것에 의하여 화학식 (I)의 화합물들의 염산염이 제조될 수 있다.

[0069] 일반식 (II)의 화합물들은 반응 개요 2에 따라 화학식 (III)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 적절한 반응 조건들은 화학식 (III)의 화합물들을 130°C에서 1,4-디옥산 중의 5,5,5',5'-테트라메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보리란), 아세트산 칼륨 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)와 혼합하는 것을 포함한다.

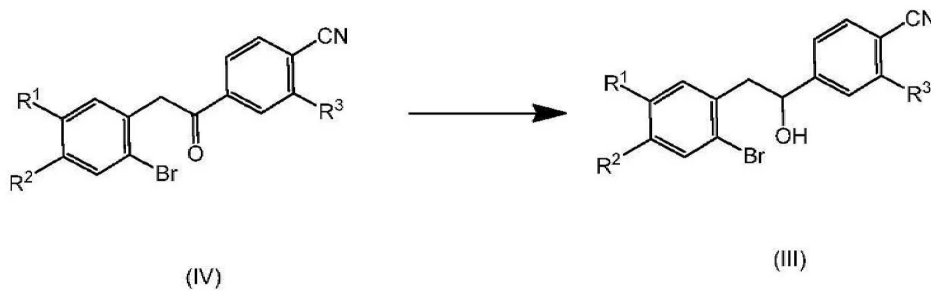
[0070] 개요 2



[0071]

[0072] 일반식 (III)의 화합물들은 반응 개요 3에 따라 화학식 (IV)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 적절한 조건들은 에탄올 중의 수소화붕소 나트륨(sodium borohydride)으로의 처리를 포함한다.

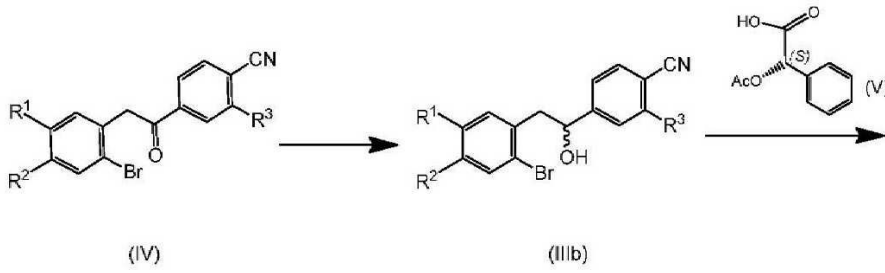
[0073] 개요 3



[0074]

[0075] 화학식 (IIIa)의 화합물들, 즉 하이드록시기에 부착된 탄소 원자가 키랄인 일반식 (III)의 화합물들이 개요 4에 나타난 3-단계 절차들에 따라 제조될 수 있다. 적절한 비대칭성 수소화 시약(hydrogenating agent)으로의 처리로 알코올들 (IIIb)의 거울상이성질로 풍부화된 혼합물이 획득된다. (IIIb)의 키랄 산 (V)로의 처리로 크로마토그래피 또는 결정화로 분리될 수 있는 에스테르들 (VI)의 부분입체이성질 혼합물이 획득된다. 탈-에스테르화로 원하는 키랄 알코올 (IIIa)이 드러나게 된다.

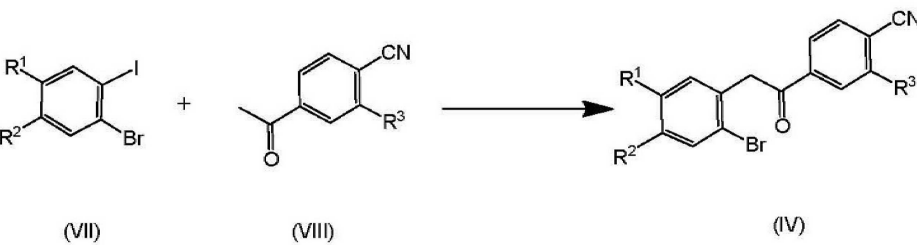
[0076] 개요 4



[0077]

[0078] 화학식 (IV)의 화합물들은 다수의 방법들을 통하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (IV)의 화합물들은 반응 개요 5에 따라 화학식 (VII) 및 (VIII)들의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 적절한 반응 조건들은 상승된 온도에서 건조 1,4-디옥산 중의 (VII), (VIII), 크산트포스(xantphos), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 및 염기(소듐 3차-부톡사이드(sodium tert-butoxide) 또는 세슘 카보네이트와 같은)의 용액을 가열하는 것을 포함한다.

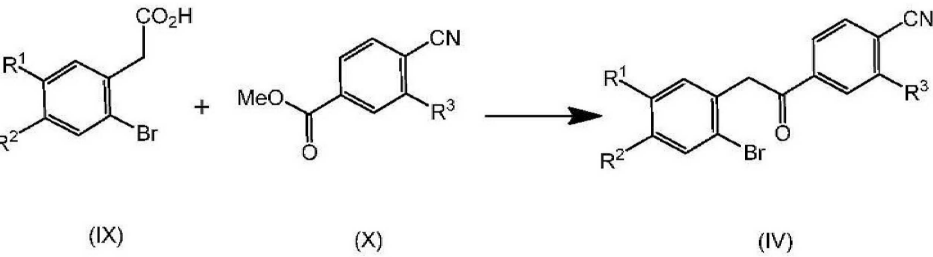
[0079] 개요 5



[0080]

[0081] 대안으로, 화학식 (IV)의 화합물들은 반응 개요 6에 따라 화학식 (IX) 및 (X)들의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 적절한 조건들은 THF 중의 NaHMDS의 처리를 포함한다.

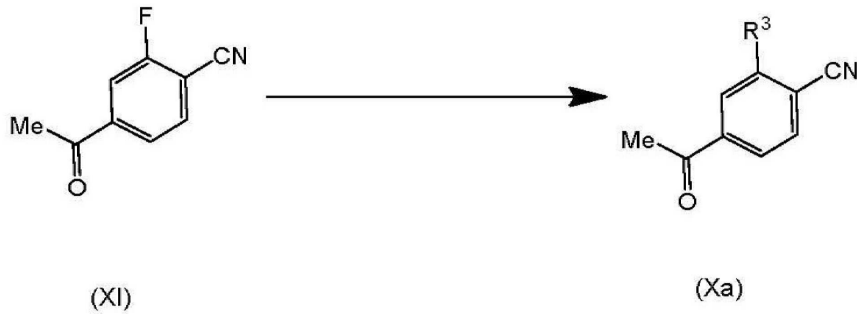
[0082] 개요 6



[0083]

[0084] 화학식 (Xa)의 화합물들, 즉 R<sup>3</sup>이 클로로벤질옥시 또는 3-피리딜메톡시인 화학식 (X)의 화합물들이 반응 개요 7에 따라 화학식 (XI)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 적절한 조건들은 3-클로로벤질 알코올 또는 3-피리딜메틸 알코올을 적절한 용매(예를 들어, DMF) 중에서 저온(예를 들어 0°C)에서 수소화나트륨으로, 후속하여 적절한 용매 중의 (XI)의 적가에 의하여 처리하는 것을 포함한다.

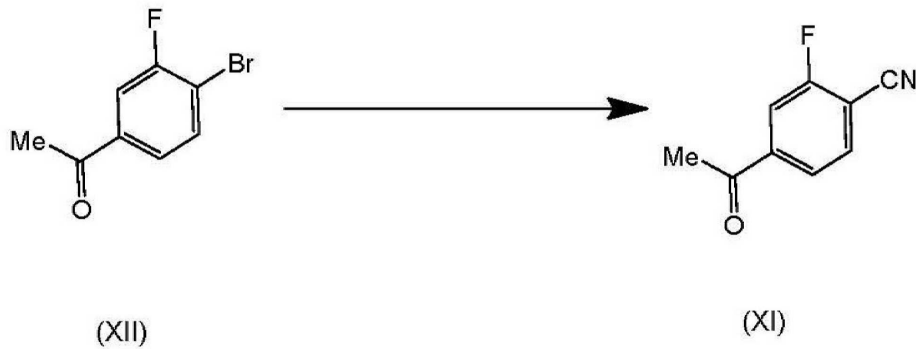
[0085] 개요 7



[0086]

[0087] 화합물 (XI)는 반응 개요 8에 따라 화학식 (XII)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 적절한 반응 조건들은 상승된 온도(예를 들어, 120℃)에서 (XII), 시안화아연, 테트라메틸에틸렌디아민, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 및 크산트포스를 반응시키는 것을 포함한다.

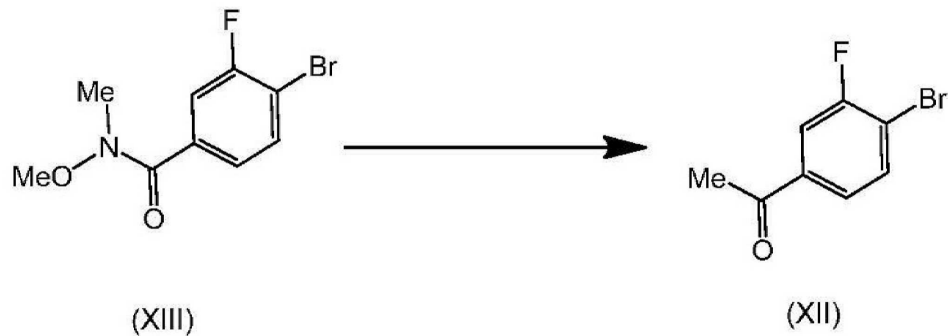
[0088] 개요 8



[0089]

[0090] 화합물 (XII)는 반응 개요 9에 따라 화합물 (XIII)로부터 제조될 수 있다. 적절한 반응 조건들은 적절한 용매(예를 들어, THF) 중에서 (XIII)을 0℃에서 메틸마그네슘과 반응시키는 것을 포함한다.

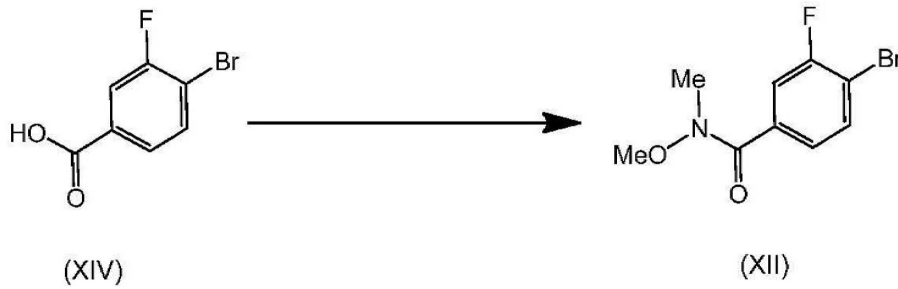
[0091] 개요 9



[0092]

[0093] 화합물 (XIII)는 반응 개요 10에 따라 화합물 (XIV)로부터 제조될 수 있다. 적절한 반응 조건들은 (XIV)를 옥살릴클로라이드/DMF와 반응시켜 대응하는 아실클로라이드를 형성시키고, 후속하는 N,O-디메틸하이드록실아민 염산염 및 트리메틸아민과의 반응을 포함한다.

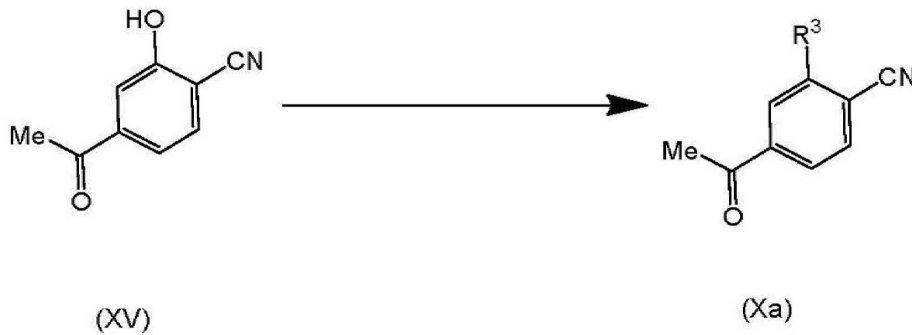
[0094] 개요 10



[0095]   
 [0096] 화합물 (XIV)는 당해 기술분야에서 공지되어 있고 상용적으로 획득가능하다.

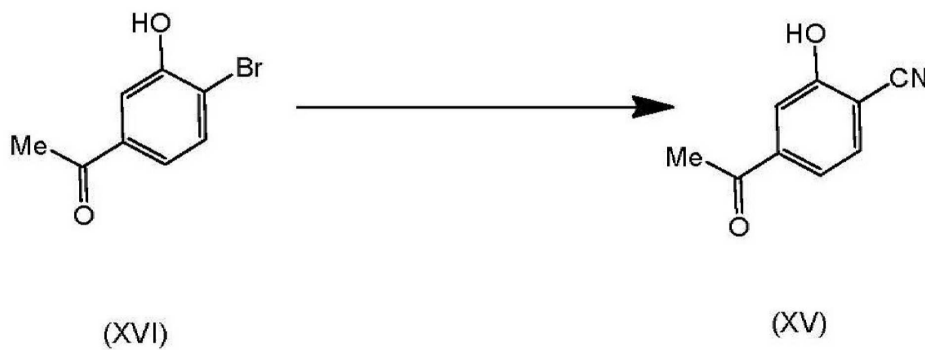
[0097] 대안으로, 화학식 (Xa)의 화합물은 반응 개요 11에 따라 화합물 (XV)로부터 제조될 수 있다. 적절한 조건들은 (XV)를 트리페닐포스파인 및 (E)-비스(2-메톡시에틸)디아젠-1,2-디카복실레이트의 존재 중에서 3-클로로벤질알코올 또는 3-피리딜메틸알코올과 반응시키는 것을 포함하거나 또는 예를 들어 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 중에서 (XV)와 3-클로로벤질브로마이드 또는 3-피리딜메틸브로마이드의 반응을 포함하는 알킬화 조건들을 통해서다.

[0098] 개요 11



[0099]   
 [0100] 화합물 (XV)는 반응 개요 12에 따라 화합물 (XVI)로부터 제조될 수 있다. 적절한 반응 조건들은 디메틸아세트아미드 중에서 상승된 온도(예를 들어, 140°C)에서 (XVI)를 페로시아나화칼륨 삼수화물(potassium ferrocyanide trihydrate), 탄산나트륨 및 아세트산 팔라듐(II)으로 처리하는 것을 포함한다.

[0101] 개요 12



[0102]   
 [0103] 화합물 (XVI)는 당해 기술분야에서 공지되어 있고 상용적으로 획득가능하다.   
 [0104] 본 발명의 화합물들은 KLK-5 경로에 의해 매개되는 질환들 또는 상태들을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0105] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 질환 또는 상태에 관하여 "치료하다(treat)", "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)"는: (1) 질환 또는 상태 또는 질환 또는 상태의 하나 이상의 생물학적 징후들을 개선하고, (2) (a) 질환 또는 상태를 야기하거나 질환 또는 상태의 원인이 되는 생물학적 폭포(biological cascade)의 하나 이상의 지점들 또는 (b) 질환 또는 상태의 하나 이상의 생물학적 징후들에 간섭하고, (3) 질환 또는 상태와

연관되는 하나 이상의 증후군들 또는 영향들을 완화하고, (4) 질환 또는 상태 또는 질환 또는 상태의 하나 이상의 생물학적 징후들의 진행을 늦추고, 그리고/또는 (5) 질환 또는 상태 또는 질환 또는 상태의 생물학적 징후들의 증증도의 우도(likelihood)를 약화시키는 것을 의미한다.

- [0106] 본 발명의 화합물들은 일반적으로 적절한 경로로 환자에 투여되기 이전에 약제학적 조성물들로 제형화될 수 있으나, 필수적인 것은 아니다. 따라서, 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로-수용가능한 부형제들을 포함하는 약제학적 조성물들을 제공한다.
- [0107] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로-수용가능한 부형제(pharmaceutically-acceptable excipient)"는 본 발명의 화합물 또는 화합물들 이외의 약제학적 조성물 또는 투여 형태(dosage form) 내에 존재하는 임의의 약제학적으로 수용가능한 물질을 의미한다. 전형적으로, 이러한 물질은 약제학적 조성물에 형태, 농도 및 성능을 부여한다.
- [0108] 본 발명의 약제학적 조성물들은 전형적으로 본 발명의 하나의 화합물을 포함한다 그러나, 특정한 구현예들에서, 본 발명의 약제학적 조성물들은 본 발명의 하나보다 많은 화합물을 포함한다. 게다가, 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가의 약제학적으로 활성인 화합물들을 포함할 수 있다.
- [0109] 본 발명의 이러한 약제학적 조성물들은 벌크 형태(bulk form)로 제조되고 포장될 수 있고 여기에서 본 발명의 안전하고 유효한 양으로 분배되고 예를 들어 분말 또는 시럽으로 환자에게 제공될 수 있다. 대안으로, 본 발명의 약제학적 조성물들은 투여 형태들로 제조되고 포장될 수 있고 여기에서 각 물리적으로 분리된 투여 형태는 본 발명의 안전하고 유효한 양의 화합물을 포함한다. 따라서, 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 약제학적 조성물들을 포함하는 투여 형태들을 제공한다. 각 분리된 투여 형태는 전형적으로 0.1 mg 내지 3000 mg의 본 발명의 화합물을 포함한다.
- [0110] 본 발명의 조성물들은 전형적으로 원하는 투여의 경로로 환자에게 투여하기에 적합한 투여 형태들로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 투여 형태들은 (1) 정제, 캡슐, 캐플릿(caplets: 캡슐 형태의 코팅제), 알약(pills), 로젠지(lozenges: 입에서 녹여 먹는 고형 약물), 분말, 시럽, 엘릭서(elixirs), 현탁액, 용액, 에멀전, 사체(sachets: 봉지에 들어있는 가루 등의 약물) 및 카세(cachets: 일정한 투여량의 약물을 넣은 캡슐)와 같은 경구 투여; (2) 멸균 용액, 현탁액, 이식물(implants) 및 재구성용 분말과 같은 비경구 투여; (3) 경피 패치와 같은 경피 투여; (4) 좌약, 페서리 및 폼(foams)과 같은 직장 및 질 투여; (5) 건조 분말, 에어로졸, 현탁액 및 용액(스프레이 및 점적액(drops))과 같은 흡입 및 비강내 투여; (6) 크림, 연고, 로션, 용액, 페이스트, 스프레이, 폼 및 겔과 같은 국소 투여; (7) 로젠지, 패치, 스프레이, 점적액, 씹어먹는껌(chewing gums) 및 정제와 같은 구강 및 설하(sublingual) 투여에 적합한 것들을 포함한다.
- [0111] 적절한 약제학적으로-수용가능한 부형제들은 선택된 특정한 투여 형태에 따라 달라질 수 있다. 게다가, 적절한 약제학적으로-수용가능한 부형제들은 부형제들이 조성물 중에서 제공할 수 있는 특정한 기능을 위하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정한 약제학적으로-수용가능한 부형제들은 균일한 투여 형태들의 제조를 용이하게 하는 부형제들의 능력을 위하여 선택될 수 있다. 특정한 약제학적으로-수용가능한 부형제들은 안정한 투여 형태들의 제조를 용이하게 하는 부형제들의 능력을 위하여 선택될 수 있다. 특정한 약제학적으로-수용가능한 부형제들은 일단 환자에게 투여되어 하나의 기관 또는 신체의 부분으로부터 다른 기관 또는 신체의 부분으로 본 발명의 화합물 또는 화합물들의 운반 또는 수송을 용이하게 하는 부형제들의 능력을 위하여 선택될 수 있다. 특정한 약제학적으로-수용가능한 부형제들은 환자 준수(patient compliance)를 향상시키는 부형제들의 능력을 위하여 선택될 수 있다. 특정한 약제학적으로-수용가능한 부형제들은 상태를 치료하는데 적절한 속도로 본 발명의 화합물의 방출을 용이하게 하는 부형제들의 능력을 위하여 선택될 수 있다.
- [0112] 적절한 약제학적으로-수용가능한 부형제들은 하기 형태들의 부형제들을 포함한다: 희석제, 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 과립화제, 코팅제, 적심제(wetting agents), 용매, 공-용매, 현탁제, 에멀전화제, 감미제, 향미제(flavouring agents), 향가림제(flavour masking agents), 착색제, 고화방지제(anticaking agents), 습윤제(humectants), 킬레이트화제(chelating agents), 가소제, 점도향상제(viscosity increasing agents), 속도조절제(rate modifying agents), 항산화제, 방부제, 안정화제, 계면활성제 및 완충제. 통상의 기술자는 특정한 약제학적으로-수용가능한 부형제들이 하나보다 많은 기능을 제공할 수 있고 제형 내에 얼마나 많은 부형제가 존재하는 지 그리고 어떤 다른 성분들이 제형 내에 존재하는 지에 따라 대안의 기능들을 수행할 수 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다.
- [0113] 통상의 기술자는 본 발명의 화합물들과 함께 사용하기 위한 적절한 양의 적절한 약제학적으로-수용가능한 부형

제를 결정하는 것을 가능하게 하는 당해 기술분야의 지식 및 기술을 보유하고 있다. 게다가, 약제학적으로-수용 가능한 부형제들을 기술하고 적절한 약제학적으로-수용가능한 부형제들을 선택하는 데 유용할 수 있는, 통상의 기술자가 획득가능한 다수의 자료들이 존재하고 있다. 예들은 *Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)*, *The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)* 및 *The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)*을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물들은 당해 기술분야에서 통상의 기술자들에게 공지된 기술들 및 방법들을 사용하여 제조될 수 있다. 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법들의 일부가 *Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)*에 기술되어 있다.

- [0114] 하나의 구현예에서, 투여 형태는 크림, 연고, 로션, 용액, 페이스트, 스프레이, 폼 및 젤과 같은 국소 투여에 적합하다.
- [0115] 국소 투여에 적절한 제형들은 피부에의 투여에 적절한 도포제(liniments), 로션, 크림, 연고 및 페이스트와 같이 피부를 통하여 염증의 위치까지 투과에 적절한 액체 또는 반-액체 제제들을 포함한다.
- [0116] 본 발명에 따른 로션들은 피부에의 적용에 적절한 것들을 포함한다. 피부에의 적용을 위한 로션 또는 도포제들은 알코올 또는 아세톤과 같이 건조를 촉진하고 피부를 냉각시키기 위한 제재 및/또는 글리세롤과 같은 보습제(moisturizer) 또는 캐스터 오일이나 땅콩유와 같은 오일을 포함할 수 있다.
- [0117] 본 발명에 따른 크림, 연고 또는 페이스트는 외용(external application)을 위한 활성 성분의 반-고체 제형들이다. 이들은 미세하게 분할되거나 분말화된 형태의 활성 성분을, 단독으로 또는 용액 또는 수성이나 비-수성 유체 중의 현탁액 중에서, 적절한 기계의 도움으로, 유성(greasy) 또는 비-유성의 베이스(base)와 혼합하는 것에 의하여 만들어질 수 있다. 베이스는 프로필렌글리콜 또는 마크로젤(macrogel)과 같은 알코올과 함께, 경질 파라핀, 연질 파라핀 또는 액상 파라핀, 글리세롤, 밀랍, 금속비누와 같은 탄화수소들; 점액질(mucilage); 아몬드 오일, 옥수수 오일, 땅콩유, 피마자유 또는 올리브유와 같은 천연 유래의 오일; 양모지(wool fat) 또는 그의 유도체들 또는 스테아르산 또는 올레산과 같은 지방산을 포함할 수 있다. 제형은 소르비탄 에스테르 또는 그의 폴리옥시에틸렌 유도체와 같은 음이온성 계면활성제, 양이온 계면활성제 또는 비-이온성 계면활성제와 같은 임의의 적절한 표면활성제를 포함할 수 있다. 천연 검(natural gums), 셀룰로오스 유도체 또는 규질 실리카(siliceous silicas)와 같은 무기 물질들과 같은 현탁제들(suspending agents) 및 라놀린과 같은 다른 성분들이 또한 포함될 수 있다.
- [0118] 국소 투여를 위하여는, 본 발명의 화합물은 제형의 0.001중량% 내지 10중량%, 예를 들어 1중량% 내지 2중량%를 포함할 수 있다. 그러나 이는 10중량%까지 포함할 수 있으나 바람직하게는 5중량% 미만, 보다 바람직하게는 제형의 0.1중량% 내지 3중량%를 포함할 수 있다.
- [0119] 본 발명이 하기 추가의 양태들을 포함한다는 것은 인식될 수 있을 것이다. 상기 기술된 질환들 및 상태들은, 적절한 경우, 이들 추가의 양태들까지 확대된다. 게다가, 제1 양태에 관한 상기 정의된 구현예들은 이들 추가의 양태들까지 확대된다.
- [0120] i) KLK-5 경로에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 약물의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도. 하나의 구현예에서, 질환 또는 상태는: 니트레토 증후군, 주사, 아토피 피부염, 건선 및 가려움으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0121] ii) 본 발명의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 인간에서 KLK-5 수용기에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법. 하나의 구현예에서, 질환 또는 상태는: 니트레토 증후군, 주사, 아토피 피부염, 건선 및 가려움으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0122] iii) a) 본 발명의 화합물 및 b) 하나 이상의 약제학적으로 수용가능한 부형제들을 포함하는 약제학적 조성물.
- [0123] iv) a) 본 발명의 화합물 0.05 내지 3000 mg 및 b) 하나 이상의 약제학적으로 수용가능한 부형제들 0.1 내지 100 g을 포함하는 약제학적 조성물.
- [0124] v) KLK-5 경로에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 위한 약제학적 조성물. 하나의 구현예에서, 질환 또는 상태는: 니트레토 증후군, 주사, 아토피 피부염, 건선 및 가려움으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0125] vi) 치료법에서의 사용을 위한 본 발명의 화합물.
- [0126] vii) KLK-5 경로에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물. 하나의 구현예

에서, 질환 또는 상태는: 니트레토 증후군, 주사, 아토피 피부염, 건선 및 가려움으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

- [0127] 기반 화합물들(Supporting Compounds)
- [0128] 본 발명의 화합물들 및 중간체들은 a) *ACD/Name PRO 6.02 화학 명명 소프트웨어(Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canada)*; 또는 b) *MarvinSketch.NET.5.11.4(ChemAxon Kft. Zahony u. 7, Building HX 1031 Budapest, Hungary)*를 사용하여 명명되었다.
- [0129] 약어들
- [0130] ACN - 아세토니트릴
- [0131] CHAPS - 3-[(3-콜라미도프로필)-디메틸암모니오]1-프로판술포네이트((cholamidopropyl)dimethylammonio)-1-propanesulfonate))
- [0132] DMAP - *N,N*-디메틸피리딘-4-아민
- [0133] DMF - *N,N*-디메틸포름아미드
- [0134] DMSO - 디메틸술폭사이드
- [0135] DMAP - 4-디메틸아미노피리딘
- [0136] EDC - 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
- [0137] ES - 전기분무(electrospray)
- [0138] GCMS - 가스크로마토그래피-질량분석기
- [0139] HPLC - 고압 액체크로마토그래피
- [0140] IPA - 이소프로필알코올LCMS - 액체크로마토그래피-질량분석기
- [0141] MS - 질량분석기
- [0142] *rt* - 보류 시간
- [0143] SFC - 초임계 유체크로마토그래피
- [0144] TFA - 트리플루오로아세트산
- [0145] THF - 테트라하이드로퓨란
- [0146] UPLC - 초고성능 액체크로마토그래피
- [0147] LCMS 방법
- [0148] 방법 1:
- [0149] X-Select CSH C18 XP 컬럼(2.5  $\mu\text{m}$  30 x 4.6 mm 내경) 상에서 1.8 ml/분의 유속에서 40°C에서 하기 용리 경사 0 내지 3분: 5% 내지 100% B, 3 내지 4분 100% B를 사용하여 수 중의 0.1% 포름산(용매 A) 및 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산(용매 B)로 용리시켜 분석용 HPLC를 수행하였다. Waters ZQ 질량분석기(주사 200 내지 900 *uma*) 상에서 20 V 원뿔 전압(cone voltage)으로 전기분무 양이온화(positive ionisation) [ES+로 MH+ 분자성 이온들을 생성] 또는 전기분무 음이온화 [ES-로 (M-H)- 분자성 이온들을 생성] 모드들을 사용하여 질량분석 스펙트럼(MS: mass spectra)을 기록하였다.
- [0150] 방법 2:
- [0151] X-Select CSH C18 XP 컬럼(2.5  $\mu\text{m}$  30 x 4.6 mm 내경) 상에서 1.8 ml/분의 유속에서 40°C에서 하기 용리 경사 0 내지 6분: 5% 내지 100% B, 6 내지 7분 100% B를 사용하여 수 중의 0.1% 포름산(용매 A) 및 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산(용매 B)로 용리시켜 분석용 HPLC를 수행하였다. Waters ZQ 질량분석기(주사 200 내지 900 *uma*) 상에서 20 V 원뿔 전압으로 전기분무 양이온화 [ES+로 MH+ 분자성 이온들을 생성] 또는 전기분무 음이온화 [ES-로 (M-H)- 분자성 이온들을 생성] 모드들을 사용하여 질량분석 스펙트럼(MS)을 기록하였다.

방법	설명
A	컬럼: Acquity BEH C18(50 mm X 2.1 mm, 1.7 μm) 이동상: A: 수중의 0.05% 포름산; B: ACN 중의 0.05% 포름산 시간(분)/%B: 0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3 컬럼 온도: 35°C 유속: 0.6 mL/분
B	컬럼: Acquity BEH C18(50 mm X 2.1 mm, 1.7 μm) 이동상: A: 수중의 0.1% 포름산; B: ACN 중의 0.1% 포름산 시간(분)/%B: 0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3 컬럼 온도: 35°C 유속: 0.6 mL/분
D	컬럼: XBridge C18(50 mm X 4.6 mm, 2.5 μm) 이동상: A: 수중의 5mM 중탄산암모늄(pH-10), B: 100% ACN 경사: 시간(분)/% B: 0/5, 0.5/5, 1.5/15, 7/98, 9/98, 9.5/5, 10/5 컬럼 온도: 35°C, 유속: 1.3 mL/분
I	컬럼: Acquity BEH C18(50 mm X 2.1 mm, 1.7 μm) 이동상: A: 수중의 5mM 중탄산암모늄(pH-10); B: ACN 시간(분)/%B: 0/3, 0.4/3, 7.5/98, 9.5/98, 9.6/3, 10/3 컬럼 온도: 35°C, 유속: 0.6 mL/분
J	컬럼: Acquity BEH C18(50 mm X 2.1 mm, 1.7 μm) 이동상: A: 수중의 0.1% 포름산; B: ACN 중의 0.1% 포름산 시간(분)/%B: 0/3, 0.4/3, 4/98, 4.5/98, 5/3, 5.5/3 컬럼 온도: 35°C, 유속: 0.45 mL/분
K	컬럼: Acquity BEH C18(50 mm X 2.1 mm, 1.7 μm) 이동상: A: 수중의 0.1% 포름산; B: ACN 중의 0.1% 포름산 시간(분)/%B: 0/3, 0.4/3, 2.0/98, 3.4/98, 3.5/3, 4.0/3 컬럼 온도: 35°C, 유속: 0.6 mL/분
L	컬럼: Acquity BEH C18(50 mm X 2.1 mm, 1.7 μm) 이동상: A: 수중의 5mM 중탄산암모늄(pH-10); B: ACN 시간(분)/%B: 0/3, 0.4/3, 2.5/98, 3.4/98, 3.5/3, 4.0/3 컬럼 온도: 35°C, 유속: 0.6 mL/분
M	컬럼: Acquity BEH C18(100 mm X 2.1 mm, 1.7 μm) 이동상: A: 수중의 0.05% TFA; B: ACN 시간(분)/%B: 0/3, 0.4/3, 7.5/98, 9.5/98, 9.6/3, 10/3. 컬럼 온도: 35°C; 유속: 0.45 mL/분
N	컬럼: Acquity BEH C18(100 mm X 2.1 mm, 1.7 μm) 이동상: A: 수중의 0.05% TFA; B: ACN 시간(분)/%B: 0/3, 0.4/3, 3.5/98, 4.5/98, 5.0/3, 5.5/3. 컬럼 온도: 35°C; 유속: 0.45 mL/분
O	컬럼: Acquity BEH C18(50 mm X 2.1 mm, 1.7 μm) 이동상: A: 수중의 0.05% 포름산; B: ACN 중의 0.05% 포름산 경사 시간(분)/%A: 0/97, 0.4/97, 4.0/2, 4.5/2, 5/97, 5.5/97 컬럼 온도: 35°C, 유속: 0.45 mL/분

[0152]

[0153]

GCMS법

방법	설명
A	컬럼: ZB-5MS(30 mm X 0.32 mm, 1 μm) He = 2.0 mL/분; 주입 = 230°C; 프로그램: 100°C/1 분; 20 °C/분/310°C/5.5 분.

[0154]

[0155]

UPLC/HPLC법

방법	설명
C	컬럼: Acquity BEH C18(100 mm X 2.1 mm, 1.7 μm) 이동상: A 수중의 0.1% TFA, B: ACN 중의 0.1% TFA 시간(분)/%B: 0/3, 8.5/100, 9.0/100, 9.5/3, 10/3. 컬럼 온도: 50°C; 유속: 0.55 mL/분

[0156]

[0157] 키랄 HPLC/SFC법

방법	설명
A	컬럼: CHIRALPAK AD-H(250 mm X 4.6 mm, 5 μm) 용리액: A: CO <sub>2</sub> = 85%; B: 메탄올 = 15%; 백압: 100 bar; 온도: 24.5°C; 유속: 3 g/분
B	컬럼: CHIRALCEL OD-H(250 mm X 4.6 mm, 5 μm) 용리액: A: CO <sub>2</sub> = 75%; B: IPA 중의 30mM 메탄올성 암모니아 = 25%; 백압: 100 bar; 온도: 25°C; 유속: 3 g/분
C	컬럼: CHIRALCEL OD-H(250 mm X 4.6 mm, 5 μm) 용리액: A: CO <sub>2</sub> = 75%; B: 메탄올 중의 0.5% 디에틸아민 = 25%; 백압: 100 bar; 온도: 24.8°C; 유속: 3 g/분
D	컬럼: CHIRALCEL OD-H(250 mm X 4.6 mm, 5 μm) 용리액: A: CO <sub>2</sub> = 75%; B: IPA 중의 0.5% 이소프로필아민 = 25%; 백압: 100 bar; 온도: 25°C; 유속: 3 g/분

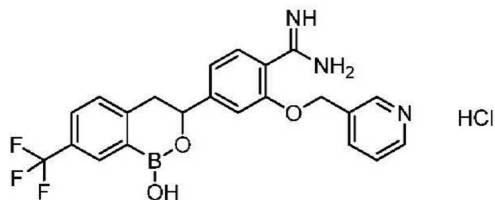
[0158]

[0159] 기반 화합물들 / 중간체들

[0160] 하기 절차들에서, 각 출발 물질 뒤에, 중간체에 대한 언급이 전형적으로 제공된다. 이는 단순히 숙련된 화학자들을 보조하기 위하여 제공된다. 출발 물질이 반드시 참조된 배치로부터 제조되어야 할 필요는 없다.

[0161] 화합물 1

[0162] 4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드 염산염



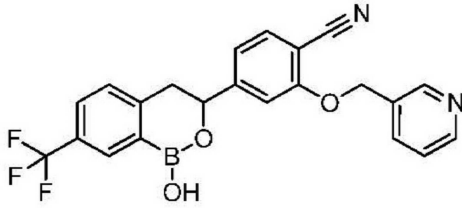
[0163]

[0164] 4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴(중간체 1, 150 mg, 0.354 mmol)을 밀봉된 시험관 내에서 에탄올(20 ml) 중에 용해시키고 -78°C까지 냉각시켰다. 이 용액을 통하여 염화수소(가스)를 천천히 10분 동안 폭기(bubbled)시켰다. 반응물이 주변 온도까지 올라가도록 하고 그 온도에서 밤새도록 방치시켰다. 그 결과의 용액을 30°C로 가열된 수욕(water bath)을 사용하여 감압 하에서 농축시켰다. 이미데이트(imidate)를 메탄올성 암모니아(7N, 과량) 중에 용해시키고 밤새도록 밀봉된 시험관 내에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔사를 물, 메탄올 및 에틸아세테이트로 취하여 부산물들을 제거하였다. 잔류 백색 분말을 염산(1 M) 중에 용해시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 40°C에서 그리고 감압 하에서 3시간 동안 건조시켜 표제 화합물(20 mg)을 수득하였다. 양성자 핵자기공명 분광분석(<sup>1</sup>H NMR)(D<sub>6</sub>-DMSO): δ H 9.26 (s, 2H), 9.12 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.41 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.18 (m, 1H). LCMS: 보류 시간 (retention time) 1.59분, MH<sup>+</sup> 442 (방법 1).

[0165] 중간체 1

[0166] 4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)

시)벤조니트릴



[0167]

[0168]

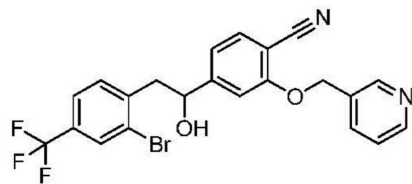
4-(2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-하이드록시에틸)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴(중간체 2, 200 mg, 0.419 mmol) 5,5,5',5'-테트라메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보리란)(284 mg, 1.257 mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(3.68 mg, 5.03 μmol)를 밀봉된 시험관 내에서 1,4-디옥산(15 ml) 중에서 혼합하였다. 이 현탁액을 탈기시키고 질소로 재-충진시켰다. 아세트산칼륨(82 mg, 0.838 mmol)을 첨가하고, 반응 용기를 밀봉하고 마이크로파 방사(microwave irradiation) 하에서 25분 동안 130°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 CELITE 상을 통하여 여과하고 여액을 진공 중에서 농축시켰다. 잔사를 직접적으로 40 g 실리카 컬럼 상에 적재하고 사이클로헥산 중의 0 내지 30%(에틸아세테이트/에탄올 3:1)로 용리시켰다. 적절한 분획들을 결합시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 아세토니트릴로 취하고 여과하여 백색 고체(150 mg)로서 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(D<sub>6</sub>-DMSO)은 하기를 포함한다: δH 9.15 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.7 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (dt, J = 7.8 Hz, J = 1.9 Hz x2, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.38 (m, 3H), 3.25 (m, 1H). LCMS: 보류 시간 2.46분, MH<sup>+</sup> 425 (방법 1).

[0169]

중간체 2

[0170]

4-(2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-하이드록시에틸)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴



[0171]

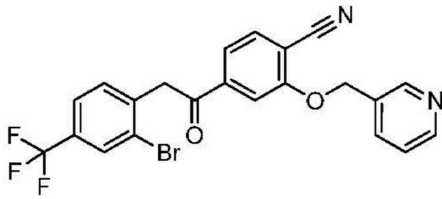
[0172]

에탄올 중의 4-(2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴(중간체 3, 480 mg, 1.010 mmol)의 용액에 수소화붕소 나트륨(38.2 mg, 1.01 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 20°C에서 교반시켰다. 실험을 염산(1 M)으로 퀀칭(quenched)시켰다. 혼합물을 5분 동안 주변 온도에서 교반시키고, 계속해서 pH가 8에 도달할 때까지 수산화나트륨 용액(1 M)을 첨가하였다. 그 결과의 용액을 에틸아세테이트로 추출하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켰다. 잔사를 40 g 실리카 컬럼 상에 적재하고 사이클로헥산 중의 0 내지 30%(에틸아세테이트/에탄올 3:1)의 경사로 용리시켰다. 적절한 분획들을 결합시키고 진공 중에서 농축시켜 크림색 고체(200 mg)로서 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(D<sub>6</sub>-DMSO): δH 8.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (dt, J = 7.9 Hz, J = 1.9 Hz x2, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.9 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.08 (m, 2H). LCMS: 보류 시간 2.55분, MH<sup>+</sup> 477 / 479 (방법 1).

[0173]

중간체 3

[0174] 4-(2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴

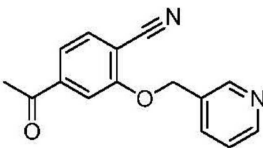


[0175]

[0176] 동등한 충전물(각각 450 mg의 4-아세틸-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴)의 2개의 밀봉된 시험관들 내에서 반응을 수행하였다. 건조 1,4-디옥산(8 ml) 중의 2-브로모-1-이오도-4-(트리플루오로메틸)벤젠(1391 mg, 3.57 mmol), 4-아세틸-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴(중간체 4, 900 mg, 3.57 mmol), 크산트포스(74.3 mg, 0.128 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(49.0 mg, 0.054 mmol) 및 소듐 3차-부톡사이드(1029 mg, 10.70 mmol)의 용액을 80°C에서 Biotage Initiator 마이크로파 합성기 내에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 에틸아세테이트에 용해시키고 물로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켰다. 잔사를 80 g 실리카 컬럼 상에 적재하고 사이클로헥산 중의 0 내지 20%(에틸아세테이트/에탄올 3:1)의 경사로 용리시켰다. 적절한 분획들을 결합시키고 진공 중에서 농축시켜 크림색 고체(510 mg)로서 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(D<sub>6</sub>-DMSO): δH 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.80 (s, 2H). LCMS: 보류 시간 2.71 분, MH<sup>+</sup> 475 / 477 (방법 1).

[0177] 중간체 4

[0178] 4-아세틸-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴

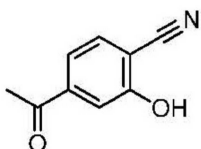


[0179]

[0180] 4-아세틸-2-하이드록시벤조니트릴(중간체 5, 1000 mg, 6.21 mmol)을 피리딘-3-일메탄올(745 mg, 6.83 mmol), 트리페닐포스파인(2441 mg, 9.31 mmol) 및 (E)-비스(2-메톡시에틸)디아젠-1,2-디카복실레이트(2180 mg, 9.31 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 3일 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 잔사를 에틸아세테이트에 용해시키고 수산화나트륨 용액(1 N) 및 물로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시키고 잔사를 80 g 실리카 컬럼 상에 적재하고 사이클로헥산 중의 0 내지 20%(에틸아세테이트/에탄올 3:1)의 경사로 용리시켰다. 적절한 분획들을 결합시키고 진공 중에서 농축시켜 백색 고체(900 mg)로서 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(D<sub>6</sub>-DMSO): δH 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.7 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.66 (s, 3H). LCMS: 보류 시간 1.48분, MH<sup>+</sup> 253 (방법 1).

[0181] 중간체 5

[0182] 4-아세틸-2-하이드록시벤조니트릴



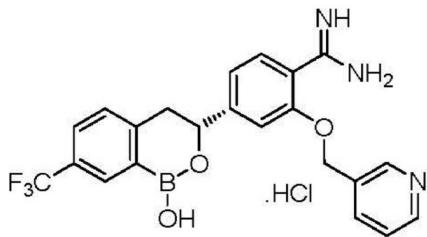
[0183]

[0184] 비활성 조건들 하에서, 페로시안화칼륨 삼수화물(1.179 g, 2.79 mmol) 및 탄산나트륨(1.971 g, 18.60 mmol)을 미세한 분말로 분쇄하고 진공 하에서 60°C에서 3시간 동안 건조시켰다. 1-(4-브로모-3-하이드록시페닐)에탄올(2

g, 9.30 mmol), 디메틸아세트아미드(20 ml, 9.30 mmol) 및 페로시안화칼륨/탄산나트륨 혼합물로 플라스크를 충전시키고 계속해서 탈기시키고 질소로 채웠다(2회). 팔라듐(II) 아세테이트(0.104 g, 0.465 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 140°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도까지 냉각시키고 에틸아세테이트(20 ml)로 희석시켰다. 그 결과의 슬러리를 여과하고 여액을 에틸아세테이트로 세척하였다. 염산(1 M)을 여액에 첨가하고 생성물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하였다. 용액을 활성탄으로 처리하고 실리카 베드(silica bed)를 통하여 여과하여 황색 용액을 수득하였다. 용매를 증발시키고 잔류 옅은 황색 고체(1.1 g)를 추가의 정제없이 다음 반응에서 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR(D<sub>6</sub>-DMSO): δH 11.48 (s, 1H), 7.79 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 2.58 (s, 3H). LCMS: 보류 시간 1.73분, MH<sup>+</sup> 160 (방법 1).

[0185] 화합물 2

[0186] (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드 염산염

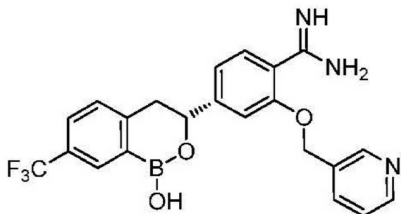


[0187]

[0188] 0°C에서 비활성 분위기 하에서 메탄올(42 ml) 중의 (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드(화합물 3, 21 g, 47.51 mmol)의 교반된 현탁액에 메탄올(42 ml) 중의 4N HCl을 첨가하였다(투명한 용액이 관찰됨). 30분 교반 후, 메탄올을 감압 하에서 증발시키고 잔사를 9일 동안 동결건조시켰다. 잔사를 아세토니트릴(200 ml) 중에서 24시간 동안 교반시키고 여과에 의하여 고체를 분리시켰다. 고체를 메탄올(50 ml) 중에 용해시키고 디에틸에테르(800 ml)를 천천히 첨가하였다. 고체를 여과에 의하여 분리시키고 48시간 동안 동결건조시켜 옅은 황백색 고체(off-white solid)로서 표제 화합물(20.3 g; 99.4% ee(enantiomeric excess; 거울상이성질체 과잉율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.25 (br s, 2 H; D<sub>2</sub>O 교환가능), 9.16 (br s, 2 H; D<sub>2</sub>O 교환가능), 8.93 (s, 1 H), 8.78 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.88 - 7.75 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.52 - 7.44 (m, 2 H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 5.45 - 5.34 (m, 3 H), 3.33 - 3.23 (m, 1 H), 3.21 - 3.11 (m, 1 H). LCMS(ESI): 보류 시간 2.45분, MH<sup>+</sup> 442; 99.3% (방법 N). UPLC: 보류 시간 3.56분, 98.90% (방법 C). 키랄 HPLC: 보류 시간 3.77분, 99.71% (방법 C). SOR = +80.42 (MeOH 중에서 c = 0.5).

[0189] 화합물 3

[0190] (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드



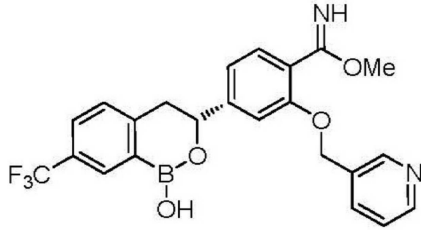
[0191]

[0192] 새롭게 제조된 메탄올 중의 암모니아 용액(용액 중에 대략 7 M; 1.5 l)을 0°C에서 조(crude) 메틸 (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드(중간체 6, 50 g)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 24시간 후 메탄올 중의 암모니아 용액(500 ml)을 첨가하고 실온에서 48시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과에 의해 분리시키고, 메탄올 중의 암모니아 용액(300 ml)으로 세척하고 진공 하에서 건조시켰다. 고체를 수(1 l) 중에 취하고 3시간 동안 교반시

켰다. 고체를 여과해내고 진공 하에서 건조시켜 옅은 황백색 고체로서 표제 화합물(21 g)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; VT-90°C): δ ppm 8.69 (s, 1 H), 8.54 - 8.53 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.47 - 7.34 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H) 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 5.30 (dd, J = 10.1, 3.7 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.19 - 3.29 (m, 1 H), 3.14 - 3.09 (m, 1 H). LCMS(ESI): 보유 시간 3.60분; MH<sup>+</sup> 442; 95.5% (방법 M). UPLC: 보유 시간 3.63분, 97.88% (방법 C).

[0193] 중간체 6

[0194] 메틸 (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조이미데이트

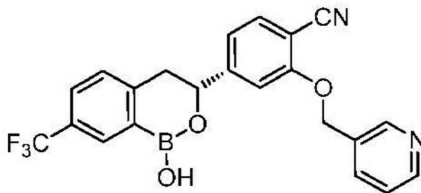


[0195]

[0196] 메탄올(1.6 l) 중의 (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴(중간체 7, 40 g, 94.33 mmol)의 교반된 용액을 건조 HCl 가스로 -10°C에서 완전한 포화가 관찰될 때까지 퍼지시켰다(건조 HCl 가스는 약 9시간 동안 퍼지시켰다). 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 감압 하에서(약 35°C 미만) 비활성 분위기 조건들 하에서 농축시켜 옅은 황색의 끈적거리는 고체로서 표제 화합물(50 g)을 수득하고, 다음 반응을 위하여 이를 직접적으로 취하였다. LCMS(ESI): 보유 시간 1.46분; MH<sup>+</sup> 457; 78.2 % (방법 K).

[0197] 중간체 7

[0198] (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴



[0199]

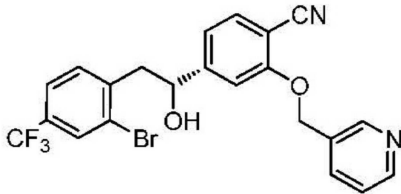
[0200] 1,4-디옥산(3.125 L, 25 vol) 중의 (R)-4-(2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-하이드록시에틸)-2-(피리딘-3-일메톡시) 벤조니트릴(중간체 8, 125 g, 0.262 mol) 및 비스(네오펜틸 글리콜라토)디보론(296 g, 1.31 mol)의 교반되고 탈기된 용액에 3차-부틸 디페닐포스파인(6.48 g, 26.2 mmol) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub>(8.82 g, 13.10 mmol)를 순차적으로 첨가하고 혼합물을 10분 동안 탈기시켰다. 마지막으로 아세트산칼륨(103 g, 1.048 mol)을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 75°C에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(2.5 l)의 도움으로 CELITE 패드를 통하여 여과하였다. 여액을 물(5 x 2 l), 염수(2 x 2 l)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 12시간 동안 보관하였다. 침전된 고체를 여과에 의하여 단리시키고 진공 하에서 건조시켜 옅은 황백색 고체로서 표제 화합물(96% 순도) 85 g을 수득하였다.

[0201] 팔라듐-소거제(Pd-scavenger) 처리: 65°C에서 에틸아세테이트(3 l) 중의 3% 메탄올 중의 (R)-4-(1-hydroxy-7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro-1H-benzo[c][1,2]oxaborinin-3-yl)-2-(pyridin-3-ylmethoxy)benzotrile (106 g)의 투명한 용액에 Siliamet®-DMT(10.6 g; 0.1 w/w)를 첨가하고 3시간 동안 동일한 온도에서 교반시켰다. 그 결과의 뜨겁고 불균질한 혼합물을 CELITE 패드를 통하여 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 그 결과의 잔사를 아세트니트릴(1 l) 중에서 밤새도록 교반시키고, 고체를 여과에 의하여 단리시키고 건조시켜 옅은 황백색 고체로서 표제 화합물(85 g)을 수득하였다.

[0202]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 9.12 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.59 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.92 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 7.79 - 7.77 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 2 H), 7.26 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 5.42 - 5.30 (m, 3 H), 3.28 - 3.22 (m, 1 H), 3.17 - 3.09 (m, 1 H). LCMS(ESI): 보류 시간 1.87분;  $\text{MH}^+$  425; 99.63% (방법 K). UPLC: 99.15% 보류 시간 4.48분 (방법 C). 키랄 HPLC: 99.99% 보류 시간 4.28분 (방법 B).

[0203] 중간체 8

[0204] (R)-4-(2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-하이드록시에틸)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴

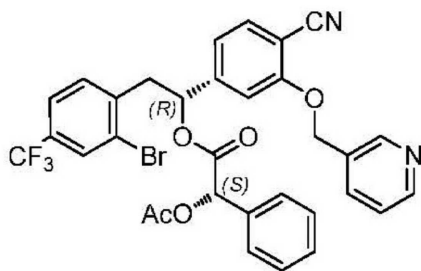


[0205]

[0206] 메탄올(2.3 l) 중의 (R)-2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-시아노-3-(피리딘-3-일메톡시)페닐)에틸 (S)-2-아세트옥시-2-페닐아세테이트(중간체 9, 230 g, 352.2 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(24.3 g, 176 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 35°C에서 30분 동안 교반시켰다. 반응 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔사를 에틸아세테이트(2.5 l)에 용해시키고, 물(2 l), 염수(2 l)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 노말-펜탄(500 ml)과 함께 1시간 동안 분쇄하고, 고체를 여과에 의해 분리시키고 진공 하에서 건조시켜 엷은 황색 고체로서 표제 화합물(155 g, 92% 수율; 99.35% ee)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 8.71 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.91 - 7.89 (m, 1 H), 7.74 - 7.65 (m, 2 H), 7.52 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 7.48 - 7.46 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.08 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 5.75 (br s, 1 H), 5.37 - 5.25 (m, 2 H), 4.93 (br s, 1 H), 3.12 - 3.06 (m, 2 H). LCMS(ESI): 보류 시간 2.27분;  $\text{MH}^+$  477; 98.62% (방법 B). 키랄 HPLC: 99.67%, 보류 시간 9.13분 (방법 A).

[0207] 중간체 9

[0208] (R)-2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-시아노-3-(피리딘-3-일메톡시)페닐)에틸 (S)-2-아세트옥시-2-페닐아세테이트



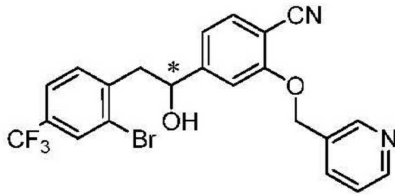
[0209]

[0210] 실온에서 THF (3 l) 중의 (R)-4-(2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-하이드록시에틸)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴(중간체 10, 300 g, 0.628 mol)의 교반된 용액에 (S)-(+)-*O*-아세틸-만델산(220 g, 1.132 mol), EDC.HCl(264 g, 1.382 mol) 및 DMAP(23 g, 188.6 mmol)를 첨가하고 4시간 동안 교반을 지속시켰다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(2 l)로 희석시키고, 물(2 x 2 l), 염수(2 l)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 석유 에테르 중의 45% 에틸아세테이트로 용리시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(실리카 100 내지 200 메쉬)로 정제하여 엷은 황색 고체로서 부분입체이성질 혼합물(340 g)을 수득하였다. HPLC: 61.8%의 원하는 부분입체이성질체(보류 시간 5.85분, 방법 C) 및 18.9%의 다른 부분입체이성질체(보류 시간 5.74분, 방법 C). 이소프로판올(10.2 L, 30 volumes) 중의 부분입체이성질 혼합물(340 g)을 68°C에서 가열하여 투명한 용액을 수득하였다. 계속해서 용액을 실온까지 냉각시키고, 원하는 생성물(이전 배치에서 수득된)로 파종(seeded)하고 18시간 동안 방치하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 분리시키고, 이소프로판올(3

x 300 ml), 노말-펜탄(3 x 300 ml)으로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 얇은 황색 고체로서 부분입체이성질적으로 순수한 표제 화합물(190 g)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 8.73 (s, 1 H), 8.61 - 8.60 (m, 1 H), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.84 - 7.76 (m, 2 H), 7.49 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1 H), 7.44 - 7.25 (m, 8 H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.05 - 6.03 (m, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 5.42 - 5.29 (m, 2 H), 3.27 - 3.25 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H). LCMS(ESI): 보류 시간 2.46분, MH<sup>+</sup> 653; 97% (방법 L). HPLC: 95.67% 보류 시간 5.87분 (방법 C).

[0211] 중간체 10

[0212] (*R*)-4-(2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-하이드록시에틸)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴

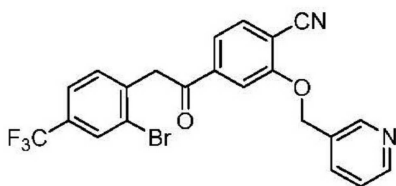


[0213]

[0214] DMF:이소-프로판올:H<sub>2</sub>O(3 L : 3 L : 300 ml) 혼합물 중의 4-(2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴(중간체 11, 300 g, 0.632 mol)의 교반된 용액에 포름산칼륨(266 g, 3.160 mol) 및 RuCl[(*R,R*)-Tsdpen]메시틸렌(7.08 g, 11.39 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 질소 분위기 하에서 교반시켰다. 이소-프로판올을 감압 하에서 제거하였다. 그 결과의 반응 혼합물을 얼음물에 부어넣었다. 그 결과의 검질 고체(gummy solid)를 여과에 의해 단리시키고, 냉수(6 x 1 ℓ)로 세척하고 건조시켰다. 수득된 자유흐름 고체(free solid)를 펜탄 중의 10% 디에틸에테르(3 X 400 ml)로 세척하고 건조시켜 황색 고체로서 표제 화합물(300 g, 99% 수율; 69.27% ee)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 8.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.58 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.91 - 7.89 (m, 1 H), 7.74 - 7.65 (m, 2 H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.48 - 7.46 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 5.75 (br s, 1 H), 5.37 - 5.25 (m, 2 H), 4.93 (br s, 1 H), 3.12 - 3.06 (m, 2 H). LCMS(ESI): 보류 시간 2.21분; MH<sup>+</sup> 477, 93.1% (방법 B). 키랄 HPLC: 보류 시간 16.4분; 84.54% (방법 A).

[0215] 중간체 11

[0216] 4-(2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴



[0217]

[0218] 1,4-디옥산(1.05 ℓ) 중의 4-아세틸-2-(피리딘-3-일메톡시) 벤조니트릴(중간체 12, 70 g, 278 mmol) 및 2-브로모-1-이오도-4-(트리플루오로메틸)벤젠(116.3 g, 333 mmol)의 교반된 용액에 탄산세슘(181 g, 556 mmol)을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 탈기시켰다. 여기에, 크산트포스(8.64 g, 16.7 mmol)를 첨가하고 혼합물을 10분 동안 탈기시켰다. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(7.63 g, 8.33 mmol)를 첨가하고 혼합물을 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 CELITE 패드를 통하여 여과하고 에틸아세테이트(200 ml)로 세척하였다. 여액을 물(200 ml)로 세척하고, 에틸아세테이트(2 X 1 ℓ)로 추출하였다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켰다. 수득된 조 생성물을 석유 에테르 중의 40% 에틸아세테이트로 용리시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(실리카 100 내지 200 메쉬)로 정제하여 황색 고체(55 g)를 수득하였다. 1,4-디옥산(5.25 ℓ) 중의 4-아세틸-2-(피리딘-3-일메톡시) 벤조니트릴(중간체 12, 350 g, 1.38 mol) 및 2-브로모-1-이오도-4-(트리플루오로메틸)벤젠(581.6 g, 1.66 mol)의 교반된 용액에 탄산세슘(905.2 g, 2.77 mol)을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 탈기시켰다. 여기에, 크산트포스(43.2 g, 83.3 mmol)를 첨가하고 혼합물을 10분 동안 탈기시켰다.

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38.1 g, 41.6 mmol) 를 첨가하고 혼합물을 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 CELITE 패드를 통하여 여과하고 에틸아세테이트(3 ℓ)로 세척하였다. 여액을 물(2 ℓ)로 희석시키고, 에틸아세테이트(2 X 4 ℓ)로 추출하였다. 결합된 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 수득된 조 생성물을 석유 에테르 중의 40% 에틸아세테이트로 용리시키는 실리카겔 컬럼(실리카 100 내지 200 메쉬)으로 정제하여 황색 고체(325 g)를 수득하였다. 고체들을 결합시키고 디에틸에테르(500 ml)로 세척하여 옅은 황색 고체로서 표제 화합물(370 g, 46% 결합 수율)을 수득하였다.

[0219]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.71 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 8.63 (dd,  $J = 4.7, 1.2$  Hz, 1 H), 7.92 - 7.83 (m, 2 H), 7.78 - 7.75 (m, 1 H), 7.73 - 7.69 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.58 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.40 - 7.34 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H); LCMS(ESI): 보유 시간 2.25분,  $\text{MH}^+$  475, 99.1% (방법 K).

[0220] 중간체 12

[0221] 4-아세틸-2-(피리딘-3-일메톡시) 벤조니트릴



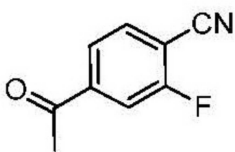
[0222]

[0223] 0℃에서 DMF(3 ℓ) 중의 수소화나트륨(광유 중 60%; 215 g, 5.36 mol)의 교반된 현탁액에 피리딘-3-일메탄올(627 ml, 6.44 mol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 그 결과의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 이 혼합물에, DMF(500 ml) 중의 4-아세틸-2-플루오로벤조니트릴(중간체 13, 350 g, 2.15 mol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 계속해서 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 냉각시킨 물(7 ℓ)을 첨가하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 단리시키고, 디에틸에테르(2.5 ℓ)로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 밝은 갈색 고체로서 표제 화합물(450 g)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 반응을 위하여 직접 취하였다.

[0224]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.71 (s, 1 H), 8.63 - 8.62 (m, 1 H), 7.89 - 7.87 (m, 1 H), 7.72 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.61 - 7.59 (m, 1 H), 7.38 - 7.36 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 2.63 (s, 3 H). LCMS(ESI): 보유 시간 1.78분,  $\text{MH}^+$  253, 76% (방법 J).

[0225] 중간체 13

[0226] 4-아세틸-2-플루오로벤조니트릴



[0227]

[0228] 고압멸균기 내에서 DMF(3.6 ℓ) 중의 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)에탄-1-온(450 g, 2.07 mol)의 교반된 용액에 시안화아연(607.5 g, 5.18 mol)을 그리고 계속해서 테트라메틸에틸렌디아민(TMEDA, 342 ml, 2.07 mol)을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 탈기시켰다. 여기에,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (56.7 g, 62.1 mmol) 및 크산트포스(36 g, 62.1 mmol)를 첨가하고 10분 동안 아르곤으로 다시 탈기시켰다. 반응 혼합물을 120℃까지 가열시키고 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 CELITE 패드를 통하여 여과하였다. 여액을 물(6 ℓ)로 희석시키고 에틸아세테이트(2 x 5 ℓ)로 추출하였다. 결합된 유기층들을 염수(2 ℓ)로 세척하고 감압 하에서 농축시켜 갈색 검(gum)으로서 조 생성물을 수득하였다. 고압멸균기 내에서 DMF(3.44 ℓ) 중의 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)에탄-1-온(430 g, 1.98 mol)의 교반된 용액에 시안화아연(580.6 g, 4.95 mol) 및 테트라메틸에틸렌디아민(TMEDA, 327 ml, 1.98 mol)을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 탈기시켰다. 여기에,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54.2 g, 59.4 mmol) 및 크산트포스(34.4 g, 59.4 mmol)를 첨가하고 혼합물을 아르곤으로 다시 탈기시켰다. 반응 혼합물을 120℃까지 가열시키고 4

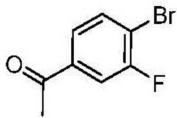
시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 CELITE 패드를 통하여 여과하였다. 여액을 냉각된 물(5 ℓ)로 희석시키고 에틸아세테이트(2 x 3 ℓ)로 추출하였다. 결합된 유기층들을 염수(1.5 ℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다.

[0229] 배치들 둘 다로부터의 조 물질들을 결합하고 석유 에테르 중의 40% 에틸아세테이트의 경사(25 내지 50% 에틸아세테이트)로 용리시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(실리카 100 내지 200 메쉬)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물(630 g, 94%)을 수득하였다.

[0230] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.84 - 7.80 (m, 1 H), 7.79 - 7.73 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H). GCMS: 보류 시간 7.33분, M<sup>+</sup> 163, 92 % (방법 A).

[0231] 중간체 14

[0232] 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)에탄-1-온



[0233]

[0234] 0°C에서 THF(11.7 ℓ) 중의 4-브로모-3-플루오로-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드(중간체 15, 1.17 kg, 4.46 mol)의 교반된 용액에 MeMgCl(THF 중의 3M 용액; 2.53 L, 7.59 mol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 포화 염화암모늄 용액(200 ml)을 적가하여 반응 혼합물을 킨칭시켰다. 그 결과의 용액을 물(6 ℓ)로 희석시키고 에틸아세테이트(2 x 5 ℓ)로 추출하였다. 결합된 유기층들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 석유 에테르 중의 8% 에틸아세테이트로 용리시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(실리카 100 내지 200 메쉬)로 정제하여 엷은 황색 고체로서 표제 화합물(890 g, 91.8%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.72 - 7.65 (m, 2 H), 7.63 - 7.59 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H). GCMS: 보류 시간 7.38분, M<sup>+</sup> 216, 96 % (방법 A).

[0235] 중간체 15

[0236] 4-브로모-3-플루오로-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드

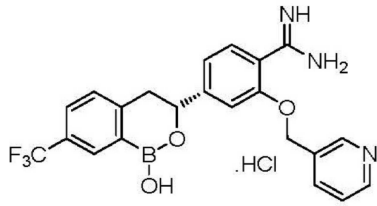


[0237]

[0238] 0°C에서 디클로로메탄(5 ℓ) 중의 4-브로모-3-플루오로벤조산(1.0 kg, 4.566 mol)의 교반된 용액에 염화옥살릴(587.2 ml, 6.849 mol)을 첨가하고, 후속하여 0°C에서 건조 DMF(20 ml, 0.02 vol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 용매를 감압 및 아르곤 분위기 하에서 증발시켜 황색 액체(1.08 kg)를 수득하고, 이를 다음 반응을 위하여 직접적으로 취하였다. 0°C에서 디클로로메탄(10 ℓ) 중의 N,O-디메틸하이드록살아민 염산염(0.532 kg, 5.46 mol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(2.53 ℓ, 18.19 mol)을 첨가하고 반응 혼합물을 15분 동안 교반시켰다. 이 혼합물에, 디클로로메탄(1 ℓ) 중의 상기 제조된 액체(1.08 kg)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(4 ℓ)로 희석시키고 디클로로메탄(2 x 4 ℓ)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물들을 1 N 염산(5 ℓ)으로 계속해서 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(5 ℓ)으로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 밝은 갈색 액체로서 표제 화합물(1.17 kg, 98%)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.61 - 7.59 (m, 1 H), 7.51 - 7.49 (m, 1 H), 7.42 - 7.40 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H); LCMS(ESI): 보류 시간 3.29분, MH<sup>+</sup> 262, 93.3% (방법 I).

[0239] 화합물 2 (대안의 제법)

[0240] (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드 염산염

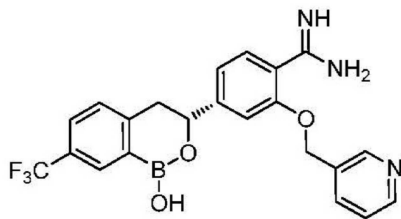


[0241]

[0242] 0℃에서 메탄올(5 ml) 중의 (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드(화합물 3, 1.7 g, 3.85 mmol)의 교반된 용액에 메탄올(4 ml) 중의 3N HCl을 첨가하고 20분 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 25℃에서 증발시켰다. 잔사를 밀리큐 초순수(milliQ ultrapure water)(5 ml) 중에 용해시키고 동결건조에 의해 건조시켰다. 잔류 포름산으로 인하여 염 형성을 반복하여 옅은 황백색 고체(1.745 g, 100%)로서 표제 화합물을 수득하였다. LCMS(ESI): 보류 시간 1.99분, MH+ 442; 99.5% (방법 A). 키랄 HPLC: 보류 시간 3.67분, e.e. 99.85% (방법 C).

[0243] 화합물 3 (대안의 제법)

[0244] (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미드아미드

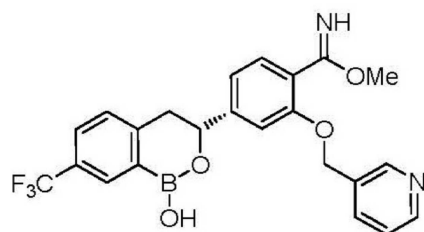


[0245]

[0246] 0℃에서 (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴(중간체 6, 2.6 g, 5.70 mmol)에 메탄올성 암모니아(150 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 25℃에서 질소 분위기 하에서 농축시켰다. 잔사를 조제용 HPLC(컬럼: Atlantis T3 C18(250 x 19 mm, 5 μm, 용리액: 수 중의 0.1% 포름산(A)/아세트니트릴(B), 경사: 0/10, 10/45, 12.2/45, 13/100, 16/100, 16.5/10, 20/10, 유속: 18 ml/분)으로 정제하여 백색 고체(1.7 g, 63%)로서 표제 화합물을 수득하였다. LCMS(ESI): 보류 시간 1.99분; MH+ 442; 99.1 % (방법 O).

[0247] 중간체 6 (대안의 제법)

[0248] 메틸 (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤즈이미데이트

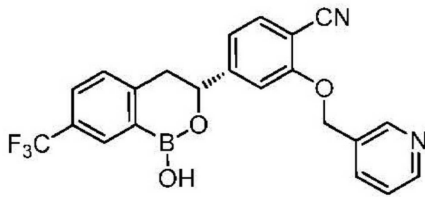


[0249]

[0250] -10℃에서 메탄올(1.6 l) 중의 (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴(중간체 7, 2.5 g, 5.89 mmol)의 교반된 용액을 HCl 가스로 포화시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 감압 및 아르곤 분위기 하에서 25℃에서 농축시켜 옅은 황색의 끈끈한 고체로서 조 표제 화합물(2.7 g)을 수득하였으며, 이를 다음 반응을 위하여 직접적으로 취하였다. LCMS(ESI): 보류 시간 2.06분; MH+ 457; 78 % (방법 O).

[0251] 중간체 7 (대안의 제법)

[0252] (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴



[0253]

[0254] 1,4-디옥산(150 ml) 중의 4-(2-(2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-하이드록시에틸)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴(중간체 2, 5 g, 10.47 mmol)의 교반된 용액에 3차-부틸 디페닐포스파인(253 mg, 1.04 mmol)을 첨가하고 혼합물을 탈기시켰다. Pd(OAc)<sub>2</sub>(352 mg, 0.52 mmol)를 첨가하고 혼합물을 탈기시켰다. 비스(네오펜틸 글리콜라토)디보론(11.78 g, 52.38 mmol)을 첨가하고 혼합물을 탈기시켰다. 마지막으로 아세트산칼륨(4.11 g, 41.9 mmol)을 첨가하고 혼합물을 탈기시켰다. 반응 혼합물을 75°C에서 밀봉된 시험관 내에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 CELITE 패드를 통하여 여과하고, 활성탄으로 처리하고 CELITE를 통하여 여과하였다. 여액을 물(5 x 2 l), 염수(2 x 50 ml)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켜 엷은 황백색 고체로서 라세미 화합물(5.2 g)을 수득하였다.

[0255] 이 물질을 추가의 8.0 g의 유사하게 제조된 조 라세미 화합물과 결합시켰다. 결합된 샘플을 에테르로 세척하고, 여과에 의하여 단리시키고 건조시켰다(6.13 g).

[0256] 2가지 거울상 이성질체들을 키랄 SFC(컬럼: CHIRALCEL OD-H 280 x 4.6 mm, 5 μm, 용매 CO<sub>2</sub> 75%, 30 mm 메탄올성 암모니아 25%, 유속: 3.0 g/분, 백압: 100 bar, 온도: 30°C, 자외선 검출 210 nm)로 분리시켰다. 샘플들을 진공 하에서 20°C에서 증류에 의해 단리시켰다.

[0257] 피크 1: (R)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴, 엷은 황백색 고체(2.5 g), LCMS 보류 시간 2.74분; MH<sup>+</sup> 425; 78% (방법 O); 키랄 HPLC 보류 시간 4.27분, 99.9% e.e (방법 D). 피크 2: (S)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴 엷은 황백색 고체(2.5 g), LCMS 보류 시간 2.73분; MH<sup>+</sup> 425; 78% (방법 O); 키랄 HPLC 보류 시간 6.19분, 98.9% e.e (방법 D).

[0258] 일반 반응 개요 1 내지 12들을 사용하여 화합물 4 내지 8들(표 참조)을 제조하였다. 화합물 4 내지 8들은 또한 화합물 1 내지 3들의 제조를 위하여 기술된 절차들(또는 이들과 유사한 절차들)을 사용하여 대응하는 출발 물질 들로부터 제조될 수 있다.

[0259] 예를 들어, 화합물 4는 화합물 3(대안의 제법)과 유사한 방법으로 (S)-4-(1-하이드록시-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2]옥사보리닌-3-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴로부터 제조될 수 있다(중간체 7(대안의 제법)의 제조를 참조).

[0260] 예를 들어, 화합물 5는 중간체 3의 제조에서 4-아세틸-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴을 4-아세틸-2-(3-클로로벤즈옥시)벤조니트릴로 대체하는 것에 의하여 화합물 1에 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

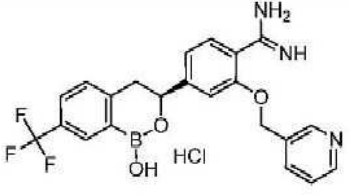
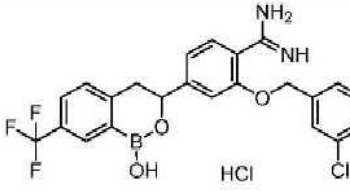

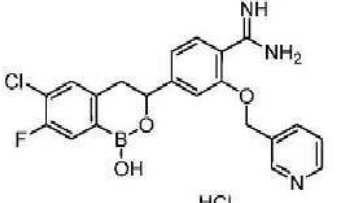
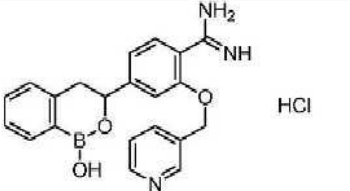
[0261] 예를 들어, 화합물 6은 중간체 3의 제조에서 4-아세틸-2-(피리딘-3-일메톡시)벤조니트릴을 4-아세틸벤조니트릴로 대체하는 것에 의하여 화합물 1에 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

[0262] 예를 들어, 화합물 7은 중간체 3의 제조에서 2-브로모-1-이오도-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 2-브로모-5-클로로-4-플루오로-1-이오도벤젠으로 대체하는 것에 의하여 화합물 1에 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

[0263] 예를 들어, 화합물 8은 중간체 3의 제조에서 2-브로모-1-이오도-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 2-브로모-1-이오도벤젠으로 대체하는 것에 의하여 화합물 1에 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

[0264] 반응 조건들에서의 임의의 필요한 변형들, 반응 시간 및 시안(work-up procedure)은 통상의 기술자에게는 친숙 할 것이다. 표시된 경우를 제외하고는, 표 5 중의 화합물들은 거울상이성질체들의 라세미 혼합물들로서 단리되었다.

[0265] [표]

화합물 번호	구조	질량 / 질량이온	보류 시간 (분)	LCMS 법
4	 <p>S 거울상 이성질체</p>	442 / MH <sup>+</sup>	1.62	A
5		475 / MH <sup>+</sup>	3.02	2
6		335 / MH <sup>+</sup>	1.71	1
7		425 / MH <sup>+</sup>	4.10	D
8		374 / MH <sup>+</sup>	1.22	1

[0266]

[0267] 생물학적 분석

[0268] KLK5 단백질의 제조

[0269] BAC-TO-BAC 시스템(INVITROGEN)(pFastBac\_hKLK5\_6His-Q-FLAG)을 사용하여 1.0의 감염 비율로 5 L의 열대거세 미나방 슈퍼 9(*Spodoptera frugiperda* Super 9) 곤충 세포들 중에서 발견된 재조합 바큇로바이러스(recombinant baculovirus)로부터 재조합 KLK5 단백질을 생성시켰다. 단백질을 HYCLONE SFX 성장 배지(GE HEALTHCARE) 내에 분비시키고 그로부터 5 ml HISTRAP EXCEL 컬럼(GE HEALTHCARE) 상에서 이를 추출하였다. 컬럼을 500 mM NaCl, 20 mM Tris pH 7.4 완충제로 세척하고 단백질을 250 mM NaCl, 20 mM Tris pH 7.4 중의 500 mM 이미다졸을 사용하여 용리시켰다. 용리액을 5 ml ANTI-FLAG M2 Affinity Gel 컬럼(SIGMA) 상에 포집시켰다. 결합된 단백질을 50 mM NaCl, 20 mM Tris-HCl pH 7.4 완충제 중의 0.2 mg/ml FLAG 펩티드(SIGMA)로 경쟁배제(competing off) 시키는 것에 의하여 KLK5를 용리시켰다. 수집된 분획들(pooled fractions)에 1 M CaCl<sub>2</sub>를 최종 농도 2 mM까지 첨가하고 이들을 표적 단백질의 μg 당 0.1 U의 엔테로키나아제(NOVAGEN)로 처리하였다. 단백질을 실온에서 약 48시간 동안 배양시켰다. 계속해서 개열된 단백질을 20 mM MOPS, pH 6.8 완충제 중의 1 ml

Heparin HP HITRAP 컬럼(GE HEALTHCARE) 상에서 추가로 정제하고, 20 mM MOPS, pH 6.8 완충제 중의 100 mM NaCl로 세척하고 이 완충제 중의 700 mM NaCl로 용리시켰다. KLK5를 포함하는 분획들을 수집하고 AMICON 농축기를 사용하여 10000 Da의 분자량 컷오프(cut off)로 농축시켰다. 동결보호(cryoprotection)를 위하여, 글리세롤을 50%의 최종 농도까지 첨가하였다. 모든 정제들은 GE HEALTHCARE의 반-자동화 ÄKTA 시스템을 사용하여 실행되었다.

[0270] 속성 FLINT KLK5 분석(Kinetic FLINT KLK5 assay)

[0271] DMSO 중의 각 기반 화합물의 11점, 3-배량의 일련의 희석물들을 제조하고 이들 용액들 50 nℓ를 ECHO 555 비-전자식 분배기(acoustic dispenser)(LABCYTE, Sunnyvale, CA)를 사용하여 블랙 LV 384-웰 플레이트(GREINER BIO-ONE, Stonehouse, UK) 내로 분배하였다. 이는 5 μℓ 최종 분석 용적 중의 10 μM 내지 0.5 nM의 최종 분석 농도 범위를 제공하였다. 50 nℓ DMSO를 각각 고농도 대조 및 저농도 대조들을 위하여 컬럼 6 및 컬럼 18들에 분배하였다. 분석 플레이트들을 밀봉하고 필요로 할때까지 4℃에서 저장하였다.

[0272] 인간 칼리크레인 5 재조합 효소(KLK5)의 분석을 위한 조건들은 5 μℓ의 총 반응 용적 중의 100 mM 인산나트륨, pH 8, 1 mM CHAPS, 7.5 nM KLK5 효소(제조를 위하여는 상기 참조), 9 μM 펩티드 기질((Tos-Gly-Pro-Arg)<sub>2</sub>[R110].2TFA) 이었다.

[0273] 먼저 2.5 μℓ의 효소 용액(인산나트륨, pH 8, 1 mM CHAPS 중의 15 nM KLK5)을 분석 플레이트의 모든 웰들(컬럼 18은 제외)에, 계속해서 2.5 μℓ의 완충제를 컬럼 18에(저농도 대조들을 위하여) 분배하여 분석을 수행하였다. 2.5 μℓ의 기질 용액(인산나트륨, pH 8, 1 mM CHAPS 중의 18 μM (Tos-Gly-Pro-Arg)<sub>2</sub>[R110].2TFA(Cambridge Research Biochemicals))을 모든 웰들에 첨가하는 것에 의하여 반응을 개시시켰다. 플레이트들을 즉각적으로 1000 rpm에 도달하도록 원심분리시킨 후 판독기로 이송시켰다. 모든 첨가들은 MULTIDROP COMBI 분배기(THERMO FISHER SCIENTIFIC)를 사용하여 이루어졌다. 분석 플레이트들을 PERKIN ELMER VIEWLUX로 이송시켰다. 플레이트들을 485 nm에서 여기시키고 KLK5에 의한 기질의 개열에 따라 Rhodamine110 형광 방출의 비율들(rates)이 535 nm에서 측정되었다. 30초의 판독 간격으로 5분에 걸쳐 10회의 측정이 이루어졌다.

[0274] 데이터 분석

[0275] 데이터 분석은 ACTIVITYBASE(ID BUSINESS SOLUTIONS LTD, Surrey, UK)에서 수행되었다.

[0276] 미가공 데이터(raw data)로부터, 효소 반응 비율들이 상대 형광 단위들(RFU: relative fluorescence units)로서 산출되었다. 수집된 10개의 판독들을 사용하여, 웰 마다, 데이터를 통하는 직선을 피팅시켰다. 반응 진행 곡선들의 경사로부터 초기 비율들이 산출되었다. 비율 데이터를 컬럼 6에서의 고농도 대조들(0% 억제) 내지 컬럼 18에서의 저농도 대조들(100% 억제) 간에서 % 억제율로 정규화시켰다. 투여 반응 곡선들을 IDBS Primary module fit를 사용하여 피팅하였다.

[0277] 데이터를 4-변수 피트 로지스틱(four-parameter fit logistic)로 피팅하였다:

$$y = \frac{A - D}{(1 + (x/C)^B)} + D$$

[0278] 여기에서  $x$  는 억제 농도이고,  $y$  는 억제율(%)이고,  $A$  는 최소 반응이고,  $D$  는 최대 반응이고,  $C$  는 곡선에 대한 IC<sub>50</sub>이고  $B$  는 Hill 경사(Hill slope)이다.  $-\log(\text{IC}_{50})$ 이 pIC<sub>50</sub>을 제공한다.

[0280] 상기 분석에서 모든 기반 화합물들이 시험되었다. 각 화합물을 한번 이상 시험하였다. 각 화합물에 대한 평균 pIC<sub>50</sub>은 다음과 같다:

[0281] 화합물 1은 8.5의 pIC<sub>50</sub>을 제공하였다.

[0282] 화합물 2는 8.4의 pIC<sub>50</sub>을 제공하였다.

[0283] 화합물 3은 7.4의 pIC<sub>50</sub>을 제공하였다.

[0284] 화합물 4는 8.4의 pIC<sub>50</sub>을 제공하였다.

- [0285] 화합물 5는 8.1의 pIC50을 제공하였다.
- [0286] 화합물 6은 8.0의 pIC50을 제공하였다.
- [0287] 화합물 7은 8.1의 pIC50을 제공하였다.
- [0288] 화합물 8은 8.2의 pIC50을 제공하였다.