



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월12일
(11) 등록번호 10-2729666
(24) 등록일자 2024년11월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7005398
- (22) 출원일자(국제) 2016년07월28일
심사청구일자 2021년07월27일
- (85) 번역문제출일자 2018년02월23일
- (65) 공개번호 10-2018-0033267
- (43) 공개일자 2018년04월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/044363
- (87) 국제공개번호 WO 2017/019821
국제공개일자 2017년02월02일
- (30) 우선권주장
62/198,188 2015년07월29일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020150038372 A*
W02011100401 A1
W02013022814 A1
W02009114677 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
주, 예행
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
덜저, 앤드류 케이.
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드 311 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

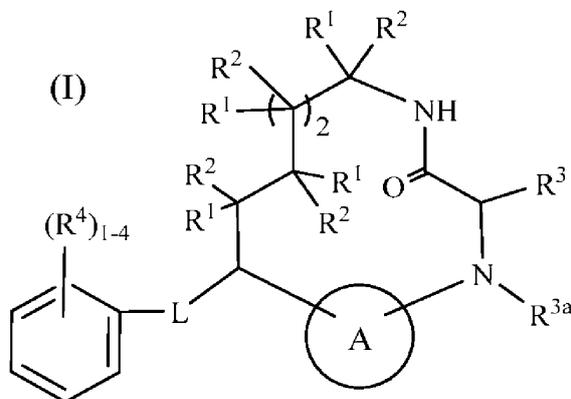
전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 비-방향족 P2' 기를 갖는 인자 XIa 신규 마크로사이클

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공하며, 모든 변수는 본원에 정의된 바와 같다. 이들 화합물은 선택적 인자 XIa 억제제 또는 FXIa 및 혈장 칼리크레인의 이중 억제제이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 그를 사용하여 혈전색전성 및/또는 염증성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61P 9/00 (2018.01)

A61P 9/10 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

(72) 발명자

유잉, 윌리엄 알.

미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스퀘어 컴퍼니 내

오르와트, 마이클 제이.

미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스퀘어 컴퍼니 내

핀토, 도널드 제이.피.

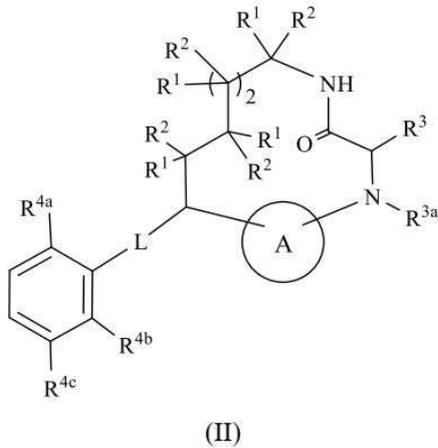
미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴-록키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스퀘어 컴퍼니 내

명세서

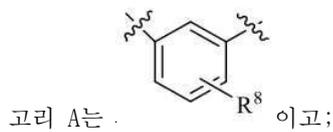
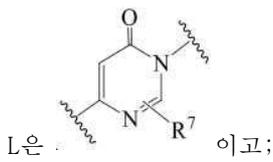
청구범위

청구항 1

화학식 (II)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



여기서:

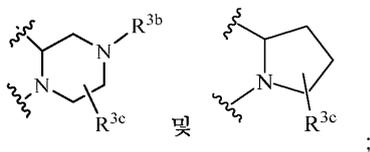


R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, C_{1-4} 알킬, 및 OH로부터 선택되고;

R^3 은 독립적으로 $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)OR^b$ 및 $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)R^b$ 로부터 선택되고;

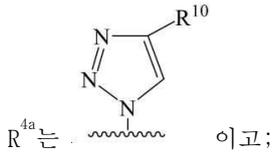
R^{3a} 는 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되거나; 또는

R^{3a} 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 및 질소와 함께 하기로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고:



R^{3b} 는 독립적으로 H, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^aR^a$, 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR^dR^d)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR^dR^d)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^{3c} 는 독립적으로 H, =O, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;



R^{4b} 는 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

R^{4c} 는 독립적으로 H, F, Cl, 메틸, 에틸, 이소프로필 및 OCH_3 으로부터 선택되고;

R^5 는 각 경우에 독립적으로 H, D, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-O-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^7 은 독립적으로 H 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

R^8 은 독립적으로 H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CF_3 , CN, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴 및 5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되고;

R^{10} 은 각 경우에 독립적으로 H, 할로겐, CN, NO_2 , =O, $C(=O)NR^aR^a$, $C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $C(=NOH)NH_2$, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 아릴, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-O-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-5개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^b 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^c 는 각 경우에 독립적으로 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^d 는 각 경우에 독립적으로 H 및 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^e 는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, 0-5개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, SR^f , 및 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ 로부터 선택되고;

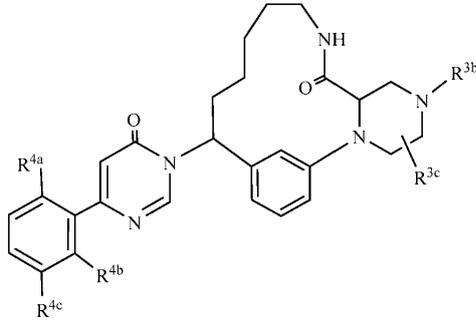
R^f 는 각 경우에 독립적으로 H, F로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬, Cl, Br, C_{3-6} 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되거나, 또는 R^f 및 R^f 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택된 정수이고;

p는 각 경우에 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.



(III)

여기서:

R^{3b}는 독립적으로 H, C₁₋₄ 알킬, -(CH₂)_n-C(=O)R^b, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-C(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-S(=O)_pR^c, -S(=O)_pNR^aR^a, 1-5개의 R⁵로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 및 1-5개의 R⁵로 치환된 -(CR^dR^d)_n-4- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^{3c}는 독립적으로 H 및 =O로부터 선택되고;

R^{4b}는 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;

R¹⁰은 각 경우에 독립적으로 H, F, Cl, Br, C(=O)NR^aR^a, C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, 0-5개의 R^e로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 아릴, 0-5개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₆ 시클로알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-O-4- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^a는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 0-5개의 R^e로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 0-5개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^b는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^c는 각 경우에 0-5개의 R^e로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

R^e는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, 0-5개의 R^f로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, -(CH₂)_n-C₃₋₆ 시클로알킬, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-헤테로시클릴, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f, 및 -(CH₂)_nNR^fR^f로부터 선택되고;

R^f는 각 경우에 독립적으로 H, F로 임의로 치환된 C₁₋₅ 알킬, Cl, Br, C₃₋₆ 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되고;

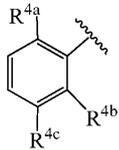
n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택된 정수이고;

p는 각 경우에 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된 정수이다.

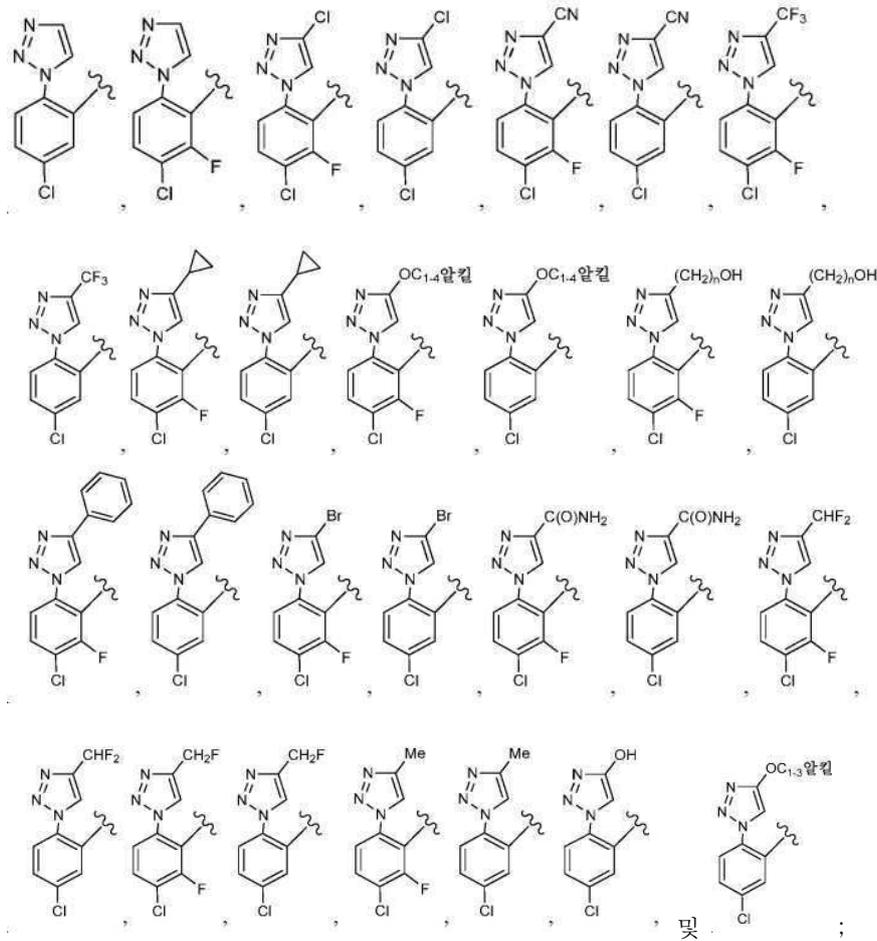
청구항 3

제2항에 있어서,

R^{3b}는 독립적으로 H, C₁₋₄ 알킬, -C(=O)C₁₋₄알킬, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄알킬, -C(=O)NR^aR^a, 1-5개의 R⁵로 치환된 -4- 내지 5-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;



는 독립적으로 하기로부터 선택되고:



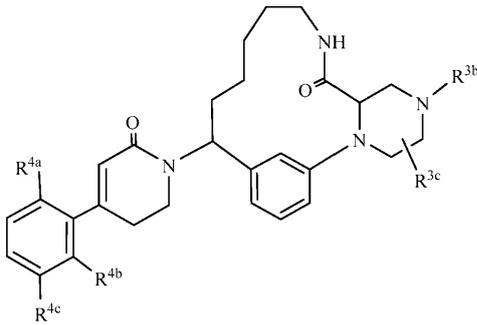
R⁵는 각 경우에 독립적으로 H, -C(=O)OC₁₋₄알킬, OC₁₋₄알킬로부터 선택되고;

n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된 정수인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 4

화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

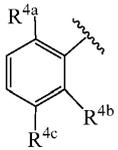


(IV)

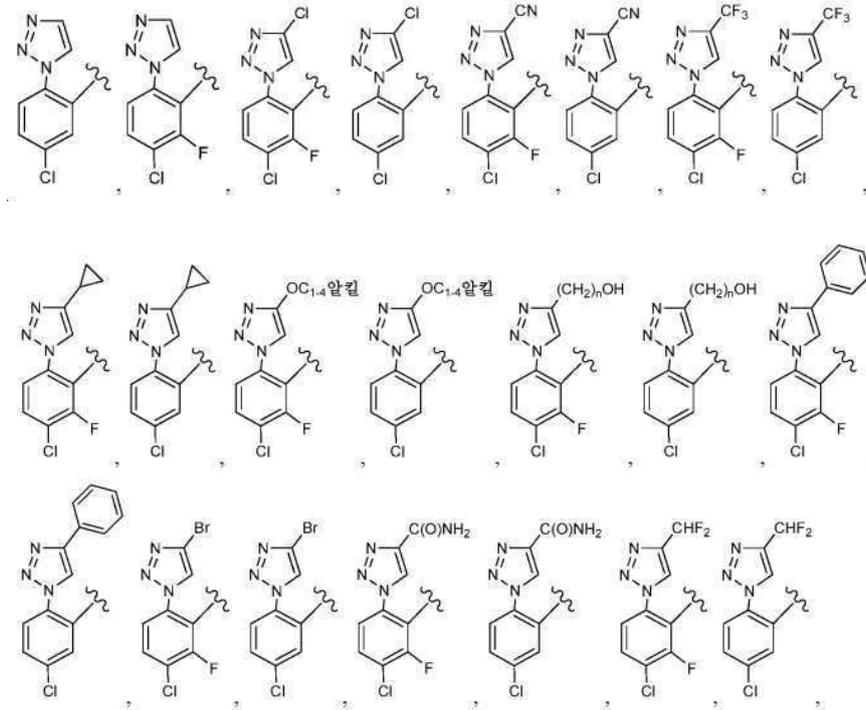
여기서:

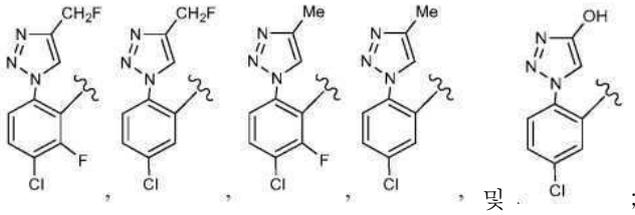
R^{3b} 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-C(=O)C_{1-4}$ 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, $-C(=O)NR^a R^a$, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 4- 내지 5-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^{3c} 는 독립적으로 H 및 =O로부터 선택되고;



는 독립적으로 하기로부터 선택되고:





R⁵는 각 경우에 독립적으로 H, D, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-OR^b, 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 0-5개의 R^c로 치환된 -0-4- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^a는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^c로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 0-5개의 R^c로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-5개의 R^c로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^b는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^c로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 0-5개의 R^c로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

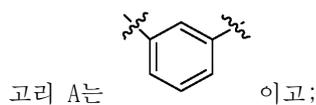
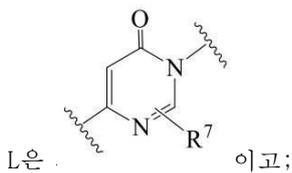
R^e는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, 0-5개의 R^f로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, -(CH₂)_n-C₃₋₆ 시클로알킬, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-헤테로시클릴, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f, 및 -(CH₂)_nNR^fR^f로부터 선택되고;

R^f는 각 경우에 독립적으로 H, F로 임의로 치환된 C₁₋₅ 알킬, Cl, Br, C₃₋₆ 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되거나, 또는 R^f 및 R^f는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께 C₁₋₄알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된 정수이다.

청구항 5

제1항에 있어서,

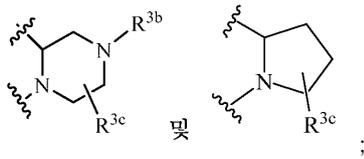


R¹ 및 R²는 독립적으로 H, C₁₋₄ 알킬, 및 OH로부터 선택되고;

R³은 독립적으로 -(CH₂)_n-NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)OR^b, 및 -(CH₂)_n-NR^aC(=O)R^b로부터 선택되고;

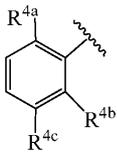
R^{3a}는 H이거나; 또는

R^{3a} 및 R³은 이들이 부착되어 있는 탄소 및 질소와 함께 하기로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고:

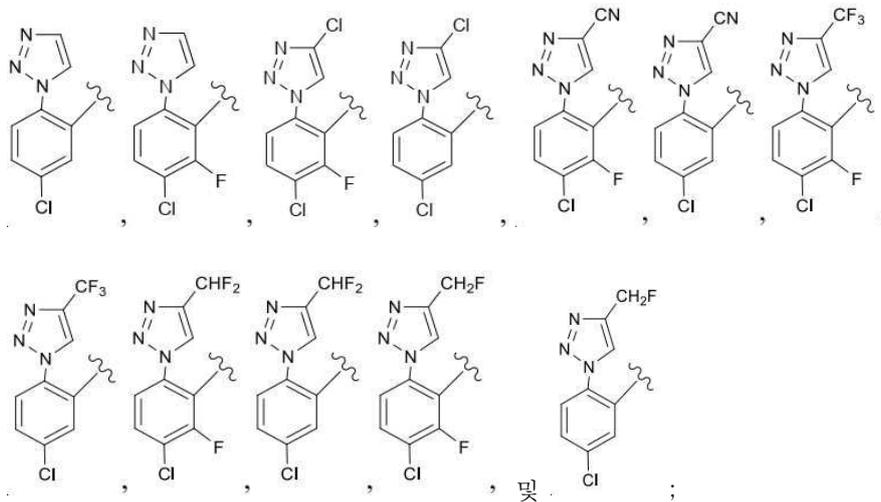


R^{3b}는 독립적으로 H, C₁₋₄ 알킬, -C(=O)C₁₋₄알킬, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄알킬, -C(=O)NR^aR^a, 및 1-5개의 R⁵로 치환된 -4- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^{3c}는 독립적으로 H 및 =O로부터 선택되고;



는 독립적으로 하기로부터 선택되고:



R⁵는 각 경우에 독립적으로 H, -C(=O)OC₁₋₄알킬, OC₁₋₄알킬로부터 선택되고;

R^a는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^c로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 0-5개의 R^c로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^b는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^c는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, C₁₋₆ 알킬, 할로(C₁₋₆ 알킬), -(CH₂)_n-C₃₋₆ 시클로알킬, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-헤테로시클릴, 및 CO₂H로부터 선택되고;

n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된 정수인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 6

하기로부터 선택된 화합물:

tert-부틸 (7S, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-5-카르복실레이트;

(7S, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-8-온;

메틸

(7S, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-5-카르복실레이트;

tert-부틸 (7S, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-5-카르복실레이트;

tert-부틸 (7R, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-5-카르복실레이트;

(7S, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-3,8-디온;

(7R, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-3,8-디온;

tert-부틸 (7R, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-5-카르복실레이트;

(7R, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-8-온;

메틸

(7R, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-5-카르복실레이트;

tert-부틸 2-[(7R, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-5-일]아세테이트;

(7R, 15S)-5-아세틸-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-8-온;

(7R, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-5-메틸-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-8-온;

2-[(7R, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-5-일]아세트산;

tert-부틸 (7R, 14S)-14-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[13.3.1.0^{2,7}]노나데카-1(19), 15, 17-트리엔-5-카르복실레이트;

(7R, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-5-(옥세탄-3-일)-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-8-온;

에틸 2-[(7R, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-5-일]-1,3-옥사졸-5-카르복실

레이트;

tert-부틸 (7R, 15S)-15-[1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-5-카르복실레이트;

tert-부틸 (7R, 15S)-15-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-(20), 16, 18-트리엔-5-카르복실레이트;

1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-N-[(7R, 15S)-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-15-일]-1H-피라졸-4-카르복사미드;

메틸 (7R, 15S)-15-[1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-5-카르복실레이트;

메틸 (7R, 15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-5-카르복실레이트;

메틸 N-[(3R, 11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16), 12, 14-트리엔-3-일]메틸}카르바메이트;

N-[(3R, 11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16), 12, 14-트리엔-3-일]메틸}피리딘-3-카르복사미드;

(15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20), 16, 18-트리엔-4,8-디온;

tert-부틸 N-{2-[(3R, 11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16), 12, 14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트;

(3R, 11S)-3-(2-아미노에틸)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16), 12, 14-트리엔-4-온;

메틸 N-{2-[(3R, 11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16), 12, 14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트;

N-{2-[(3R, 11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16), 12, 14-트리엔-3-일]에틸}-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드;

메틸 N-{2-[(3S, 11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16), 12, 14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트;

메틸 N-{2-[(3S, 11S)-11-[5-클로로-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-아미도]-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16), 12, 14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트;

(6R, 13S)-13-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-16-플루오로-2,8-디아자트리시클로[12.3.1.0^{2,6}]옥타데카-1(18), 14, 16-트리엔-3,7-디온;

(6R, 14S)-14-(4-{5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐}-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19), 15, 17-트리엔-3,7-디온;

(6R, 14S)-14-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19), 15, 17-트리엔-3,7-디온;

(6S, 14S)-14-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19), 15, 17-트리엔-3,7-디온; 및

(6R, 14S)-14-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-

2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-7-온,
또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 7

혈전색전성 장애의 치료를 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 제약 조성물.

청구항 9

혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이며, 여기서 혈전색전성 장애는 동맥 심혈관 혈전색전성 장애, 정맥 심혈관 혈전색전성 장애, 및 심방실 또는 말초 순환에서의 혈전색전성 장애로부터 선택되는 것인, 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 혈전색전성 장애가 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌 동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료용 이식물, 장치, 또는 절차로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] <관련 출원에 대한 상호 참조>

[0002] 본 출원은 2015년 7월 29일자로 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/198,188을 우선권 주장하며, 그의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] <기술 분야>

[0004] 본 발명은 일반적으로, 인자 XIa 및/또는 혈장 칼리크레인의 억제제인 신규 마크로시클릭 화합물 및 그의 유사체, 그를 함유하는 조성물, 및 예를 들어, 혈전색전성 장애의 치료 또는 예방을 위한, 또는 당뇨병성 망막병증 및 당뇨병성 황반 부종과 연관된 망막 혈관 투과성의 치료를 위한 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 혈전색전성 질환은 항응고제, 예컨대 와파린 (쿠마딘(COUMADIN)®), 헤파린, 저분자량 헤파린 (LMWH) 및 합성 펜타사카라이드, 및 항혈소판제, 예컨대 아스피린 및 클로피도그렐 (플라빅스(PLAVIX)®)의 유용성에도 불구하고 선진국에서 주요 사망 원인으로 남아 있다. 경구 항응고제 와파린은 응고 인자 VII, IX, X 및 프로트롬빈의

변역후 성숙을 억제하며, 정맥 및 동맥 혈전증 둘 다에 효과적인 것으로 입증된 바 있다. 그러나, 그의 용법은 그의 좁은 치료 지수, 치료 효과의 느린 개시, 수많은 식이 및 약물 상호작용, 및 모니터링 및 용량 조절에 대한 필요로 인해 제한된다. 따라서 광범위한 혈전색전성 장애의 예방 및 치료를 위한 안전하고 효과적인 경구 항응고제를 발견하고 개발하는 것이 점점 더 중요해지고 있다.

[0006] 하나의 접근법은 응고 인자 XIa (FXIa)의 억제를 표적화함으로써 트롬빈 생성을 억제하는 것이다. 인자 XIa는, 인자 VII (FVII)에 대한 조직 인자 (TF)의 결합으로 인자 VIIa (FVIIa)를 생성함으로써 생체내 개시되는 혈액 응고의 조절에 수반되는 혈장 세린 프로테아제이다. 생성된 TF:FVIIa 복합체는 인자 IX (FIX) 및 인자 X (FX)를 활성화시키고, 이는 인자 Xa (FXa)의 생산을 유발한다. 생성된 FXa는 소량의 트롬빈으로의 프로트롬빈의 변환을 촉매화하고, 이후에 이 경로는 조직 인자 경로 억제제 (TFPI)에 의해 차단된다. 이어서, 응고의 과정은 촉매량의 트롬빈에 의한 인자 V, VIII 및 XI의 피드백 활성화를 통해 추가로 전파된다. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) 생성된 트롬빈 버스트는 피브리노겐을 피브리인으로 전환시키고, 이는 중합하여 혈전의 구조적 프레임워크를 형성하고, 응고의 주요 세포 성분인 혈소판을 활성화시킨다 (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). 따라서, 인자 XIa는 상기 증폭 루프를 전파하는데 주요 역할을 하며, 이에 따라 항혈전 요법에 대한 매력적인 표적이다.

[0007] 혈장 프리칼리크레인은 트립신-유사 세린 프로테아제의 지모젠이고, 혈장에 35 내지 50 µg/mL로 존재한다. 유전자 구조는 인자 XI의 것과 유사하다. 전체적으로, 혈장 칼리크레인의 아미노산 서열은 인자 XI에 대해 58% 상동성을 갖는다. 혈장 칼리크레인은 수많은 염증성 장애에서 역할을 하는 것으로 생각된다. 혈장 칼리크레인의 주요 억제제는 세르핀 C1 에스테라제 억제제이다. C1 에스테라제 억제제에서의 유전자 결핍을 갖는 환자는 얼굴, 손, 인후, 위장관 및 생식기의 간헐적 종창을 초래하는 유전성 혈관부종 (HAE)을 앓는다. 급성 에피소드 동안 형성된 물질은 높은 수준의 혈장 칼리크레인을 함유하며, 이는 고분자량 키니노겐을 절단하여 브라디키닌을 유리시켜 증가된 혈관 투과성으로 이어진다. 보다 대형 단백질 혈장 칼리크레인 억제제로의 치료는 증가된 혈관 투과성을 유발하는 브라디키닌의 방출을 예방함으로써 HAE를 효과적으로 치료하는 것으로 제시된 바 있다 (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, p1187-99).

[0008] 혈장 칼리크레인-키닌 시스템은 진행성 당뇨병성 황반 부종을 갖는 환자에서 비정상적으로 풍부하다. 혈장 칼리크레인이 당뇨병성 래트에서 망막 혈관 기능장애에 기여한다는 것이 최근에 공개된 바 있다 (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" *Diabetes*, 2011, 60, p1590-98). 게다가, 혈장 칼리크레인 억제제 ASP-440의 투여는 당뇨병성 래트에서의 망막 혈관 투과성 및 망막 혈류 이상 둘 다를 호전시켰다. 따라서, 혈장 칼리크레인 억제제는 당뇨병성 망막병증 및 당뇨병성 황반 부종과 연관된 망막 혈관 투과성을 감소시키기 위한 치료로서의 유용성을 가질 것이다. 당뇨병의 다른 합병증 예컨대 뇌출혈, 신병증, 심근병증 및 신경병증, 이들 모두는 혈장 칼리크레인과 연관성을 가지며, 또한 혈장 칼리크레인 억제제에 대한 표적으로서 고려될 수 있다.

[0009] 지금까지, 어떤 소분자 합성 혈장 칼리크레인 억제제도 의학적 용도로 승인된 바 없다. 대형 단백질 혈장 칼리크레인 억제제는 에칼란티드(Ecallantide)에 대해 보고된 바와 같이, 아나필락시스성 반응의 위험을 나타낸다. 따라서 혈장 칼리크레인을 억제하고, 아나필락시스를 유도하지 않고, 경구로 이용가능한 화합물에 대한 필요가 남아 있다. 게다가, 공지된 기술분야에서의 분자는 고도의 극성 및 이온화성 구아니딘 또는 아미딘 관능기를 특색으로 한다. 이러한 관능기는 장 투과성 및 따라서 경구 유용성으로 제한될 수 있는 것으로 널리 공지되어 있다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은 세린 프로테아제 효소, 특히 인자 XIa 및/또는 혈장 칼리크레인의 선택적 억제제로서 유용한 신규 마크로시클릭 화합물, 그의 유사체, 예컨대 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

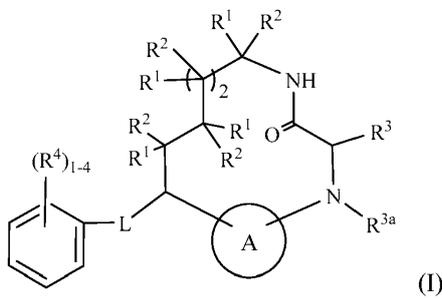
[0011] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

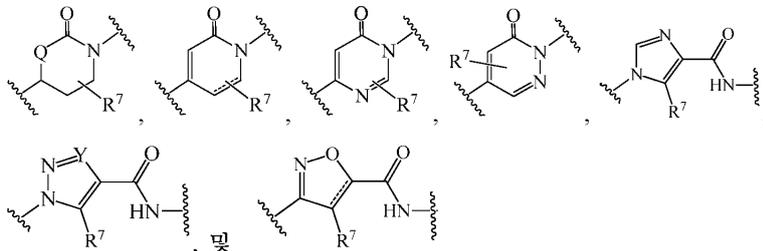
- [0013] 본 발명의 화합물은 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0014] 본 발명의 화합물은 당뇨병성 망막병증 및 당뇨병성 황반 부종과 연관된 망막 혈관 투과성의 치료에 사용될 수 있다.
- [0015] 본 발명의 화합물은 요법에 사용될 수 있다.
- [0016] 본 발명의 화합물은 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.
- [0017] 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 2종의 다른 작용제(들)와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0018] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 본 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 제1 측면에서, 본 개시내용은, 특히 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공하며, 여기서:



[0020] L은 독립적으로 하기로부터 선택되고:
 [0021]



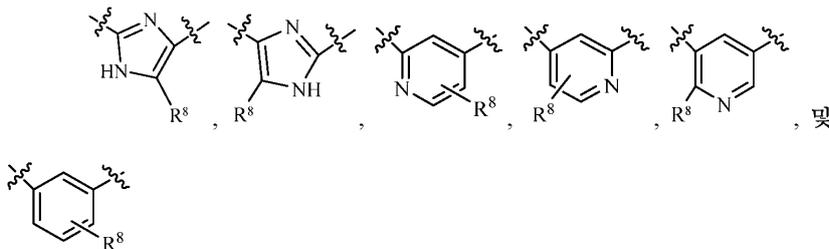
[0022] ;

[0023] ----는 임의적인 결합이고;

[0024] Q는 독립적으로 O, NH, 및 CH₂로부터 선택되고;

[0025] Y는 독립적으로 N 및 CR⁷로부터 선택되고;

[0026] 고리 A는 독립적으로 하기로부터 선택되고:



[0027] ;

[0028] R¹ 및 R²는 독립적으로 H, 할로젠, 0-4개의 R^e로 치환된 C₁₋₄ 알킬, OR^b, 및 1-4개의 R⁶으로 치환된 C₃₋₅ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0029] R^3 은 독립적으로 H, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{2-4} 알키닐, CN, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(N-CN)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(NH)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-N=CR^bNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pR^c$, 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR_dR_d)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR_dR_d)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 임의로, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴 상의 2개의 인접한 R^3 기는 1-5개의 R^5 로 치환된 고리를 형성할 수 있고;

[0030] R^{3a} 는 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0031] 대안적으로, R^{3a} 및 R^3 은 함께 탄소 원자 및 O, NR^{3b} , S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 여기서 헤테로시클릭 고리는 R^{3c} 로 치환되고;

[0032] R^{3b} 는 독립적으로 H, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^aR^a$, 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR_dR_d)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR_dR_d)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

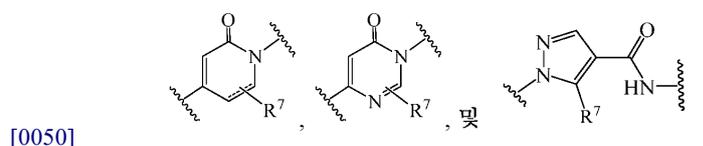
[0033] R^{3c} 는 독립적으로 H, NO_2 , =O, 할로젠, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{2-4} 알키닐, CN, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(N-CN)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(NH)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-N=CR^bNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pR^c$, 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR_dR_d)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR_dR_d)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0034] R^4 는 독립적으로 H, 할로젠, CN, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, 1-5개의 R^{10} 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(N-CN)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(NH)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-N=CR^bNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pR^c$, 1-5개의 R^{10} 으로 치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴, 1-5개의 R^{10} 으로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및 1-5개의 R^{10} 으로 치환된 $-(CH_2)_n-4-6$ 원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0035] R^5 는 각 경우에 독립적으로 H, D, $-(CH_2)_n-OR^b$, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-O-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0036] R^6 은 독립적으로 H, OH, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로사이클로부터 선택되고;

- [0037] R^7 은 독립적으로 H, CN, OR^b , 할로젠, NR^aR^a 및 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;
- [0038] R^8 은 독립적으로 H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CF_3 , CN, C_{3-6} 시클로알킬, 아틸 및 5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되고;
- [0039] R^{10} 은 각 경우에 독립적으로 H, 할로젠, CN, NO_2 , =O, $C(=O)NR^aR^a$, $C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $C(=NOH)NH_2$, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 아틸, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-O-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0040] R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-5개의 R^c 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0041] R^b 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0042] R^c 는 각 경우에 독립적으로 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0043] R^d 는 각 경우에 독립적으로 H 및 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;
- [0044] R^e 는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, 0-5개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ -아틸, $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, SR^f , 및 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ 로부터 선택되고;
- [0045] R^f 는 각 경우에 독립적으로 H, F로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬, Cl, Br, C_{3-6} 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되거나, 또는 R^f 및 R^f 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0046] n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택된 정수이고;
- [0047] p는 각 경우에 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된 정수이다.
- [0048] 제2 측면에서, 본 개시내용은 제1 측면의 범주 내에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.
- [0049] L은 독립적으로 하기로부터 선택되고:



[0051] R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, C_{1-4} 알킬, OR^b 및 C_{3-5} 시클로알킬로부터 선택되고;

- [0052] R^3 은 독립적으로 H, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{2-4} 알키닐, CN, $-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 임의로, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴 상의 2개의 인접한 R^3 기는 1-5개의 R^5 로 치환된 고리를 형성할 수 있고;
- [0053] R^{3a} 는 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;
- [0054] 대안적으로, R^{3a} 및 R^3 은 함께 탄소 원자 및 1-3개의 NR^{3b} 를 포함하는 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 여기서 헤테로시클릭 고리는 R^{3c} 로 치환되고;
- [0055] R^{3b} 는 독립적으로 H, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^aR^a$, 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR_dR_d)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR_dR_d)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0056] R^{3c} 는 독립적으로 H, NO_2 , $=O$, 할로젠 및 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;
- [0057] R^4 는 독립적으로 H, 할로젠, CN, 1-5개의 R^{10} 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^b$, 1-5개의 R^{10} 으로 치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴, 1-5개의 R^{10} 으로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및 1-5개의 R^{10} 으로 치환된 $-(CH_2)_n-4-6$ 원 헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0058] R^5 는 각 경우에 독립적으로 H, D, $-(CH_2)_n-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-O-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0059] R^7 은 독립적으로 H, OR^b , 할로젠, NR^aR^a 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;
- [0060] R^{10} 은 각 경우에 독립적으로 H, 할로젠, CN, NO_2 , $=O$, $C(=O)NR^aR^a$, $C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $C(=NOH)NH_2$, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 아릴, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-O-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0061] R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-5개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0062] R^b 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0063] R^c 는 각 경우에 독립적으로 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

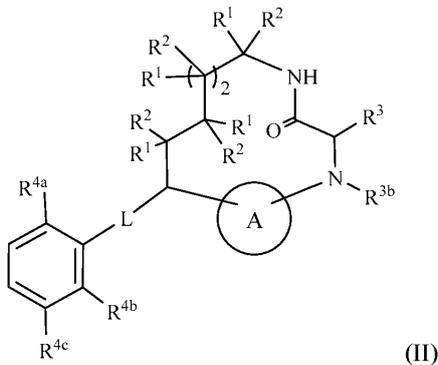
[0064] R^e 는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, SR^f , 및 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ 로부터 선택되고;

[0065] R^f 는 각 경우에 독립적으로 H, F로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬, Cl, Br, C_{3-6} 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되거나, 또는 R^f 및 R^f 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0066] n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택된 정수이고;

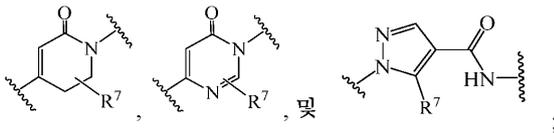
[0067] p는 각 경우에 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된 정수이다.

[0068] 제3 측면에서, 본 개시내용은 제1 또는 제2 측면의 범주 내에서, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공하며, 여기서:



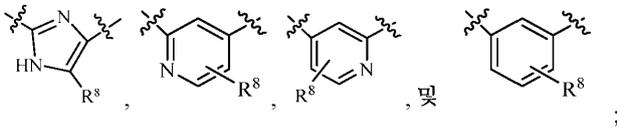
[0069]

[0070] L은 독립적으로 하기로부터 선택되고:



[0071]

[0072] 고리 A는 독립적으로 하기로부터 선택되고:



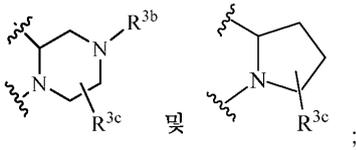
[0073]

[0074] R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, C_{1-4} 알킬, 및 OH로부터 선택되고;

[0075] R^3 은 독립적으로 $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$ 로부터 선택되고;

[0076] R^{3a} 는 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0077] 대안적으로, R^{3a} 및 R^3 은 함께 하기로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고:



[0078]

[0079]

R^{3b} 는 독립적으로 H, 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^aR^a$, 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR_dR_d)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR_dR_d)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0080]

R^{3c} 는 독립적으로 H, =O, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0081]

R^{4a} 는 독립적으로 H, 할로젠, CN, OCH_3 , OCF_3 , CH_3 , $C(=O)CH_3$, CHF_2 , CF_3 , CCH_2F_2 , $OCHF_2$, 아릴, C_{3-6} 시클로알킬 및 4-6원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 상기 아릴, 시클로알킬 및 헤테로사이클은 임의로 R^{10} 으로 치환되고;

[0082]

R^{4b} 는 독립적으로 H 및 할로젠으로부터 선택되고;

[0083]

R^{4c} 는 독립적으로 H, F, Cl, 메틸, 에틸, 이소프로필 및 OCH_3 으로부터 선택되고;

[0084]

R^5 는 각 경우에 독립적으로 H, D, $-(CH_2)_n-OR^b$, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-O-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0085]

R^7 은 독립적으로 H 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0086]

R^{10} 은 각 경우에 독립적으로 H, 할로젠, CN, NO_2 , =O, $C(=O)NR^aR^a$, $C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $C(=NOH)NH_2$, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 아릴, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-O-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0087]

R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^a 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0-5개의 R^e 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0088]

R^b 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e 로 치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0089]

R^c 는 각 경우에 독립적으로 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^e 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0090]

R^e 는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, 0-5개의 R^f 로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐,

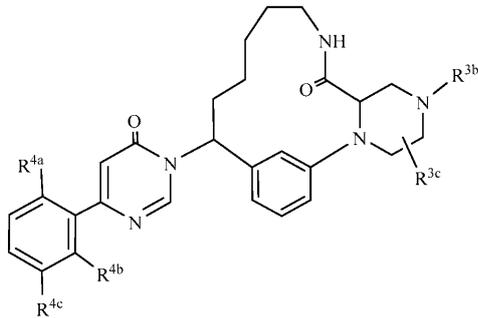
$-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로시클릴, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, SR^f , 및 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ 로부터 선택되고;

[0091] R^f 는 각 경우에 독립적으로 H, F로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬, Cl, Br, C_{3-6} 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되거나, 또는 R^f 및 R^f 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0092] n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택된 정수이고;

[0093] p는 각 경우에 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된 정수이다.

[0094] 제4 측면에서, 본 개시내용은 제1, 제2 및 제3 측면의 범주 내에서, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공하며, 여기서:



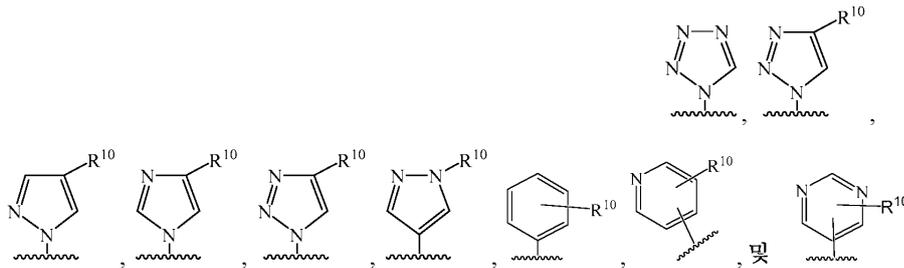
(III)

[0095]

[0096] R^{3b} 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 $-(CR_dR_d)_{n-4}$ - 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0097] R^{3c} 는 독립적으로 H 및 =O로부터 선택되고;

[0098] R^{4a} 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3 , OCF_3 , CH_3 , $C(=O)C_{1-4}$ 알킬, $C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, CHF_2 , CF_3 , CCH_2F_2 , $OCHF_2$,



로부터 선택되고;

[0099] R^{4b} 는 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;

[0100] R^{4c} 는 독립적으로 H, F, Cl, 메틸, 에틸, 이소프로필 및 OCH_3 으로부터 선택되고;

[0101] R^{10} 은 각 경우에 독립적으로 H, F, Cl, Br, $C(=O)NR^aR^a$, $C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 아릴, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-O-4$ - 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0102] R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0-5개의 R^c 로

치환된 C₂₋₆ 알킬닐, 0-5개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0103] R^b는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^e로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0104] R^c는 각 경우에 0-5개의 R^e로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

[0105] R^e는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, 0-5개의 R^f로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알킬닐, -(CH₂)_n-C₃₋₆ 시클로알킬, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-헤테로시클릴, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f, 및 -(CH₂)_nNR^fR^f로부터 선택되고;

[0106] R^f는 각 경우에 독립적으로 H, F로 임의로 치환된 C₁₋₅ 알킬, Cl, Br, C₃₋₆ 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되고;

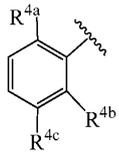
[0107] n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택된 정수이고;

[0108] p는 각 경우에 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된 정수이다.

[0109] 제5 측면에서, 본 개시내용은 제1, 제2, 제3 및 제4 측면의 범주 내에서, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공하며, 여기서:

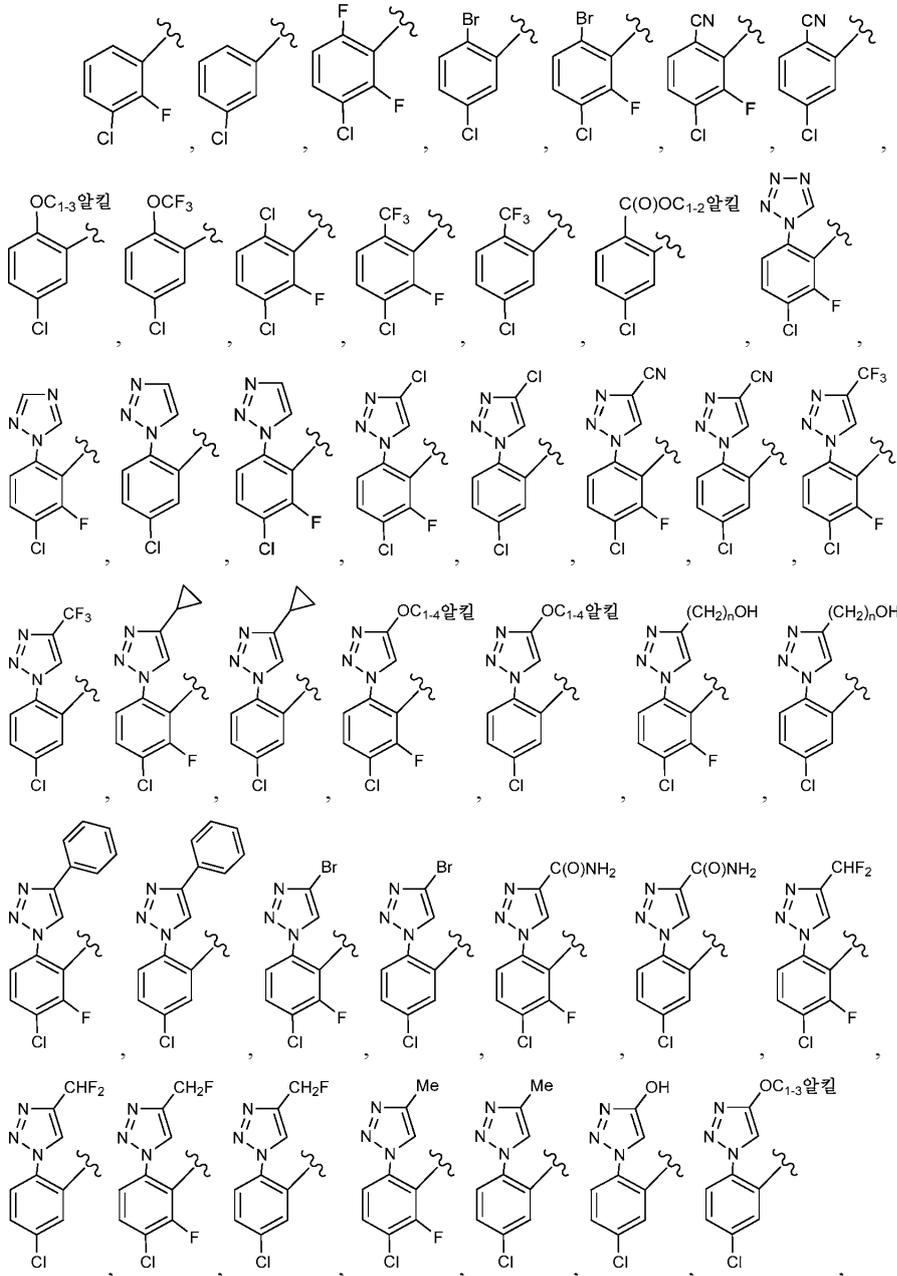
[0110] R^{3b}는 독립적으로 H, C₁₋₄ 알킬, -C(=O)C₁₋₄알킬, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄알킬, -C(=O)NR^aR^a, 1-5개의 R⁵로 치환된 -4- 내지 5-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0111] R^{3c}는 독립적으로 H 및 =O로부터 선택되고;

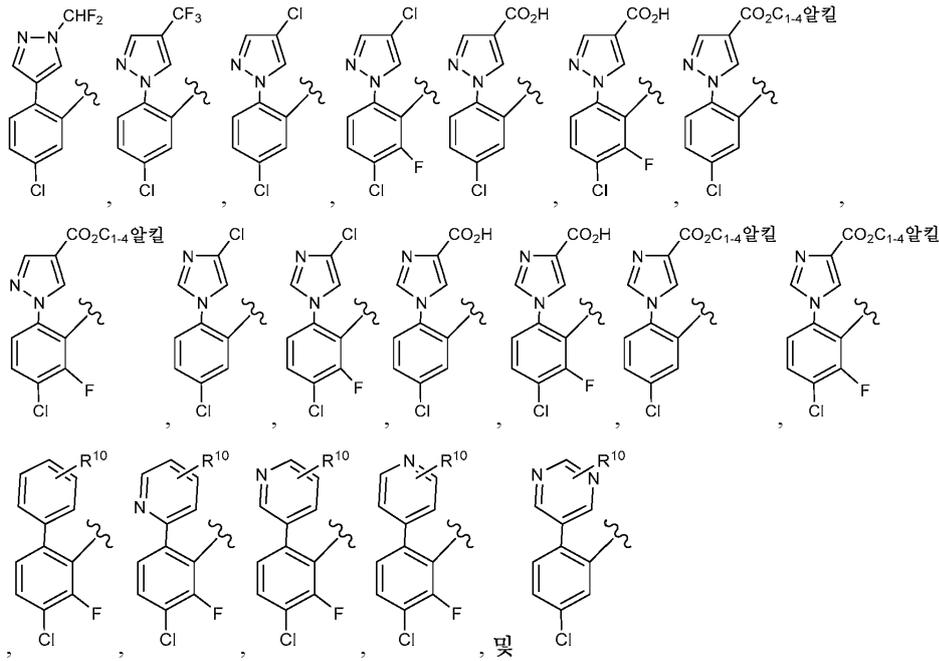


는 독립적으로 하기로부터 선택되고:

[0112]



[0113]



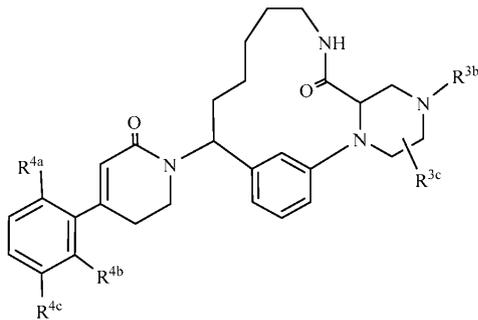
[0114] ;

[0115] R⁵는 각 경우에 독립적으로 H, -C(=O)OC₁₋₄알킬, OC₁₋₄알킬로부터 선택되고;

[0116] R¹⁰은 각 경우에 독립적으로 H, F, Cl, Br, C(=O)NR^aR^a, C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, 0-5개의 R^c로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^c로 치환된 아릴, 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₆ 시클로알킬, 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-O-4- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0117] n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된 정수이다.

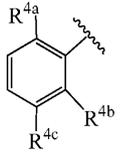
[0118] 제6 측면에서, 본 개시내용은 제1, 제2 및 제3 측면의 범주 내에서, 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 입체 이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공하며, 여기서:



[0119]

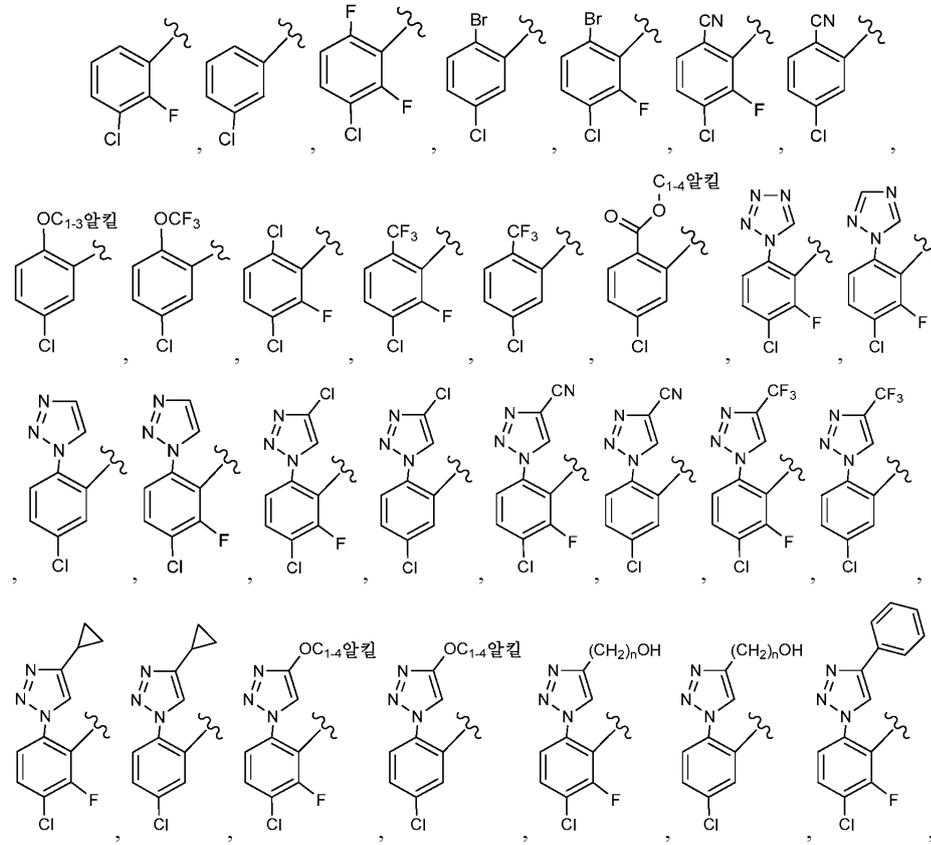
[0120] R^{3b}는 독립적으로 H, C₁₋₄ 알킬, -C(=O)C₁₋₄알킬, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄알킬, -C(=O)NR^aR^a, 및 1-5개의 R⁵로 치환된 -4- 내지 5-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0121] R^{3c}는 독립적으로 H 및 =O로부터 선택되고;

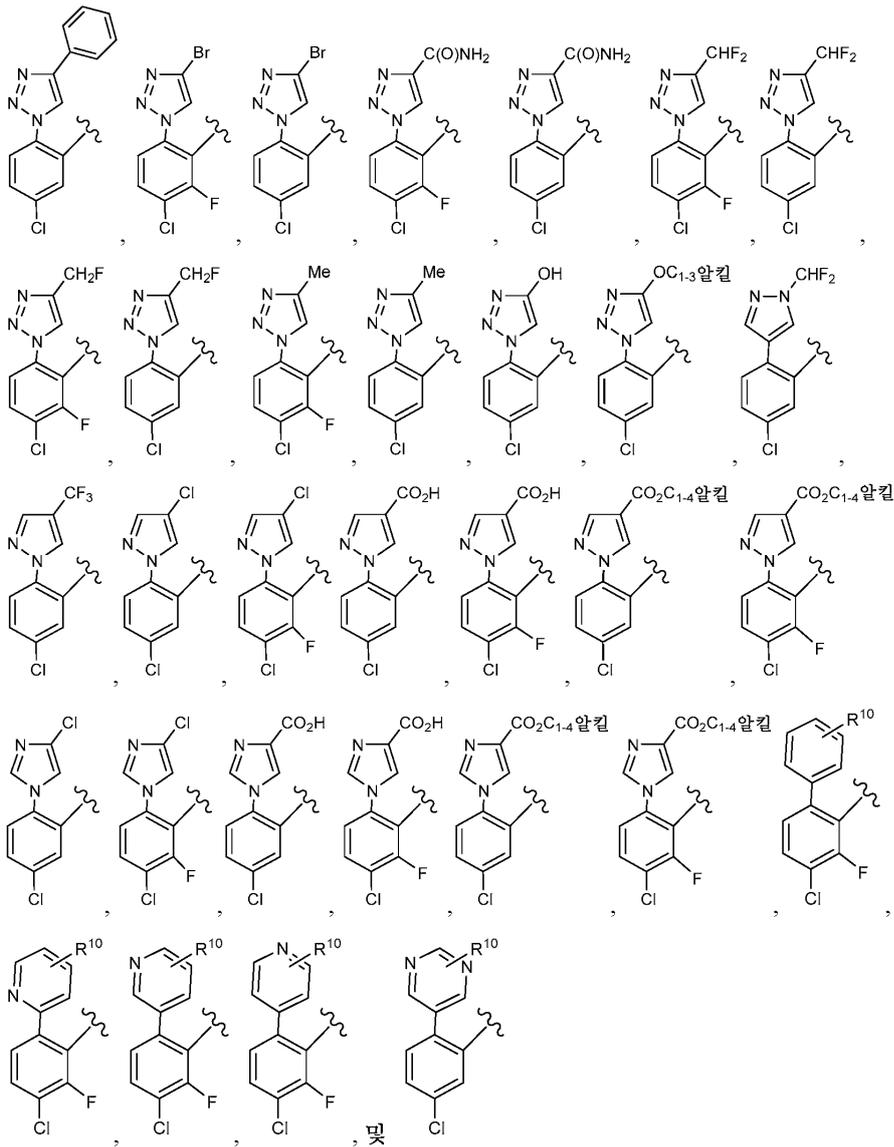


[0122]

는 독립적으로 하기로부터 선택되고:



[0123]

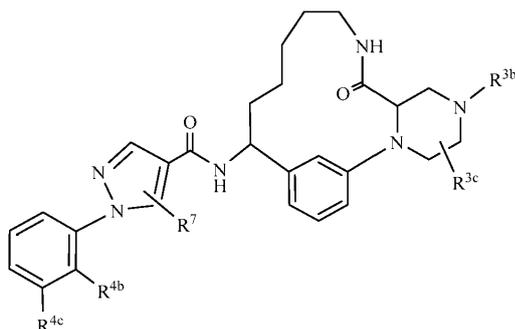


[0124]

[0125] R^{10} 은 각 경우에 독립적으로 H, F, Cl, Br, $C(=O)NR^aR^a$, $C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, 0-5개의 R^c 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 아릴, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, 0-5개의 R^c 로 치환된 $-(CH_2)_n-0-4-$ 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0126] n 은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된 정수이다.

[0127] 제7 측면에서, 본 개시내용은 제1, 제2 및 제3 측면의 범주 내에서, 하기 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 입체 이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공하며, 여기서:



(V)

[0128]

[0129] R^{3b} 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-C(=O)C_{1-4}$ 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 -4- 내지 5-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0130] R^{3c} 는 독립적으로 H 및 =O로부터 선택되고;

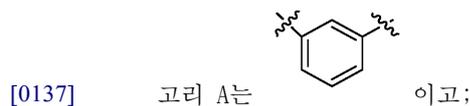
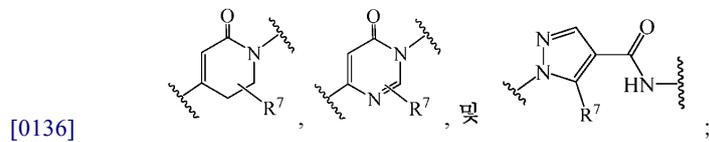
[0131] R^{4b} 는 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;

[0132] R^{4c} 는 독립적으로 H, F, Cl, 메틸, 에틸, 이소프로필, 및 OCH_3 으로부터 선택되고; R^7 은 독립적으로 H 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0133] n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된 정수이다.

[0134] 제8 측면에서, 본 개시내용은 제1, 제2 및 제3 측면의 범주 내에서, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공하며, 여기서:

[0135] L은 독립적으로 하기로부터 선택되고:

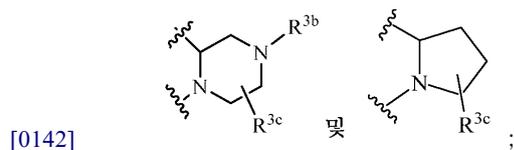


[0138] R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 및 OH로부터 선택되고;

[0139] R^3 은 독립적으로 $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$ 로부터 선택되고;

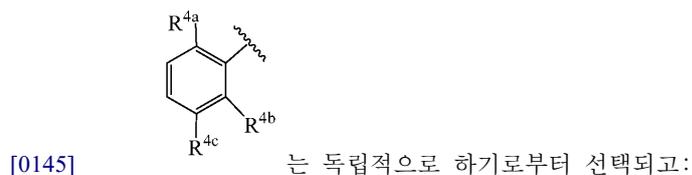
[0140] R^{3a} 는 H이고;

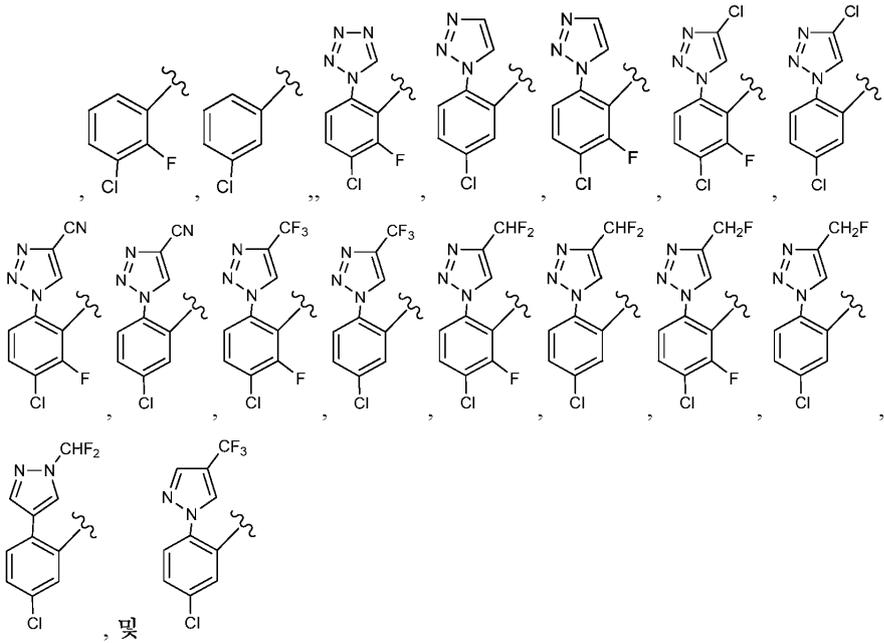
[0141] 대안적으로, R^{3a} 및 R^3 은 함께 하기로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고:



[0143] R^{3b} 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-C(=O)C_{1-4}$ 알킬, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, $-C(=O)NR^aR^a$, 및 1-5개의 R^5 로 치환된 -4- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0144] R^{3c} 는 독립적으로 H 및 =O로부터 선택되고;





[0146] , 및 ;

[0147] R⁵는 각 경우에 독립적으로 H, -C(=O)OC₁₋₄알킬, OC₁₋₄알킬로부터 선택되고;

[0148] R⁷은 각 경우에 H 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고;

[0149] R^a는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^c로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 0-5개의 R^c로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0150] R^b는 각 경우에 독립적으로 H, 0-5개의 R^c로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀카르보시클릴, 및 0-5개의 R^c로 치환된 -(CH₂)_n-헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0151] R^e는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, C₁₋₆ 알킬, 할로알킬, -(CH₂)_n-C₃₋₆ 시클로알킬, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-헤테로시클릴, 및 CO₂H로부터 선택되고;

[0152] n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된 정수이다.

[0153] 제9 측면에서, 본 발명은 예시된 실시예로부터 선택된 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

[0154] 또 다른 측면에서, 본 발명은 제8 측면의 범주 내에 있는 화합물의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[0155] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 본원에 개시된 검정을 사용하여 인자 XIa Ki 값 ≤ 10 μM, 바람직하게는 Ki 값 ≤ 1 μM, 보다 바람직하게는 Ki 값 ≤ 0.5 μM, 보다 더 바람직하게는 Ki 값 ≤ 0.1 μM을 갖는다.

[0156] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 본원에 개시된 검정을 사용하여 혈장 칼리크레인 Ki 값 ≤ 15 μM, 바람직하게는 Ki 값 ≤ 10 μM, 보다 바람직하게는 Ki 값 ≤ 1.0 μM, 보다 더 바람직하게는 Ki 값 ≤ 0.5 μM을 갖는다.

[0157] II. 본 발명의 다른 실시양태

[0158] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.

- [0159] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0160] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체, 및 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물, 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0161] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.
- [0162] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 중간체를 제공한다.
- [0163] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제(들)가 항혈소판제 또는 그의 조합물인 제약 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 항혈소판제(들)는 클로피도그렐 및/또는 아스피린, 또는 그의 조합물이다.
- [0164] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- [0165] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.
- [0166] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 요법에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.
- [0167] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0168] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1 및 제2 치료제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 치료제는 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이고, 제2 치료제는 인자 Xa 억제제 예컨대 아픽사반, 리바룩사반, 베트릭사반, 에독사반, 항응고제, 항혈소판제, 트롬빈 억제제 예컨대 다비가트란, 혈전용해제 및 섬유소 용해제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제인 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다. 바람직하게는, 제2 치료제는 와파린, 미분획 헤파린, 저분자량 헤파린, 합성 펜타사카라이드, 히루딘, 아르가트로반, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 숀린산, 인도메타신, 메페나메이트, 드록시카ם, 디클로페낙, 숀핀피라존, 피록시카ם, 티클로피딘, 클로피도그렐, 티로피반, 엠티피바티드, 압식시카ם, 멜라가트란, 테슬페이토 히루딘, 조직 플라스미노겐 활성화제, 변형된 조직 플라스미노겐 활성화제, 아니스트렐라제, 우로키나제, 및 스트렙토키나제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제이다. 바람직하게는, 제2 치료제는 적어도 하나의 항-혈소판제이다. 바람직하게는, 항혈소판제(들)는 클로피도그렐 및/또는 아스피린, 또는 그의 조합물이다.
- [0169] 혈전색전성 장애는 동맥 심혈관 혈전색전성 장애, 정맥 심혈관 혈전색전성 장애, 동맥 뇌혈관 혈전색전성 장애, 및 정맥 뇌혈관 혈전색전성 장애를 포함한다. 혈전색전성 장애의 예는 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 1차 심근경색, 재발성 심근경색, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌 동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료용 이식물, 장치 또는 절차로부터 유발되는 혈전증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0170] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 염증성 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다. 염증성 장애의 예는 패혈증, 급성 호흡 곤란 증후군 및 전신 염증 반응 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0171] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈장 칼리크레인 활성이 연루된 질환 또는 상태의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 혈장 칼리크레인 활성이 연루된 질환 또는 상태의 예방을 위한 방법을 제공한다.
- [0172] 혈장 칼리크레인 활성이 연루된 질환 또는 상태는 시력 손상, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 유전성 혈관부종, 당뇨병, 채장염, 신병증, 심장 근병증, 신경병증, 염증성 장 질환, 관절염, 염증, 패혈성 쇼크, 저혈

압, 암, 성인 호흡 곤란 증후군, 과중성 혈관내 응고 심폐 우회로 수술을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0173] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.

[0174] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.

[0175] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각 개별 요소는 고유의 독립적 실시양태임이 이해되어야 한다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.

[0176] III. 화학

[0177] 본 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 명칭은 이성질체가 존재하는 경우에 모든 입체 및 광학 이성질체 및 그의 라세미체를 포괄할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범주 내이다. C=C 이중 결합, C=N 이중 결합, 고리계 등의 많은 기하 이성질체가 화합물에 또한 존재할 수 있으며, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체가 기재되며, 이성질체들의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 형태는 라세미 형태의 분해에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 모든 방법 및 도중에 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물이 제조되는 경우에, 이들은 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다. 방법 조건에 따라, 본 발명의 최종 생성물은 유리 (중성) 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염 둘 다는 본 발명의 범주 내이다. 매우 원하는 경우에, 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 화합물들의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물, 그의 유리 형태 및 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 전위되고 결과적으로 분자의 원자들 사이의 화학 결합이 재배열된 다중 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0178] 용어 "입체이성질체"는 공간 내 원자의 배열이 상이한 동일한 구성의 이성질체를 지칭한다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 입체이성질체의 예이다. 용어 "거울상이성질체"는, 서로의 거울상이고 중첩가능하지 않은 분자 종의 한 쌍을 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 없다.

[0179] 기호 "R" 및 "S"는 키랄 탄소 원자(들)의 주위에 있는 치환기의 배위를 나타낸다. 이성질체 기재어 "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.

[0180] 용어 "키랄"은 분자가 그의 거울상과 중첩될 수 없게 하는 분자의 구조적 특성을 지칭한다. 용어 "호모키랄"은 거울상이성질체 순도의 상태를 지칭한다. 용어 "광학 활성"은 호모키랄 분자, 또는 키랄 분자들의 비라세미 혼합물이 편광면을 회전시키는 정도를 지칭한다.

[0181] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C₁ 내지 C₁₀ 알킬" 또는 "C₁₋₁₀ 알킬" (또는 알킬렌)은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, 및 C₁₀ 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 추가적으로, 예를 들어, "C₁ 내지 C₆ 알킬" 또는 "C₁₋₆ 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬 기는 비치환되거나, 또는 적어도 1개의 수소가 또 다른 화학적 기에 의해 대체됨으로써 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. "C₀ 알킬" 또는 "C₀ 알킬렌"이 사용되

는 경우에, 이는 직접 결합을 나타내는 것으로 의도된다.

- [0182] "알킬닐" 또는 "알킬닐렌"은쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위 중 어느 하나의 탄화수소쇄를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C₂ 내지 C₆ 알킬닐" 또는 "C₂₋₆ 알킬닐" (또는 알킬닐렌)은 C₂, C₃, C₄, C₅, 및 C₆ 알킬닐 기; 예컨대 에틸닐, 프로피닐, 부틸닐, 펜틸닐, 및 헥시닐을 포함하도록 의도된다.
- [0183] 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 -O-알킬 기를 지칭한다. "C₁ 내지 C₆ 알콕시" 또는 "C₁₋₆ 알콕시" (또는 알킬옥시)는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, 및 C₆ 알콕시 기를 포함하도록 의도된다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 (예를 들어, n-프로폭시 및 이소프로폭시), 및 t-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "알킬티오" 또는 "티오알콕시"는 황 가교를 통해 부착되어 있는 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기; 예를 들어 메틸-S- 및 에틸-S-를 나타낸다.
- [0184] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 포함한다. "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 할로알킬의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헥사클로로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 및 헵타클로로프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 할로알킬의 예는 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된 "플루오로알킬"을 또한 포함한다.
- [0185] "할로알콕시" 또는 "할로알킬옥시"는 산소 가교를 통해 부착된 나타낸 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C₁ 내지 C₆ 할로알콕시" 또는 "C₁₋₆ 할로알콕시"는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 할로알콕시 기를 포함하도록 의도된다. 할로알콕시의 예는 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 및 펜타플루오로에톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "할로알킬티오" 또는 "티오할로알콕시"는 황 가교를 통해 부착되어 있는 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기; 예를 들어, 트리플루오로메틸-S- 및 펜타플루오로에틸-S-를 나타낸다.
- [0186] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 -NH₂를 지칭한다.
- [0187] 본원에 사용된 용어 "치환된 아미노"는 접미어 "아미노", 예컨대 "아릴아미노", "알킬아미노", "아릴아미노" 등을 갖는, 하기 정의된 용어를 지칭한다.
- [0188] 본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알콕시 기를 지칭한다.
- [0189] 본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐아미노"는 R이 알콕시카르보닐 기인 -NHR을 지칭한다.
- [0190] 본원에 사용된 용어 "알킬아미노"는 R이 알킬 기인 -NHR을 지칭한다.
- [0191] 본원에 사용된 용어 "알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기를 지칭한다.
- [0192] 본원에 사용된 용어 "알킬카르보닐아미노"는 R이 알킬카르보닐 기인 -NHR을 지칭한다.
- [0193] 본원에 사용된 용어 "아미노술포닐"은 -SO₂NH₂를 지칭한다.
- [0194] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬"은 1, 2 또는 3개의 아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0195] 본원에 사용된 용어 "아릴아미노"는 R이 아릴 기인 -NHR을 지칭한다.
- [0196] 본원에 사용된 용어 "아릴카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착되어 있는 아릴 기를 지칭한다.
- [0197] 본원에 사용된 용어 "아릴카르보닐아미노"는 R이 아릴카르보닐 기인 -NHR을 지칭한다.
- [0198] 본원에 사용된 용어 "카르보닐"은 -C(O)-를 지칭한다.
- [0199] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.
- [0200] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬아미노"는 R이 시클로알킬 기인 -NHR을 지칭한다.
- [0201] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착되어 있는 시클로알킬

기를 지칭한다.

- [0202] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬카르보닐아미노"는 R이 시클로알킬카르보닐 기인 -NHR을 지칭한다.
- [0203] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0204] 본원에 사용된 용어 "디알킬아미노"는 각각의 R이 알킬 기인 NR₂를 지칭한다. 2개의 알킬 기는 동일하거나 상이하다.
- [0205] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 할로알킬 기를 지칭한다.
- [0206] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 1, 2, 3 또는 4개의 할로겐 원자에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0207] 본원에 사용된 용어 "할로알킬아미노"는 R이 할로알킬 기인 -NHR을 지칭한다.
- [0208] 용어 "카르보닐"은 C(=O)를 지칭한다.
- [0209] 용어 "카르복시"는 C(=O)OH를 지칭한다.
- [0210] 본원에 사용된 용어 "할로알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 할로알킬 기를 지칭한다.
- [0211] 본원에 사용된 용어 "할로알킬카르보닐아미노"는 R이 할로알킬카르보닐 기인 -NHR을 지칭한다.
- [0212] 용어 "알킬카르보닐"은 카르보닐에 부착되어 있는 알킬 또는 치환된 알킬을 지칭한다.
- [0213] 본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알콕시 기를 지칭한다.
- [0214] 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 OH를 지칭한다.
- [0215] 용어 "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 포함한 고리화 알킬 기를 지칭한다. "C₃ 내지 C₇ 시클로알킬" 또는 "C₃₋₇ 시클로알킬"은 C₃, C₄, C₅, C₆ 및 C₇ 시클로알킬 기를 포함하도록 의도된다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 노르보르닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 분지형 시클로알킬 기 예컨대 1-메틸시클로프로필 및 2-메틸시클로프로필은 "시클로알킬"의 정의에 포함된다.
- [0216] 본원에 사용된 "카르보사이클" 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 의미하도록 의도되고, 이들 중 임의의 것은 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다. 이러한 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부텐일, 시클로펜틸, 시클로펜텐일, 시클로헥실, 시클로헥텐일, 시클로헥틸, 시클로헥테닐, 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 (테트라린)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 제시된 바와 같이, 가교된 고리가 또한 카르보사이클의 정의에 포함된다 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄). 바람직한 카르보사이클은, 달리 명시되지 않는 한, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 인다닐이다. 용어 "카르보사이클"이 사용된 경우에, 이는 "아릴"을 포함하는 것으로 의도된다. 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 전환시킨다는 것에 유의한다. 고리가 가교된 경우에, 고리에 대해 열거된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.
- [0217] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 카르보사이클" 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 불포화인 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.
- [0218] "아릴" 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 지칭하며, 예를 들어, 페닐, 나프틸, 및 페난트라

닐을 포함한다. 아릴 모이어티는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [*Hawley's Condensed Chemical Dictionary* (13th Ed.), Lewis, R.J., ed., J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997)]에 기재되어 있다.

[0219] "C₆ 또는 C₁₀ 아릴" 또는 "C₆₋₁₀ 아릴"은 페닐 및 나프틸을 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, "아릴", "C₆ 또는 C₁₀ 아릴" 또는 "C₆₋₁₀ 아릴" 또는 "방향족 잔기"는 비치환되거나 또는 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H, 및 CO₂CH₃으로 치환될 수 있다.

[0220] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭하며, 여기서 상기 페닐 기는 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H, 및 CO₂CH₃으로 임의로 치환될 수 있다.

[0221] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 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 의미하도록 의도되고; 임의의 상기 정의된 헤테로시클릭 고리가 벤젠 고리에 융합되는 폴리시클릭 헤테로원자를 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 경우에는 또 다른 치환기임). 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 헤테로시클릭 고리는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 상에서 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 질소는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 초과인 경우에는, 이들 헤테로원자가 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 이하인 것이 바람직하다. 용어 "헤테로사이클"이 사용되는 경우에, 이는 헤테로아릴을 포함하도록 의도된다.

[0222] 헤테로사이클의 예는 아크리디닐, 아제티디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 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, 페난트폴리닐, 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. 예를 들어 상기 헤테로사이클을 함유하는, 융합된 고리 및 스피로 화합물이 또한 포함된다.

[0223] 5- 내지 10-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤즈테트라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이사티노일, 이소퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이속사졸로피리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소

티아졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 및 피라졸로피리디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0224] 5- 내지 6-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 및 트리아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 상기 헤테로사이클을 함유하는, 융합된 고리 및 스피로 화합물이 또한 포함된다.
- [0225] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 헤테로사이클" 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 의미하도록 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는, 각각 제2 고리에 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 고리이며, 5-원 헤테로사이클, 6-원 헤테로사이클 또는 카르보사이클 (단, 제2 고리가 카르보사이클인 경우에, 제1 고리는 벤조가 아님)을 포함한다.
- [0226] 비시클릭 헤테로시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 웬던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 헤테로시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 상에서 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 초과인 경우에는, 이들 헤테로원자가 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 이하인 것이 바람직하다.
- [0227] 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-테트라히드로-퀴놀리닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 크로마닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살리닐 및 1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸리닐이나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0228] 본원에 사용된 용어 "방향족 헤테로시클릭 기" 또는 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 헤테로원자 고리원 예컨대 황, 산소, 또는 질소를 포함하는 안정한 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 의미하도록 의도된다. 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피로일, 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 경우에는 또 다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 S(O)_p, 여기서 p는 0, 1 또는 2임).
- [0229] 가교된 고리는 헤테로사이클의 정의에 또한 포함된다. 가교된 고리는 1개 이상의 원자 (즉, C, O, N, 또는 S)가 2개의 비-인접 탄소 또는 질소 원자를 연결하는 경우에 발생한다. 가교된 고리의 예는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 1개의 질소 원자, 2개의 질소 원자, 및 탄소-질소 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시킨다는 것에 유의한다. 고리가 가교된 경우에, 고리에 대해 열거된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.
- [0230] 용어 "반대이온"은 음으로 하전된 중 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 히드록시드, 아세테이트, 및 술페이트를 나타내는데 사용된다.
- [0231] 점선 고리가 고리 구조 내에 사용되는 경우에, 이것은 고리 구조가 포화, 부분 포화 또는 불포화일 수 있음을 나타낸다.
- [0232] 본원에 지칭된 용어 "치환된"은 적어도 1개의 수소 원자가 비-수소 기로 대체된 것을 의미하며, 단 정상 원자가 유지되고, 치환이 안정한 화합물을 생성한다. 치환기가 케토 (즉, =O)인 경우에, 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 언급된 경우에, 카르보닐 기 또는 이중 결합이 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.

- [0233] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들은 산화제 (예를 들어, mCPBA 및/또는 과산화수소)로의 처리에 의해 N-옥시드로 전환되어 본 발명의 다른 화합물을 제공할 수 있다. 따라서, 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 둘 다를 포괄하는 것으로 간주된다.
- [0234] 임의의 가변기가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와는 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0-3개의 R 기로 치환되는 것으로 제시되는 경우에 상기 기는 3개 이하의 R 기로 임의로 치환될 수 있고, 각 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 오직 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.
- [0235] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결시키는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기를 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합시키는 원자를 나타내지 않으면서 이러한 치환기가 열거된 경우에, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은 단지 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만, 허용가능하다.
- [0236] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및/또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.
- [0237] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 및 산성 기 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 및 질산으로부터 유도된 것; 및 유기 산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파도산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 및 이세티온산으로부터 제조된 염을 포함한다.
- [0238] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이머티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들 2종의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)]에서 발견되며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0239] 추가로, 화학식 (I)의 화합물은 전구약물 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 (I)의 화합물)를 제공할 임의의 화합물은 본 발명의 범주 및 취지 내의 전구약물이다. 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해 하기를 참조한다:
- [0240] a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), 및 Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- [0241] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- [0242] c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- [0243] d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); 및
- [0244] e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).
- [0245] 카르복시 기를 함유하는 화합물은 신체 내에서 가수분해되어 화학식 (I)의 화합물을 그 자체로 생성시킴으로써 전구약물로서 기능하는 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있다. 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여되며, 이는 가수분해가 다수의 경우에서 원칙적으로 소화 효소의 영향 하에 발생하기 때문이다. 비경

구 투여는 에스테르가 그 자체로 활성인 경우에, 또는 가수분해가 혈액 내에서 발생하는 이들 경우에 사용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C₁₋₆ 알카노일옥시-C₁₋₆알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C₁₋₆알콕시카르보닐옥시-C₁₋₆알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸), 및 예를 들어 페니실린 및 세팔로스포린 기술분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0246] 전구약물의 제조는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999)]에 기재되어 있다.

[0247] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하도록 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 중수소는 그의 핵 내에 1개의 양성자 및 1개의 중성자를 가지며, 통상의 수소의 질량의 2배를 갖는다. 중수소는 기호 예컨대 "²H" 또는 "D"에 의해 나타내어질 수 있다. 본원의 용어 "중수소화"는 그 자체로 또는 화합물 또는 기를 변형시키는데 사용되고, 탄소(들)에 부착되어 있는 1개 이상의 수소 원자(들)의 중수소 원자로의 대체를 지칭한다. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다.

[0248] 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 그렇지 않으면 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 잠재적인 제약 화합물이 표적 단백질 또는 수용체에 결합하는 능력을 결정함에 있어서 표준 및 시약으로서, 또는 생체내 또는 시험관내에서 생물학적 수용체에 결합된 본 발명의 화합물을 영상화하기 위한 다양한 잠재적인 용도를 갖는다.

[0249] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내도록 의도된다. 본 발명의 화합물이 N-할로, S(O)₂H, 또는 S(O)H 기를 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[0250] 용어 "용매화물"은 유기이든지 무기이든지 간에, 본 발명의 화합물과 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. 용매화물의 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 비-규칙적 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 및 이소프로판올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 일반적으로 공지되어 있다.

[0251] 본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다: "1 x"는 1회, "2 x"는 2회, "3 x"는 3회, "°C"는 섭씨 온도, "eq"는 당량, "g"는 그램, "mg"는 밀리그램, "L"은 리터, "mL"은 밀리리터, "μL"은 마이크로리터, "N"은 노르말, "M"은 몰, "mmol"은 밀리몰, "min"은 분, "h"는 시간, "rt"는 실온, "RT"는 체류 시간, "RBF"는 둥근 바닥 플라스크, "atm"은 기압, "psi"는 제곱 인치당 파운드, "conc."는 진한, "RCM"은 "폐환 복분해", "sat" 또는 "sat'd"는 포화, "SFC"는 초임계 유체 크로마토그래피, "MW"는 분자량, "mp"는 융점, "ee"는 거울상이성질체 과잉률, "MS" 또는 "Mass Spec"는 질량 분광측정법, "ESI"는 전기분무 이온화 질량 분광분석법, "HR"은 고해상도, "HRMS"는 고해상도 질량 분광측정법, "LCMS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC"는 역상 HPLC, "TLC" 또는 "tlc"는 박층 크로마토그래피, "NMR"은 핵 자기 공명 분광분석법, "nOe"는 핵 오버하우저 효과 분광분석법, "¹H"는 양성자, "δ"는 델타, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "br"은 넓은, "Hz"는 헤르츠, 및 "α", "β", "R", "S", "E", 및 "Z"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 입체화학 명칭이다.

Me	메틸
Et	에틸
Pr	프로필
<i>i</i> -Pr	이소프로필
Bu	부틸
<i>i</i> -Bu	이소부틸
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -부틸
Ph	페닐
Bn	벤질
Boc 또는 BOC	<i>tert</i> -부틸옥시카르보닐
Boc ₂ O	디- <i>tert</i> -부틸 디카르보네이트
AcOH 또는 HOAc	아세트산
AlCl ₃	염화알루미늄
AIBN	아조비스이소부티로니트릴
BBr ₃	삼브로민화붕소

[0252]

BCl ₃	삼염화붕소
BEMP	2- <i>tert</i> -부틸이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸피히드로-1,3,2-디아자포스포린
BOP 시약	벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
버지스 시약	1-메톡시-N-트리에틸암모니오술포닐-메탄이미데이트
Cbz	카르보벤질옥시
DCM 또는 CH ₂ Cl ₂	디클로로메탄
CH ₃ CN 또는 ACN	아세토니트릴
CDCl ₃	듀테로-클로로포름
CHCl ₃	클로로포름
mCPBA 또는 m-CPBA	메타-클로로퍼벤조산
Cs ₂ CO ₃	탄산세슘
Cu(OAc) ₂	아세트산구리(II)
CuI	아이오딘화구리(I)
CuSO ₄	황산구리(II)
Cy ₂ NMe	N-시클로헥실-N-메틸시클로헥산아민
DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
DCE	1,2 디클로로에탄
DEA	디에틸아민
테스-마르틴	1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디히드로-1,2-벤지오독솔-3-(1H)-온
DIC 또는 DIPCDI	디이소프로필카르보디이미드
DIEA, DIPEA 또는 휘니그 염기	디이소프로필에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DME	1,2-디메톡시에탄

[0253]

DMF	디메틸 포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
cDNA	상보적 DNA
Dppp	(R)-(+)-1,2-비스(디페닐포스포노)프로판
DuPhos	(+)-1,2-비스((2S,5S)-2,5-디에틸포스포라노)벤젠
EDC	N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드
EDCI	N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-비스((2S,5S)-2,5-디에틸포스포라노)벤젠(1,5- 시클로옥타디엔)로듐(I) 트리플루오로메탄술포네이트
Et ₃ N 또는 TEA	트리에틸아민
EtOAc	에틸 아세테이트
Et ₂ O	디에틸 에테르
EtOH	에탄올
GMF	유리 마이크로섬유 필터
그룹스 II	(1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리텐) 디클로로(페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀)루테튬
HCl	염산
HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HEPES	4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-에탄술포산
Hex	헥산
HOBt 또는 HOBT	1-히드록시벤조트리아졸
H ₂ O ₂	과산화수소
H ₂ SO ₄	황산
IBX	2-아이오독시벤조산
InCl ₃	염화인듐(III)

[0254]

존스 시약	수성 H ₂ SO ₄ 중 CrO ₃ , 2 M
K ₂ CO ₃	탄산칼륨
K ₂ HPO ₄	이염기성 인산칼륨
K ₃ PO ₄	삼염기성 인산칼륨
KOAc	아세트산칼륨
K ₃ PO ₄	인산칼륨
LAH	수소화알루미늄리튬
LG	이탈기
LiOH	수산화리튬
MeOH	메탄올
MgSO ₄	황산마그네슘
MsOH 또는 MSA	메틸술폰산
NaCl	염화나트륨
NaH	수소화나트륨
NaHCO ₃	중탄산나트륨
Na ₂ CO ₃	탄산나트륨
NaOH	수산화나트륨
Na ₂ SO ₃	아황산나트륨
Na ₂ SO ₄	황산나트륨
NBS	N-브로모숙신이미드
NCS	N-클로로숙신이미드
NH ₃	암모니아
NH ₄ Cl	염화암모늄
NH ₄ OH	수산화암모늄
NH ₄ COOH	포름산암모늄
NMM	N-메틸모르폴린
OTf	트리플레이트 또는 트리플루오로메탄술포네이트
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

[0255]

Pd(OAc) ₂	아세트산팔라듐(II)
Pd/C	탄소 상 팔라듐
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)
Ph ₃ PCl ₂	트리페닐포스핀 디클로라이드
PG	보호기
POCl ₃	옥시염화인
i-PrOH 또는 IPA	이소프로판올
PS	폴리스티렌
rt	실온
SEM-Cl	2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드
SiO ₂	실리카 산화물
SnCl ₂	염화주석(II)
TBAI	테트라- <i>n</i> -부틸암모늄 아이오다이드
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TMSCHN ₂	트리메틸실릴디아조메탄
[®] T3P	프로판 포스폰산 무수물
TRIS	트리스 (히드록시메틸) 아미노메탄
pTsOH	<i>p</i> -톨루엔술포산

[0256]

[0257]

본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 수많은 방식으로 제조될 수 있으며, 이는 섹션 VI에 보다 상세히 기재된다.

[0258]

IV. 생물학

[0259]

혈액 응고는 유기체 지혈의 조절에 필수적이면서, 또한 수많은 병리학적 상태에 수반된다. 혈전증에서, 혈병, 또는 혈전은 형성되어 국부적으로 순환을 폐쇄시킴으로써, 허혈 및 기관 손상을 야기할 수 있다. 대안적으로, 색전증으로 공지된 과정에서, 혈병은 축출되어 후속적으로 원위 혈관에 갇히게 될 수 있고, 여기서 이는 다시 허혈 및 기관 손상을 야기한다. 병리학적 혈전 형성에서 비롯되는 질환은 집합적으로 혈전색전성 장애로 지칭되며, 급성 관상동맥 증후군, 불안정형 협심증, 심근경색, 심장강에서의 혈전증, 허혈성 졸중, 심부 정맥 혈전증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 일과성 허혈 발작, 및 폐 색전증을 포함한다. 또한, 혈전증은 카테터, 스텐트, 인공 심장 판막, 및 혈액투석 막을 포함한, 혈액과 접촉하는 인공 표면 상에서 발생한다.

[0260]

일부 상태가 혈전증 발병의 위험에 기여한다. 예를 들어, 혈관벽의 변경, 혈류에서의 변화, 및 혈관 구획의 조성에서의 변경. 이들 위험 인자는 집합적으로 비르호(Virchow) 3징후로서 공지되어 있다. 문헌 [Colman, R.W. et al., eds., *Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*, 5th Edition, p. 853, Lippincott Williams & Wilkins (2006)].

[0261]

항혈전제는 비르호 3징후로부터의 하나 이상의 위험 원자의 존재로 인해 혈전색전성 질환 발병의 위험이 있는 환자에게 빈번하게 제공되어 폐쇄성 혈전의 형성을 예방 (1차 예방)한다. 예를 들어, 정형외과 수술 세팅 (예를 들어, 고관절 및 슬관절 치환술)에서, 항혈전제는 외과적 절차 이전에 빈번하게 투여된다. 항혈전제는 혈류 변경 (정체), 잠재적인 외과적 혈관벽 손상, 뿐만 아니라 수술과 관련된 급성기 반응에 기인한 혈액 조성에서의 변화에 의해 가해진 혈전유발 자극을 상쇄한다. 1차 예방을 위한 항혈전제의 용도의 또 다른 예는 혈전성 심혈관 질환 발병에 대한 위험이 있는 환자에게 혈소판 활성화 억제제인 아스피린을 투여하는 것이다. 이러한 세팅에서 잘 인지되어 있는 위험 인자는 연령, 남성 성별, 고혈압, 당뇨병, 지질 변경, 및 비만을 포함한다.

[0262]

또한 항혈전제는 초기 혈전성 에피소드 후 2차 예방에 지시된다. 예를 들어, 인자 V (또한 인자 V 라이덴으로서 공지됨)에서의 돌연변이 및 추가의 위험 인자 (예를 들어, 임신)를 갖는 환자에게 항응고제를 투여하여 정맥 혈전증의 재발을 예방한다. 또 다른 예는 급성 심근경색 또는 급성 관상동맥 증후군의 병력을 갖는 환자에서의

심혈관 사건의 2차 예방을 수반한다. 임상 세팅에서, 아스피린 및 클로피도그렐 (또는 다른 티에노피리딘)의 조합물은 제2 혈전성 사건을 예방하는데 사용될 수 있다.

[0263] 또한, 항혈전제는 질환 상태가 이미 시작된 후 그것을 치료 (즉, 그의 발생을 저지함으로써)하기 위해 주어진다. 예를 들어, 심부 정맥 혈전증을 나타내는 환자는 항응고제 (즉, 헤파린, 와파린, 또는 LMWH)로 치료되어 정맥 폐쇄의 추가의 성장을 예방한다. 시간이 지나면서, 이들 작용제는 또한, 혈전유발 인자 및 항응고/전섬유소용해 경로 사이의 균형이 후자로 기울어지도록 변하기 때문에 질환 상태의 퇴행을 야기한다. 동맥 혈관상에 관한 예는 급성 심근경색 또는 급성 관상동맥 증후군을 갖는 환자를 아스피린 및 클로피도그렐로 치료하여 혈관 폐쇄의 추가의 성장을 예방하여 결과적으로 혈전성 폐쇄의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[0264] 따라서, 항혈전제는 혈전색전성 장애의 1차 및 2차 예방 (즉, 예방 또는 위험 감소), 뿐만 아니라 이미 존재하는 혈전성 과정의 치료를 위해서도 널리 사용된다. 혈액 응고를 억제하는 약물, 또는 항응고제는 "혈전색전성 장애의 예방 및 치료를 위한 중추적 작용제"이다 (Hirsh, J. et al., *Blood*, 105:453-463 (2005)).

[0265] 응고 개시의 대안적 방식은 혈액이 인공 표면에 노출될 때 (예를 들어, 혈액투석, "온-펌프(on-pump)" 심혈관 수술, 혈관 이식편, 박테리아 패혈증 동안) 세포 표면, 세포 수용체, 세포 파편, DNA, RNA, 및 세포외 매트릭스 상에서 작용한다. 이 과정은 또한 접촉 활성화로 명명된다. 인자 XII의 표면 흡수는 인자 XII 분자에서의 입체형태적 변화를 유발하고, 그에 의해 단백질분해 활성 인자 XII 분자 (인자 XIIa 및 인자 XIIf)에 대한 활성화를 용이하게 한다. 인자 XIIa (또는 XIIf)는 혈장 프리칼리크레인 및 인자 XI를 포함한 다수의 표적 단백질을 갖는다. 활성 혈장 칼리크레인은 추가로 인자 XII를 활성화시켜, 접촉 활성화의 증폭으로 이어진다. 대안적으로, 세린 프로테아제 프롤릴카르복실펩티다제는 세포의 표면 및 매트릭스 상에 형성된 다중단백질 복합체에서 고분자량 키니노겐과 복합체화된 혈장 칼리크레인을 활성화시킬 수 있다 (Shariat-Madar et al., *Blood*, 108:192-199 (2006)). 접촉 활성화는 혈전증 및 염증의 조절에 대해 부분적으로 원인이 되는 표면 매개 과정이며, 적어도 부분적으로, 섬유소용해-, 보체-, 키니노겐/키닌-, 및 다른 체액 및 세포 경로에 의해 매개된다 (검토를 위해, 문헌 [Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, pp. 105-128 (1998)] 참조). 혈전색전성 질환에 대한 접촉 활성화 시스템의 생물학적 관련성은 인자 XII 결핍 마우스의 표현형에 의해 지지된다. 보다 구체적으로, 인자 XII 결핍 마우스는 여러 혈전증 모델 뿐만 아니라 졸중 모델에서 혈전성 혈관 폐쇄로부터 보호되고, XII 결핍 마우스의 표현형은 XI 결핍 마우스와 동일하였다 (Renne et al., *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006)). 인자 XI이 인자 XIIa로부터 하류라는 사실은 XII 및 XI 결핍 마우스의 동일한 표현형과 조합되어, 접촉 활성화 시스템이 생체내 인자 XI 활성화에서 주요 역할을 할 수 있음을 시사한다.

[0266] 인자 XI는 트립신-유사 세린 프로테아제의 지모겐이고, 혈장에 비교적 낮은 농도로 존재한다. 내부 R369-I370 결합에서의 단백질분해 활성화는 중쇄 (369개 아미노산) 및 경쇄 (238개 아미노산)를 산출한다. 후자는 전형적 트립신-유사 촉매 3징후 (H413, D464, 및 S557)를 함유한다. 트롬빈에 의한 인자 XI의 활성화는 음으로 하전된 표면 상에서, 가장 가능성 있게는 활성화 혈소판의 표면 상에서 발생하는 것으로 여겨진다. 혈소판은 활성화 인자 XI에 대한 고친화도 (0.8 nM) 특이적 부위 (130-500/혈소판)를 함유한다. 활성화 후, 인자 XIa는 표면 결합 상태로 남아서, 인자 IX를 그의 정상 거대분자 기질로서 인지한다. (Galani, D., *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:198-204 (2000)).

[0267] 상기 기재된 피드백 활성화 메카니즘에 더하여, 트롬빈은, 피브린 상의 C-말단 리신 및 아르기닌 잔기를 절단하여 조직-유형 플라스미노겐 활성화제 (tPA) 의존성 플라스미노겐 활성화를 증진시키는 피브린의 능력을 감소시키는 혈장 카르복시펩티다제인, 트롬빈 활성화 섬유소용해 억제제 (TAFI)를 활성화시킨다. FXIa에 대한 항체의 존재 하에, 혈병 용해는 혈장 TAFI 농도와는 독립적으로 보다 빠르게 발생할 수 있다. (Bouma, B.N. et al., *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001)). 따라서, 인자 XIa의 억제제는 항응고성 및 전섬유소용해성일 것으로 예상된다.

[0268] 인자 XI의 표적화의 항-혈전색전성 효과에 대한 추가의 증거는 인자 XI이 결핍된 마우스로부터 유도된다. 완전한 fXI 결핍은 마우스를 염화제2철 (FeCl₃)-유발 경동맥 혈전증으로부터 보호하였음이 입증된 바 있다 (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). 또한, 인자 XI 결핍은 완전한 단백질 C 결핍의 주산기 치사 표현형을 구출한다 (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)). 게다가, 인간 인자 XI에 대한 개코원숭이 교차-반응성, 기능 차단 항체는 개코원숭이 동맥 - 정맥 션트 혈전증으로부터 보호한다 (Gruber et al., *Blood*, 102:953-955 (2003)). 인자

XIa의 소분자 억제제의 항혈전 효과에 대한 증거는 또한 공개된 미국 특허 출원 번호 2004/0180855 A1에 개시되어 있다. 종합하면, 이들 연구는 인자 XI의 표적화가 혈전성 및 혈전색전성 질환 성향을 감소시킬 것임을 시사한다.

- [0269] 유전적 증거는 인자 XI가 정상 항상성에 필요하지 않음을 나타내고, 이는 경쟁 항혈전 메카니즘에 비해 인자 XI 메카니즘의 우월한 안전성 프로파일을 암시한다. A형 혈우병 (인자 VIII 결핍) 또는 B형 혈우병 (인자 IX 결핍)과 달리, 인자 XI 결핍 (C형 혈우병)을 야기하는 인자 XI 유전자의 돌연변이는 주로 수술후 또는 외상후 출혈, 드물게는 자발성 출혈을 특징으로 하는 경도 내지 중등도의 출혈 소질만을 초래한다. 수술후 출혈은 주로 고농도의 내인성 섬유소용해 활성을 갖는 조직 (예를 들어, 구강 및 비뇨생식기계)에서 발생한다. 대부분의 경우 임의의 이전 출혈 병력 없이 aPTT (고유 시스템)의 수술전 연장에 의해 우연히 확인된다.
- [0270] 항응고 요법으로서의 XIa 억제제의 증가된 안전성은, 어떠한 검출가능한 인자 XI 단백질도 갖지 않는 인자 XI 녹아웃 마우스가 정상 발생을 겪고 정상 수명을 갖는다는 사실에 의해 추가로 지지된다. 자발성 출혈에 대한 어떠한 증거도 나타낸 바 없다. aPTT (고유 시스템)는 유전자 용량-의존성 방식으로 연장된다. 흥미롭게도, 심지어 응고 시스템의 심한 자극 (꼬리 횡절단) 후에도, 출혈 시간은 야생형 및 이형접합 한배 새끼와 비교 시에 유의하게 연장되지 않는다. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997)). 종합하면, 이들 관찰은 인자 XIa 억제제의 높은 수준이 양호하게 허용되어야 함을 시사한다. 이는 인자 XII를 제외한 다른 응고 인자를 사용한 유전자 표적화 실험과 상반된다.
- [0271] 인자 XI의 생체내 활성화는 C1 억제제 또는 알파 1 항트립신과의 복합체 형성에 의해 결정될 수 있다. 급성 심근경색 (AMI)을 갖는 50명 환자 연구에서, 환자의 대략 25%는 복합체 ELISA의 정상 범위 상한 초과값을 가졌다. 상기 연구는, AMI를 갖는 환자의 적어도 하위집단에서, 인자 XI 활성화가 트롬빈 형성에 기여한다는 증거로서 보여질 수 있다 (Minnema, M.C. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000)). 제2 연구는 관상 동맥경화증의 정도와, 알파 1 항트립신과 복합체를 형성한 인자 XIa 사이의 양성 상관관계를 확립한다 (Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995)). 또 다른 연구에서, 환자에서의 90번째 백분위수 초과인 인자 XI 수준은 2.2배 증가된 정맥 혈전증 위험과 연관되었다 (Meijers, J.C.M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000)).
- [0272] 또한, 공지된 세린 프로테아제 억제제와 비교하여 시험관내 응고 검정, 예컨대 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 또는 프로트롬빈 시간 (PT) 검정에서 개선된 활성을 갖는 신규 화합물을 밝혀내는 것이 바람직하다. (aPTT 및 PT 검정의 기재에 대하여, 문헌 [Goodnight, S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 2nd Edition, pp. 41-51, McGraw-Hill, New York (2001)] 참조).
- [0273] 예로서 제공되고 제한하는 것으로 의도되지는 않는 하기 카테고리 중 하나 이상에서, 공지된 세린 프로테아제 억제제와 비교하여 유리하고 개선된 특징을 갖는 화합물을 밝혀내는 것이 또한 요망되고 바람직하다: (a) 경구 생체이용률, 반감기, 및 클리어언스를 포함한 약동학적 특성; (b) 제약 특성; (c) 투여량 요건; (d) 혈중 농도 최고효과 대 최저효과 특징을 감소시키는 인자; (e) 수용체에서 활성 약물의 농도를 증가시키는 인자; (f) 임상적 약물-약물 상호작용에 대한 부담을 감소시키는 인자; (g) 다른 생물학적 표적에 대한 선택성을 포함한 유해 부작용에 대한 잠재력을 감소시키는 인자; 및 (h) 제조 비용 또는 실행가능성을 개선시키는 인자.
- [0274] 전임상 연구는, 지혈이 유지된 용량에서, 동맥 혈전증의 토끼 및 래트 모델에서의 소분자 인자 XIa 억제제의 유의한 항혈전 효과를 입증하였다. (Wong P.C. et al., *American Heart Association Scientific Sessions*, Abstract No. 6118, November 12-15, 2006; Schumacher, W. et al., *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., *European Journal of Pharmacology*, 167-174 (2007)). 게다가, 특정한 XIa 억제제에 의한 aPTT의 시험관내 연장은 본 발명자들의 혈전증 모델에서의 우수한 효능 예측 인자인 것으로 관찰되었다. 따라서, 시험관내 aPTT 시험은 생체내 효능에 대한 대용물로서 사용될 수 있다.
- [0275] 본원에 사용된 용어 "환자"는 모든 포유동물 종을 포괄한다.
- [0276] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포괄하며, (a) 질환-상태를 억제하는 것, 즉, 그의 발생을 저지하는 것; 및/또는 (b) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉, 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.
- [0277] 본원에 사용된 "예방"은 환자에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변

이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 투여함으로써 위험을 감소 및/또는 최소화 및/또는 질환 상태의 재발의 위험을 감소시키는 질환 상태의 예방적 치료이다. 일반적 집단과 비교하여 임상 질환 상태를 앓을 위험을 증가시키는 것으로 공지된 인자에 기반하여 예방 요법을 위한 환자가 선택될 수 있다. 예방 치료의 경우에, 임상 질환 상태의 병태는 나타내어질 수 있거나 아직 나타내어지지 않을 수 있다. "예방" 치료는 (a) 1차 예방 및 (b) 2차 예방으로 나뉠 수 있다. 1차 예방은 임상 질환 상태를 갖는 것으로 아직 나타내어진 바 없는 환자에서의 질환 상태의 위험을 감소 또는 최소화시키기 위한 치료로서 정의되지만, 2차 예방은 동일한 또는 유사한 임상 질환 상태의 재발 또는 제2 발생의 위험을 최소화 또는 감소시키는 것으로서 정의된다.

[0278] 본원에 사용된 "방지"는 임상적 질환-상태의 발생 확률을 감소시키는 것을 목표로 하는, 포유동물, 특히 인간에서의 준임상적 질환-상태의 예방적 치료를 포괄한다. 일반 집단과 비교하여 임상 질환 상태를 앓을 위험을 증가시키는 것으로 공지된 인자에 기반하여 예방적 요법을 위한 환자가 선택된다.

[0279] 본원에 사용된 "위험 감소"는 임상 질환 상태의 발병률을 낮추는 요법을 포괄한다. 이에 따라, 1차 및 2차 예방 요법은 위험 감소의 예이다.

[0280] "치료 유효량"은 단독으로 또는 조합하여 투여되는 경우에 인자 XIa 및/또는 혈장 칼리크레인을 억제하고/거나 본원에 열거된 장애를 예방 또는 치료하기 위해 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하도록 의도된다. 조합에 적용되는 경우에, 용어는, 조합되어 연속적으로 또는 동시에 투여되든지 간에, 예방 또는 치료 효과를 유발하는 활성 성분의 합한 양을 지칭한다.

[0281] 본원에 사용된 용어 "혈전증"은 혈전의 형성 또는 존재; 혈관에 의해 공급되는 조직의 허혈 또는 경색을 야기할 수 있는 혈관 내 응고를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "색전증"은 혈류에 의해 그의 침적 부위로 보내진 혈병 또는 이물질에 의해 동맥이 갑작스럽게 차단되는 것을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "혈전색전증"은 혈류에 의해 원래의 부위로부터 운반되어 또 다른 혈관을 막는 혈전성 물질로의 혈관 폐쇄를 지칭한다. 용어 "혈전색전성 장애"는 "혈전성" 및 "색전성" 장애 (상기 정의됨) 둘 다를 수반한다.

[0282] 본원에 사용된 용어 "혈전색전성 장애"는 동맥 심혈관 혈전색전성 장애, 정맥 심혈관 또는 뇌혈관 혈전색전성 장애, 및 심방실에서의 또는 말초 순환에서의 혈전색전성 장애를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "혈전색전성 장애"는 또한 불안정형 협심증 또는 다른 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 1차 또는 재발성 심근경색, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌 동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료 이식물, 장치 또는 절차로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택되나, 이에 제한되지는 않는 특정 장애를 포함한다. 의료용 이식물 또는 장치는 인공 판막, 인공 밸브, 유치 카테터, 스텐트, 혈액 산소공급기, 션트, 혈관 접근 포트, 심실 보조 장치 및 인공 심장 또는 심방실, 및 혈관 이식편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 절차는 심폐 우회로, 경피 관상동맥 개입 및 혈액투석을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 실시양태에서, 용어 "혈전색전성 장애"는 급성 관상동맥 증후군, 졸중, 심부 정맥 혈전증, 및 폐 색전증을 포함한다.

[0283] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 치료를 위한 방법을 제공하며, 여기서 혈전색전성 장애는 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌 동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료용 이식물, 장치 또는 절차로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 치료를 위한 방법을 제공하며, 여기서 혈전색전성 장애는 급성 관상동맥 증후군, 졸중, 정맥 혈전증, 심방 세동, 및 의료용 이식물 및 장치로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택된다.

[0284] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 1차 예방을 위한 방법을 제공하며, 여기서 혈전색전성 장애는 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 심근경색, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌 동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료용 이식물, 장치 또는 절차로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 1차 예방을 위한 방법을 제공하며, 여기서 혈전색전성 장애는 급성 관상동맥 증후군, 졸중, 정맥 혈전증, 및 의료용 이식물 및 장치로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택된다.

[0285] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 2차 예방을 위한 방법을 제공하며, 여기서 혈전색전성 장애

에는 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 재발성 심근경색, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성 동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌 동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료용 이식물, 장치 또는 절차로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 2차 예방을 위한 방법을 제공하며, 여기서 혈전색전성 장애는 급성 관상동맥 증후군, 졸중, 심방 세동 및 정맥 혈전증으로부터 선택된다.

[0286] 본원에 사용된 용어 "졸중"은 총경동맥, 내경동맥 또는 뇌내 동맥에서의 폐쇄성 혈전증에서 비롯되는 색전성 졸중 또는 아테롬성혈전성 졸중을 지칭한다.

[0287] 유의할 점은 혈전증이 혈관 폐쇄 (예를 들어, 우회술 후) 및 재폐쇄 (예를 들어, 경피 경관 관상 동맥성형술 동안 또는 그 후)를 포함한다는 것이다. 혈전색전성 장애는 아테롬성동맥경화증, 수술 또는 수술 합병증, 장기간 부동상태, 심방 세동, 선천성 혈전성향증, 압, 당뇨병, 의약 또는 호르몬의 영향, 및 임신 합병증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 상태에서부터 유발될 수 있다.

[0288] 혈전색전성 장애는 아테롬성동맥경화증을 갖는 환자와 빈번하게 연관된다. 아테롬성동맥경화증에 대한 위험 인자는 남성 성별, 연령, 고혈압, 지질 장애, 및 당뇨병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 아테롬성동맥경화증에 대한 위험 인자는 동시에 아테롬성동맥경화증의 합병증, 즉, 혈전색전성 장애에 대한 위험 인자이다.

[0289] 유사하게, 심방 세동은 혈전색전성 장애와 빈번하게 연관된다. 심방 세동 및 후속 혈전색전성 장애에 대한 위험 인자는 심혈관 질환, 류마티스성 심장 질환, 비류마티스성 승모판 질환, 고혈압 심혈관 질환, 만성 폐 질환, 및 다양한 기타 심장 이상 뿐만 아니라 갑상선중독증을 포함한다.

[0290] 당뇨병은 아테롬성동맥경화증 및 혈전색전성 장애와 빈번하게 연관된다. 보다 흔한 제2형에 대한 위험 인자는 가족력, 비만, 신체적 비활동성, 인종/민족, 이전의 손상된 공복 글루코스 장애 또는 글루코스 내성 검사, 임신성 당뇨병 또는 "거대아" 출산의 이력, 고혈압, 저 HDL 콜레스테롤, 및 다낭성 난소 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0291] 선천성 혈전성향증에 대한 위험 인자는 응고 인자의 기능 획득 돌연변이 또는 항응고- 또는 섬유소용해 경로에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다.

[0292] 혈전증은 다양한 종양 유형, 예를 들어, 췌장암, 유방암, 뇌 종양, 폐암, 난소암, 전립선암, 위장 악성종양, 및 호지킨 또는 비-호지킨 림프종과 연관된 바 있다. 최근 연구는 혈전증을 갖는 환자에서의 암의 빈도가 일반 인구에서의 특정한 암 유형의 빈도를 반영함을 시사한다 (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722 (2005)). 따라서, 혈전증과 연관된 가장 통상적인 암은 남성에서 전립선암, 결장직장암, 뇌암, 및 폐암이고, 여성에서 유방암, 난소암, 및 폐암이다. 암 환자에서의 정맥 혈전색전증 (VTE) 관찰 비율은 유의하다. 상이한 종양 유형 사이의 다양한 VTE 비율은 환자 집단의 선택과 관련될 가능성이 가장 높다. 혈전증 위험이 있는 암 환자는 임의의 또는 모든 하기의 위험 인자를 보유할 수 있다: (i) 암의 병기 (즉, 전이의 존재), (ii) 중심 정맥 카테터의 존재, (iii) 수술 및 화학요법을 포함한 항암 요법, 및 (iv) 호르몬 및 항혈관신생 약물. 따라서, 진행성 종양을 갖는 환자에게 헤파린 또는 저분자량 헤파린을 투여하는 것은 혈전색전성 장애를 예방하는 통상적인 임상 실무이다. 수많은 저분자량 헤파린 제제가 이들 적응증에 대해 FDA에 의해 승인된 바 있다.

[0293] 의학적 암 환자에서 VTE의 예방을 고려하는 3가지 주요 임상 상황이 있다: (i) 환자가 장기간 동안 병상에 있음; (ii) 외래 환자가 화학요법 또는 방사선을 받고 있음; (iii) 환자가 유치 중심 정맥 카테터를 갖고 있음. 미분획 헤파린 (UFH) 및 저분자량 헤파린 (LMWH)은 수술 중인 암 환자에서 효과적인 항혈전제이다. (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery*, 88:913-930 (2001)).

[0294] A. 시험관내 검정

[0295] 응고 인자 XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, 혈장 칼리크레인 키모트립신, 트립신또는 트롬빈의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 유효성은 각각 정제된 관련 세린 프로테아제 및 적절한 합성 기질을 사용하여 결정할 수 있다. 관련 세린 프로테아제에 의한 발색원성 또는 형광원성 기질의 가수분해율을 본 발명의 화합물의 부재 및 존재 하에 둘 다 측정하였다. 기질의 가수분해는 405 nm에서의 흡광도의 증가를 측정함으로써 분광광도측정법으로 모니터링되는 pNA (파라 니트로아닐린)의 방출, 또는 380 nm에서의 여기로 460 nm에서의 방출의 증가를 측정함으로써 분광형광측정법으로 모니터링되는 AMC (아미노 메틸쿠마린)의 방출을 초래하였다. 억제제의 존재 하의 흡

광도 또는 형광 변화 비율의 감소는 효소 억제를 나타낸다. 이러한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 본 검정의 결과는 억제 상수, K_i 로 표현된다.

- [0296] 인자 XIa 결정은 145 mM NaCl, 5 mM KCl, 및 0.1% PEG 8000 (폴리에틸렌 글리콜; JT 베이커) 또는 피셔 사이 언티픽)을 함유하는 pH 7.4에서의 50 mM HEPES 완충제 중에서 수행하였다. 상기 결정은 25-200 pM 최종 농도의 정제된 인간 인자 XIa (헤마톨로직 테크놀로지스(Haematologic Technologies)) 및 0.0002-0.001M 농도의 합성 기질 S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; 크로모게닉스(CHROMOGENIX)® 또는 아나스펙(AnaSpec))을 사용하여 수행하였다.
- [0297] 인자 VIIa 결정은 0.005 M 염화칼슘, 0.15 M 염화나트륨, 0.1% PEG 8000을 함유하는 pH 7.5에서의 0.05 M HEPES 완충제 중에서 수행하였다. 상기 결정은 0.5-10 nM 최종 검정 농도의 정제된 인간 인자 VIIa (헤마톨로 직 테크놀로지스) 또는 재조합 인간 인자 VIIa (노보 노르디스크(Novo Nordisk)), 10-40 nM 농도의 재조합 가용 성 조직 인자 및 0.001-0.0075M 농도의 합성 기질 H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; 크로모게닉스® 또는 BMPM-2; 아나스펙)를 사용하여 수행하였다.
- [0298] 인자 IXa 결정은 0.005 M 염화칼슘, 0.1 M 염화나트륨, 0.0000001 M 레플루단(Refludan) (버렉스(Berlex)), 0.05 M 트리스(TRIS) 염기 및 pH 7.4에서의 0.5% PEG 8000 중에서 수행하였다. 레플루단은 인간 인자 IXa의 상업적 제제 내 소량의 트롬빈을 억제하기 위해 첨가하였다. 상기 결정은 20-100 nM의 최종 검정 농도에서의 정제된 인간 인자 IXa (헤마톨로직 테크놀로지스) 및 0.0004-0.0005 M의 농도에서의 합성 기질 PCIXA2100-B (센 터캠(CenterChem)) 또는 페파플루오르(Pefafleur) IXa 3688 (H-D-Leu-Ph¹Gly-Arg-AMC; 센터캠)을 사용하여 수 행하였다.
- [0299] 인자 Xa 결정은 0.2 M 염화나트륨 및 0.5% PEG 8000을 함유하는 pH 7.5에서의 0.1 M 인산나트륨 완충제 중에서 수행하였다. 상기 결정은 150-1000 pM 최종 검정 농도의 정제된 인간 인자 Xa (헤마톨로직 테크놀로지스) 및 0.0002-0.00035M 농도의 합성 기질 S-2222 (Bz-Ile-Glu (감마-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; 크로모게닉스®)를 사용 하여 수행하였다.
- [0300] 인자 XIIa 결정은 0.145 M NaCl, 0.05 M KCl, 및 0.1% PEG 8000을 함유하는 pH 7.4에서의 0.05 M HEPES 중에서 수행하였다. 상기 결정은 4 nM 최종 농도의 정제된 인간 인자 XIIa (아메리칸 다이아그노스티카(American Diagnostica)) 및 0.00015M 농도의 합성 기질 스펙트로자임(SPECTROZYME)® #312 (H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH; 아메리칸 다이아그노스티카)를 사용하여 수행하였다.
- [0301] 혈장 칼리크레인 결정은 0.1-0.2 M 염화나트륨 및 0.5% PEG 8000을 함유하는 pH 7.5에서의 0.1 M 인산나트륨 완 충제 중에서 수행하였다. 상기 결정은 200 pM 최종 검정 농도의 정제된 인간 혈장 칼리크레인 (엔자임 리서치 래보러토리즈(Enzyme Research Laboratories)) 및 0.00008-0.0004M 농도의 합성 기질 S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; 크로모게닉스®)를 사용하여 수행하였다.
- [0302] 트롬빈 결정은 0.2 M 염화나트륨 및 0.5% PEG 8000을 함유하는 pH 7.5에서의 0.1 M 인산나트륨 완충제 중에서 수행하였다. 상기 결정은 200-250 pM 최종 검정 농도의 정제된 인간 알파 트롬빈 (헤마톨로직 테크놀로지스 또 는 엔자임 리서치 래보러토리즈) 및 0.0002-0.0004M 농도의 합성 기질 S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; 크로모게 닉스® 또는 아나스펙)을 사용하여 수행하였다.
- [0303] 각 프로테아제에 의한 기질 가수분해를 위한, 미카엘리스 상수, K_m 은 억제제의 부재 하에서 25°C 또는 37°C에서 결정하였다. K_i 의 값은 프로테아제가 기질과 억제제의 존재 하에 반응하도록 함으로써 결정하였다. 반응은 (프 로테아제에 따라서) 20-180분의 기간 동안 진행되도록 하였고, 속도 (흡광도 또는 형광 변화 대 시간의 비율)를 측정하였다. 하기 관계식을 K_i 값을 계산하는데 사용하였다:
- [0304] $(V_{max} * S) / (K_m + S)$
- [0305] 1개의 결합 부위를 갖는 경쟁적 억제제에 대한 $(v_o - v_s) / v_s = I / (K_i * (1 + S / K_m))$; 또는
- [0306] $v_s / v_o = A + ((B - A) / (1 + (IC_{50} / (I)^n)))$; 및
- [0307] 경쟁적 억제제에 대한 $K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$
- [0308] 여기서:

- [0309] v_0 는 억제제 부재 하의 대조군의 속도이고;
- [0310] v_s 는 억제제 존재 하의 속도이고;
- [0311] V_{max} 는 최대 반응 속도이고;
- [0312] I 는 억제제의 농도이고;
- [0313] A 는 남아 있는 최소 활성이고 (통상적으로 0에 고정됨);
- [0314] B 는 남아 있는 최대 활성이고 (통상적으로 1.0에 고정됨);
- [0315] n 은 잠재적 억제제 결합 부위의 수 및 협동성의 척도인 힐 계수이고;
- [0316] IC_{50} 은 검정 조건 하에 50% 억제를 생성하는 억제제의 농도이고;
- [0317] K_i 는 효소:억제제 복합체의 해리 상수이고;
- [0318] S 는 기질의 농도이고;
- [0319] K_m 은 기질에 대한 미카엘리스 상수이다.
- [0320] 화합물의 선택성은 관심 프로테아제에 대한 K_i 값과 주어진 프로테아제에 대한 K_i 값의 비 (즉, FXIa 대 프로테아제 P에 대한 선택성 = 프로테아제 P에 대한 K_i /FXIa에 대한 K_i)를 취함으로써 평가할 수 있다. 선택성 비 >20을 갖는 화합물은 선택적인 것으로 고려된다.
- [0321] 응고의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 유효성은 표준 또는 변형된 응고 검정을 사용하여 결정할 수 있다. 억제제 존재 하의 혈장 응고 시간의 증가는 항응고를 나타낸다. 상대 응고 시간은 억제제 존재 하의 응고 시간을 억제제 부재 하의 응고 시간으로 나눈 것이다. 본 검정의 결과는, 억제제 부재 하의 응고 시간에 관해 각각 1.5배 또는 2배까지 응고 시간을 증가시키는데 요구되는 억제제 농도인 $IC_{1.5x}$ 또는 IC_{2x} 로 표현할 수 있다. $IC_{1.5x}$ 또는 IC_{2x} 는 상대 응고 시간 대 억제제 농도 플롯으로부터의 선형 내삽에 의해, $IC_{1.5x}$ 또는 IC_{2x} 를 포괄하는 억제제 농도를 사용하여 밝혀진다.
- [0322] 응고 시간은 시트레이트 처리된 정상 인간 혈장 뿐만 아니라 수많은 실험 동물 종 (예를 들어, 래트 또는 토끼)으로부터 획득한 혈장을 사용하여 결정한다. 화합물을 10 mM DMSO 원액으로 시작하여 혈장 중에 희석한다. DMSO의 최종 농도는 2% 미만이다. 혈장 응고 검정은 자동화 응고 분석기 (시스맥스(Sysmex), 데이드-베링(Dade-Behring), 일리노이주)에서 수행한다. 유사하게, 응고 시간은 본 발명의 화합물을 투여한 실험 동물 종 또는 인간으로부터 결정할 수 있다.
- [0323] 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT)은 액틴(ACTIN®) FSL (데이드-베링, 일리노이주)을 패키지 삼입물에서의 지침에 따라 사용하여 결정한다. 혈장 (0.05 mL)은 37°C로 1분 동안 가온한다. 액틴® FSL (0.05 mL)을 혈장에 첨가하고, 추가로 2 내지 5분 동안 인큐베이션시킨다. 염화칼슘 (25 mM, 0.05 mL)을 반응물에 첨가하여 응고를 개시시킨다. 응고 시간은 염화칼슘을 첨가한 순간부터 혈병이 검출될 때까지의 초 단위 시간이다.
- [0324] 프로트롬빈 시간 (PT)은 트롬보플라스틴 (트롬보플라스틴 C 플러스 또는 이노빈(Innovin)®, 데이드-베링, 일리노이주)을 패키지 삼입물에서의 지침에 따라 사용하여 결정한다. 혈장 (0.05 mL)은 37°C로 1분 동안 가온한다. 트롬보플라스틴 (0.1 mL)을 혈장에 첨가하여 응고를 개시시킨다. 응고 시간은 트롬보플라스틴을 첨가한 순간부터 혈병이 검출될 때까지의 초 단위 시간이다.
- [0325] 키모트립신 결정은 145 mM NaCl, 5 mM KCl, 및 0.1% PEG 8000 (폴리에틸렌 글리콜; JT 베이커 또는 피셔 사이언티픽)을 함유하는 pH 7.4에서의 50 mM HEPES 완충제 중에서 수행하였다. 상기 결정은 0.2-2 nM의 최종 농도에서의 정제된 인간 키모트립신 (칼바이오켄(Calbiochem)) 및 0.0005-0.005 M의 농도에서의 합성 기질 S-2586 (메톡시-숙시닐-Arg-Pro-Tyr-pNA; 크로모게닉스)을 사용하여 수행하였다.
- [0326] 트롬빈 결정은 0.2 M 염화나트륨 및 0.5% PEG 8000을 함유하는 pH 7.5에서의 0.1 M 인산나트륨 완충제 중에서 수행하였다. 상기 결정은 0.1-1 nM의 최종 검정 농도에서의 정제된 인간 트립신 (시그마(Sigma)) 및 0.0005-0.005 M의 농도에서의 합성 기질 S-2222 (Bz-Ile-Glu (감마-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; 크로모게닉스)를 사용하여 수행하였다.

- [0327] 하기 개시된 예시된 실시예는 상기 기재된 인자 XIa 검정에서 시험하였고, 인자 XIa 억제 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. $\leq 1.5 \mu\text{M}$ (1500 nM)의 인자 XIa 억제 활성 (K_i 값) 범위가 관찰되었다.
- [0328] 하기 개시된 예시된 실시예는 상기 기재된 혈장 칼리크레인 검정에서 시험하였고, 혈장 칼리크레인 억제 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. $\leq 15 \mu\text{M}$ (15000 nM)의 혈장 칼리크레인 억제 활성 (K_i 값)의 범위가 관찰되었다
- [0329] 생체내 검정
- [0330] 항혈전제로서의 본 발명의 화합물의 유효성은 생체내 전기-유발 경동맥 혈전증 모델 및 생체내 토끼 동맥-정맥 션트 혈전증 모델을 포함한, 관련 생체내 혈전증 모델을 사용하여 결정할 수 있다.
- [0331] a. 생체내 전기 유발 경동맥 혈전증 (ECAT) 모델
- [0332] 문헌 [Wong et al. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2000))]에 의해 기재된 토끼 ECAT 모델이 이 연구에 사용될 수 있다. 수컷 뉴질랜드 백색 토끼를 케타민 (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) 및 크실라진 (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM)으로 마취시켰다. 이들 마취제는 필요에 따라 보충된다. 전자기 유량 프로브는 단리된 경동맥의 절편 상에 위치시켜 혈류를 모니터링한다. 시험 작용제 또는 비히클은 혈전증의 개시 전 또는 후에 (i.v., i.p., s.c. 또는 경구로) 주어질 것이다. 혈전증 개시 전의 약물 치료는 혈전 형성의 위험을 예방 및 감소시키는 시험 작용제의 능력을 모델링하는데 사용되는 반면, 개시 후 투여는 기존 혈전성 질환을 치료하는 능력을 모델링하는데 사용된다. 혈전 형성은 외부 스테인레스-스틸 양극성 전극을 사용하여 3분 동안 4 mA에서 경동맥을 전기 자극함으로써 유도한다. 경동맥 혈류를 90-분 주기에 걸쳐 연속적으로 측정하여 혈전-유발 폐쇄를 모니터링하였다. 90분에 걸친 총 경동맥 혈류를 사다리꼴 규칙에 의해 계산한다. 이어서 90분에 걸친 평균 경동맥 혈류는 90분에 걸친 총 경동맥 혈류, 대조군 혈류가 90분 동안 연속적으로 유지된 경우에 유발될 것인 총 대조군 경동맥 혈류의 퍼센트로 전환함으로써 결정한다. 화합물의 ED_{50} (90분에 걸친 평균 경동맥 혈류를 대조군의 50%까지 증가시키는 용량)은 힐 S자형 E_{max} 방정식 (델타그래프(DeltaGraph); SPSS 인크.(SPSS Inc.), 일리노이주 시카고)을 사용하여 비선형 최소 제곱 회귀 프로그램에 의해 추정한다.
- [0333] b. 생체내 토끼 동맥-정맥 (AV) 션트 혈전증 모델
- [0334] 문헌 [Wong et al. (Wong, P.C. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292:351-357 (2000))]에 기재된 토끼 AV 션트 모델은 이 연구에 사용될 수 있다. 수컷 뉴질랜드 백색 토끼를 케타민 (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) 및 크실라진 (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM)으로 마취시켰다. 이들 마취제는 필요에 따라 보충된다. 대퇴 동맥, 경정맥 및 대퇴 정맥을 단리시키고 카테터를 삽입한다. 염수-충전된 AV 션트 장치를 대퇴 동맥 캐놀러와 대퇴 정맥 캐놀러 사이에 연결한다. AV 션트 장치는 타이콘 튜빙의 외부 피스 (길이 = 8 cm; 내부 직경 = 7.9 mm) 및 튜빙의 내부 피스 (길이 = 2.5 cm; 내부 직경 = 4.8 mm)으로 이루어진다. AV 션트는 또한 8-cm-길이 2-0 실크 실 (에티콘(Ethicon), 소머빌(Somerville), 뉴저지주)을 함유한다. 혈액은 대퇴 동맥으로부터 AV-션트를 통해 대퇴 정맥으로 흐른다. 실크 실에 대한 혈류의 노출은 유의한 혈전 형성을 유도한다. 40분 후, 션트를 분리하고, 혈전으로 덮인 실크 실을 칭량한다. 시험 작용제 또는 비히클은 AV 션트의 개방 전에 (i.v., i.p., s.c. 또는 경구로) 주어질 것이다. 혈전 형성의 백분율 억제를 각각의 치료군에 대해 결정한다. ID_{50} 값 (혈전 형성의 50% 억제를 생성하는 용량)은 힐 S자형 E_{max} 방정식 (델타그래프; SPSS 인크., 일리노이주 시카고)을 사용하여 비선형 최소 제곱 회귀 프로그램에 의해 추정한다.
- [0335] 이들 화합물의 항염증 효과는 C1-에스테라제 억제제 결핍 마우스를 사용하여 에반스 블루(Evans Blue) 염료 혈관외유출 검정으로 입증할 수 있다. 상기 모델에서, 마우스에 본 발명의 화합물을 투여하고, 에반스 블루 염료를 꼬리 정맥을 통해 주사하고, 블루 염료의 혈관외유출을 조직 추출물로부터 분광광도측정 수단에 의해 결정한다.
- [0336] 예를 들어, 온-펌프 심혈관 절차 동안 관찰되는 것과 같은 전신 염증 반응 증후군을 감소 또는 예방하는 본 발명의 화합물의 능력은 시험관내 관류 시스템에서, 또는 개 및 개코원숭이를 포함한 보다 큰 포유동물에서의 온-펌프 외과적 절차에 의해 시험할 수 있다. 본 발명의 화합물의 이익을 평가하기 위한 판독은 예를 들어 감소된 혈소판 손실, 감소된 혈소판 / 백혈구 복합체, 혈장에서의 감소된 호중구 엘라스타제 수준, 보체 인자의 감소된 활성화, 및 접촉 활성화 단백질 (혈장 칼리크레인, 인자 XII, 인자 XI, 고분자량 키니노젠, C1-에스테라제 억제제)의 감소된 활성화 및/또는 소모를 포함한다.
- [0337] 본 발명의 화합물은 또한 추가의 세린 프로테아제, 특히 인간 트롬빈, 인간 혈장 칼리크레인 및 인간 플라스민

의 억제제로서 유용할 수 있다. 그의 억제 작용 때문에, 이들 화합물은 혈액 응고, 섬유소용해, 혈압 조절 및 염증을 포함한 생리학적 반응의 예방 또는 치료, 및 상기 언급된 부류의 효소에 의해 촉매되는 상처 치유에서의 용도에 대해 나타내어진다. 구체적으로, 상기 화합물은 상기 언급된 세린 프로테아제의 상승된 트롬빈 활성으로부터 발생하는 질환, 예컨대 심근경색의 치료용 약물, 및 진단 및 다른 상업적 목적을 위해 혈액을 혈장으로 가공할 때 항응고제로서 사용되는 시약으로서의 유용성을 갖는다.

[0338] V. 제약 조성물, 제제 및 조합물

[0339] 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 지연 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀전과 같은 경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 이들은 또한 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있고, 모든 사용되는 투여 형태는 제약 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시예 기초하여 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0340] 용어 "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, 퍼프제, 항박테리아제, 향진균제, 윤활제 및 분배제를 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이들은 비제한적으로 제제화될 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 반 고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제 뿐만 아니라 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있으며, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체 및 이들의 선택에 수반되는 인자에 대한 기재는 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)]과 같은 용이하게 입수가능한 다양한 공급원에서 발견된다.

[0341] 물론, 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법은 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 원하는 효과에 따라 달라질 것이다. 의사 또는 수의사는 혈전색전성 장애의 진행을 예방, 역행 또는 저지하는데 필요한 약물의 유효량을 결정 및 처방할 수 있다.

[0342] 일반적 지침에 따라, 제시된 효능을 위해 사용되는 경우의 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은 1일에 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 mg/kg/일의 범위일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 투여량은 일정 속도 주입 동안 약 0.001 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량이 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.

[0343] 본 발명의 화합물은 또한 비경구 투여에 의해 (예를 들어, 정맥내, 동맥내, 근육내로 또는 피하로) 투여될 수 있다. 정맥내 또는 동맥내 투여되는 경우에 용량은 연속적으로 또는 간헐적으로 주어질 수 있다. 게다가, 제제는 활성 제약 성분의 점자적인 방출을 보장하는 근육내 및 피하 전달용으로 개발될 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 고체 제제, 예를 들어, 분무-건조된 조성물이며, 이는 그 자체로 사용되거나 또는 의사 또는 환자가 사용 전에 용매 및/또는 희석제를 첨가하기도 한다.

[0344] 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클의 국소 사용을 통해 비강내 형태로, 또는 경피 피부 패치를 사용하여 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되는 경우에, 투여량 투여는, 물론, 투여 요법 전반에 걸쳐 간헐적이기보다는 연속적일 것이다.

[0345] 화합물은 전형적으로, 의도된 투여 형태, 예를 들어 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르, 및 시럽에 대해 적합하게 선택되며 통상적인 제약 실시와 부합하는 적합한 제약 희석제, 부형제, 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로 지칭됨)와 혼합되어 투여된다.

[0346] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 경구, 비-독성, 제약상 허용되는, 불활성 담체 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 조합될 수 있고; 액체 형태로의 경구 투여를 위해, 경구 약물 성분은 임의의 경구,

비-독성, 제약상 허용되는 불활성 담체 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 더욱이, 원하거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 껌, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에서 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제는 비제한적으로 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다.

[0347] 본 발명의 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0348] 본 발명의 화합물은 또한 표적화가능한 약물 담체로서 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드-폴리리신을 포함할 수 있다. 게다가, 본 발명의 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엩실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아실레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체와 커플링될 수 있다. 고체 분산물은 또한 고체-상태 분산액으로 불린다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 화합물은 분무 건조된 분산액 (SDD)으로서 제제화된다. SDD는 중합체 매트릭스 중 약물의 단일 상 무정형 분자 분산액이다. 이는 용매 (예를 들어, 아세톤, 메탄올 등) 중에 약물 및 중합체를 용해시키고, 용액을 분무 건조시킴으로써 제조되는 고용체이다. 용매는 액적으로부터 급속하게 증발하여, 중합체 및 약물 혼합물을 급속하게 고체화시켜 무정형 형태의 약물을 무정형 분자 분산액로서 트랩핑한다.

[0349] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1-95 중량%의 양으로 존재할 것이다.

[0350] 젤라틴 캡슐은 활성 성분 및 분말화된 담체, 예컨대 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등을 함유할 수 있다. 유사한 희석제를 사용하여 압축 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡슐 둘 다를 지속 방출 제품으로서 제조하여, 기간에 걸쳐 의학의 연속 방출을 제공할 수 있다. 압축 정제는, 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅 또는 필름 코팅될 수 있거나, 또는 위장관에서의 선택적 붕해를 위해 장용 코팅될 수 있다.

[0351] 경구 투여용 액체 투여 형태는 환자 수용을 증가시키기 위해 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[0352] 일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로스 (글루코스) 및 관련 당 용액, 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구 용액에 적합한 담체이다. 비경구 투여를 위한 용액은 바람직하게는 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제, 및 필요한 경우, 완충제 물질을 함유한다. 단독의 또는 조합된 항산화제, 예컨대 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산은 적합한 안정화제이다. 시트르산 및 그의 염 및 나트륨 EDTA가 또한 사용된다. 또한, 비경구 용액은 보존제 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올을 함유할 수 있다.

[0353] 적합한 제약 담체는 이 분야의 표준 참고 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company]에 기재되어 있다.

[0354] 본 발명의 화합물이 다른 항응고제와 조합되는 경우에, 예를 들어, 1일 투여량은 본 발명의 화합물 약 0.1 내지 약 100 mg, 및 환자 체중 킬로그램당 약 0.1 내지 약 100 mg일 수 있다. 정제 투여 형태를 위해, 본 발명의 화합물은 일반적으로 투여 단위당 약 5 내지 약 300 mg의 양으로 존재할 수 있으며, 제2 항응고제는 투여 단위당 약 1 내지 약 500 mg의 양으로 존재할 수 있다.

[0355] 일반적 지침에 따라, 본 발명의 화합물이 항혈소판제와 조합되어 투여되는 경우에 전형적으로 1일 투여량은 환자 체중 킬로그램당 본 발명의 화합물 약 0.01 내지 약 300 mg 및 항혈소판제 약 50 내지 약 150 mg, 바람직하게는 본 발명의 화합물 약 0.1 내지 약 4 mg 및 항혈소판제 약 1 내지 약 3 mg일 수 있다.

[0356] 본 발명의 화합물은 혈전용해제와 조합되어 투여되는 경우에, 전형적으로 1일 투여량은 환자 체중 킬로그램당 본 발명의 화합물 약 0.1 내지 약 100 mg일 수 있고, 혈전용해제의 경우에는, 단독 투여되는 경우의 혈전용해제

의 일반적인 투여량은 본 발명의 화합물과 조합되어 투여되는 경우의 약 50-80%만큼 감소될 수 있다.

- [0357] 특히 단일 투여 단위로서 제공되는 경우에, 조합된 활성 성분들 사이의 화학적 상호작용에 대한 가능성이 존재한다. 이러한 이유로, 본 발명의 화합물 및 제2 치료제가 단일 투여 단위로 조합되는 경우에, 이들은 활성 성분이 단일 투여 단위로 조합될지라도, 활성 성분들 사이의 물리적 접촉을 최소화 (즉, 감소)되도록 제제화된다. 예를 들어, 1종의 활성 성분은 장용 코팅될 수 있다. 활성 성분 중 1종을 장용 코팅함으로써, 조합된 활성 성분들 사이의 접촉을 최소화하는 것이 가능할 뿐만 아니라, 이들 성분 중 1종은 위에서 방출되지 않고 오히려 장에서 방출되도록 위장관에서 이들 성분 중 1종의 방출을 제어하는 것이 가능하다. 또한, 활성 성분 중 1종은 위장관 전체에 걸친 지속-방출에 영향을 미치고 또한 조합된 활성 성분들 사이의 물리적 접촉을 최소화시키는 역할을 하는 물질로 코팅될 수 있다. 게다가, 지속-방출 성분은 이 성분의 방출이 오직 장에서만 발생하도록 추가적으로 장용 코팅될 수 있다. 또 다른 접근법은, 활성 성분을 추가로 분리하기 위해, 1종의 성분이 지속 및/또는 장용 방출 중합체로 코팅되고, 다른 성분이 또한 저점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)와 같은 중합체 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다른 적절한 물질로 코팅되는 것인 조합 생성물의 제제화를 수반할 것이다. 중합체 코팅은 다른 성분과의 상호작용에 대한 추가의 장벽을 형성하는 역할을 한다.
- [0358] 단일 투여 형태로 투여하든지 또는 개별 형태로 그러나 동일한 방식으로 동일한 시간에 투여되는지의 여부와 관계없이, 본 발명의 조합 생성물의 성분들 사이의 접촉을 최소화시키는 이들 방식 뿐만 아니라 다른 방식은 본 개시내용을 숙지한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다.
- [0359] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 칼륨 채널 개방제, 칼륨 채널 차단제, 칼슘 채널 차단제, 나트륨 수소 교환 통로 억제제, 항부정맥제, 항아테롬성동맥경화제, 항응고제, 항혈전제, 혈전용해촉진제, 피브리노겐 길항제, 이뇨제, 항고혈압제, ATPase 억제제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 항당뇨병제, 항염증제, 항산화제, 혈관신생 조절제, 항골다공증제, 호르몬 대체 요법, 호르몬 수용체 조절제, 경구 피임제, 항비만제, 항우울제, 항불안제, 항정신병제, 항증식제, 항종양제, 항게양제 및 위식도 역류 질환제, 성장 호르몬제 및/또는 성장 호르몬 분비촉진제, 갑상선 모방제, 항감염제, 항바이러스제, 항박테리아제, 항진균제, 콜레스테롤/지질 저하제 및 지질 프로파일 요법, 및 허혈성 전처치 및/또는 심근 기절을 모방하는 작용제, 또는 그의 조합물로부터 선택된 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0360] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 항부정맥제, 항고혈압제, 항응고제, 항혈소판제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제, 섬유소용해제, 칼슘 채널 차단제, 칼륨 채널 차단제, 콜레스테롤/지질 저하제 또는 그의 조합물로부터 선택된 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0361] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 와파린, 미분획 헤파린, 저분자량 헤파린, 합성 펜타사카라이드, 히루딘, 아르가트로반, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 숀린다, 인도메타신, 메페나메이트, 디피리다몰, 드록시캄, 디클로페낙, 숀핀피라존, 피록시캄, 티클로피딘, 클로피도그렐, 티로피반, 엡티피바티드, 압식시맙, 멜라가트란, 크시멜라가트란, 디술페이토히루딘, 조직 플라스미노겐 활성화제, 변형된 조직 플라스미노겐 활성화제, 아니스트레플라제, 우로키나제 및 스트렙토키나제, 또는 그의 조합물로부터 선택된 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0362] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제가 ACE 억제제, AT-1 수용체 길항제, 베타-아드레날린성 수용체 길항제, ETA 수용체 길항제, 이중 ETA/AT-1 수용체 길항제, 레닌 억제제 (알리스케린) 및 바소펩티다제 억제제로부터 선택된 항고혈압제, IKur 억제제로부터 선택된 항부정맥제, 트롬빈 억제제, 항트롬빈-III 활성화제, 헤파린 보조-인자 II 활성화제, 다른 인자 XIa 억제제, 다른 칼리크레인 억제제, 플라스미노겐 활성화제 억제제 (PAI-1) 길항제, 트롬빈 활성화가능한 섬유소용해 억제제 (TAFI) 억제제, 인자 VIIa 억제제, 인자 IXa 억제제 및 인자 Xa 억제제로부터 선택된 항응고제, 또는 GPIIb/IIIa 차단제, GP Ib/IX 차단제, 프로테아제 활성화 수용체 1 (PAR-1) 길항제, 프로테아제 활성화 수용체4 (PAR-4) 길항제, 프로스타글란딘 E2 수용체 EP3 길항제, 콜라겐 수용체 길항제, 포스포디에스테라제-III 억제제, P2Y₁ 수용체 길항제, P2Y₁₂ 길항제, 트롬복산 수용체 길항제, 시클로옥시게나제-1 억제제 및 아스피린으로부터 선택된 항혈소판제, 또는 그의 조합물인 제약 조성물을 제공한다.
- [0363] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제(들)가 항혈소판제 또는 그의 조합물인 제약 조성물을 제공한다.
- [0364] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제가 항혈소판제 클로피도그렐인 제약 조성물을 제공한다.
- [0365] 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. "조합되어 투여되

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

[0366] 본 발명의 화합물과 조합되어 투여될 수 있는 화합물은 항응고제, 항트롬빈제, 항혈소판제, 섬유소용해제, 혈중지질강하제, 항고혈압제 및 항허혈제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0367] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 다른 항응고제 (또는 응고 억제제)는 와파린, 헤파린 (미분획 헤파린 또는 임의의 상업적으로 입수가능한 저분자량 헤파린, 예를 들어 로베녹스(LOVENOX®)), 합성 펜타사카라이드, 히루딘 및 아르가트로반을 포함한 직접 작용 트롬빈 억제제, 뿐만 아니라 관련 기술분야에 공지된 다른 인자 VIIa 억제제, 인자 IXa 억제제, 인자 Xa 억제제 (예를 들어, 아릭스트라(ARIXTRA®), 아픽사반, 리바록사반, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, 및 W098/57951, W003/026652, W001/047919, 및 W000/076970에 개시된 것들), 인자 XIa 억제제, 및 활성화 TAFI 및 PAI-1의 억제제를 포함한다.

[0368] 본원에 사용된 용어 항혈소판제 (또는 혈소판 억제제)는, 예를 들어 혈소판의 응집, 부착 또는 과립-함유물 분비를 억제하여 혈소판 기능을 억제하는 작용제를 나타낸다. 이러한 작용제는 다양한 공지된 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID) 예컨대 아세트아미노펜, 아스피린, 코데인, 디클로페낙, 드록시카ם, 펜타닐, 이부프로펜, 인도메타신, 케토폴락, 메페나메이트, 모르핀, 나프록센, 페나세틴, 피록시카ם, 수펜다닐, 술폰피라존, 술폰다 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. NSAID 중에서, 아스피린 (아세틸살리실산 또는 ASA) 및 피록시카ם이 바람직하다. 다른 적합한 혈소판 억제제는 당단백질 IIb/IIIa 길항제 (예를 들어, 티로피반, 엡티피바티드, 압식시맙, 및 인테그렐린), 트롬복산-A2-수용체 길항제 (예를 들어, 이페트로반), 트롬복산-A-신테타제 억제제, 포스포디에스테라제-III (PDE-III) 억제제 (예를 들어, 디피리다몰, 실로스타졸) 및 PDE-V 억제제 (예컨대 실테나필), 프로테아제-활성화 수용체 1 (PAR-1) 길항제 (예를 들어, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 및 SCH-205831), 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 포함한다.

[0369] 아스피린의 존재 또는 부재 하에 본 발명의 화합물과 조합되어 사용하기에 적합한 항혈소판제의 다른 예는 ADP (아데노신 디포스페이트) 수용체 길항제, 바람직하게는 퓨린성 수용체 P2Y₁ 및 P2Y₁₂의 길항제이며, P2Y₁₂가 보다 바람직하다. 바람직한 P2Y₁₂ 수용체 길항제는 클로피도그렐, 티클로피딘, 프라수그렐, 티카그렐로르 및 칸그렐로르, 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 포함한다. 또한 티클로피딘 및 클로피도그렐은 위장관에서 사용 시에 아스피린보다 더 순한 것으로 공지되어 있으므로, 바람직한 화합물이다. 클로피도그렐이 보다 더 바람직한 작용제이다.

[0370] 바람직한 예는 본 발명의 화합물, 아스피린 및 또 다른 항혈소판제의 삼중 조합물이다. 바람직하게는, 항혈소판제는 클로피도그렐 또는 프라수그렐, 보다 바람직하게는 클로피도그렐이다.

[0371] 본원에 사용된 용어 트롬빈 억제제 (또는 항트롬빈제)는 세린 프로테아제 트롬빈의 억제제를 나타낸다. 트롬빈을 억제함으로써, 다양한 트롬빈-매개 과정, 예컨대 트롬빈-매개 혈소판 활성화 (즉, 예를 들어, 혈소판의 응집 및/또는 세로토닌을 포함한 혈소판 과립 함유물의 분비) 및/또는 피브린 형성을 방해한다. 수많은 트롬빈 억제제가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있으며, 이들 억제제는 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되도록 고려된다. 이러한 억제제는 보로아르기닌 유도체, 보로펩티드, 헤파린, 히루딘, 아르가트로반, 다비가트란, AZD-0837, 및 WO 98/37075 및 WO 02/044145에 개시된 것들, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 보로아르기닌 유도체 및 보로펩티드는 보론산의 N-아세틸 및 펩티드 유도체, 예컨대 리신, 오르니틴, 아르기닌, 호모아르기닌의 C-말단 α-아미노보론산 유도체, 및 그의 상응하는 이소티오우로늄 유사체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 히루딘은 본원에서 히롤로그로 지칭되는 히루딘의 적합한 유도체 또는 유사체, 예컨대 디술페이토히루딘을 포함한다.

[0372] 본원에 사용된 용어 혈전용해제 (또는 섬유소용해제) (또는 혈전용해제 또는 섬유소용해제)는 혈병 (혈전)을 용해시키는 작용제를 나타낸다. 이러한 작용제는 조직 플라스미노겐 활성화제 (TPA, 천연 또는 재조합) 및 그의 변형된 형태, 아니스트레플라제, 우로키나제, 스트렙토키나제, 테크테플라제 (TNK), 라노테플라제 (nPA), 인자 VIIa 억제제, 트롬빈 억제제, 인자 IXa, Xa 및 XIa의 억제제, PAI-I 억제제 (즉, 조직 플라스미노겐 활성화제 억제제의 불활성화제), 활성화 TAFI의 억제제, 알파-2-항플라스민 억제제, 및 아니소일화 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 복합체 (그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 포함)를 포함한다. 본원에 사용된 용어 아

니스트레플라제는, 예를 들어 그의 개시내용이 본원에 참조로 포함된 유럽 특허 출원 번호 028,489에 기재된 바와 같은 아니소일화 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 복합체를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 우로키나제는 이중 및 단일쇄 우로키나제 둘 다를 나타내는 것으로 의도되며, 후자는 또한 본원에서 프로우로키나제로 지칭된다.

[0373] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 콜레스테롤/지질 저하제 및 지질 프로파일 요법의 예는 HMG-CoA 리덕타제 억제제 (예를 들어, 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 및 다른 스타틴), 저-밀도 지단백질 (LDL) 수용체 활성화 조정제 (예를 들어, HOE-402, PCSK9 억제제), 담즙산 격리제 (예를 들어, 콜레스티라민 및 콜레스티폴), 니코틴산 또는 그의 유도체 (예를 들어, 니아스판 (NIASPAN®)), GPR109B (니코틴산 수용체) 조정제, 페노피브르산 유도체 (예를 들어, 겐피브로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 벤자피브레이트) 및 다른 퍼옥시솜 증식자-활성화 수용체 (PPAR) 알파 조정제, PPAR델타 조정제 (예를 들어, GW-501516), PPAR감마 조정제 (예를 들어, 로시글리타존), PPAR알파, PPAR감마 및 PPAR델타의 다양한 조합물의 활성을 조정하기 위한 다중 관능기를 갖는 화합물, 프로부콜 또는 그의 유도체 (예를 들어, AGI-1067), 콜레스테롤 흡수 억제제 및/또는 니만-픽(Niemann-Pick) C1-유사 수송체 억제제 (예를 들어, 에제티미브), 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제 (예를 들어, CP-529414), 스쿠알렌 신타제 억제제 및/또는 스쿠알렌 에폭시다제 억제제 또는 그의 혼합물, 아실 조효소 A: 콜레스테릴 아실트랜스퍼라제 (ACAT) 1 억제제, ACAT2 억제제, 이중 ACAT1/2 억제제, 회장 담즙산 수송 억제제 (또는 정단 나트륨 공-의존성 담즙산 수송 억제제), 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, 간-X-수용체 (LXR) 알파 조정제, LXR베타 조정제, LXR 이중 알파/베타 조정제, FXR 조정제, 오메가 3 지방산 (예를 들어, 3-PUFA), 식물 스타놀 및/또는 식물 스타놀의 지방산 에스테르 (예를 들어, 베네콜(BENECOL®) 마가린에 사용된 시토스타놀 에스테르), 내피 리파제 억제제, 및 콜레스테롤 역 수송을 활성화하는 HDL 기능적 모방체 (예를 들어, apoAI 유도체 또는 apoAI 펩티드 모방체)를 포함한다.

[0374] 본 발명의 화합물은 또한 트롬빈, 인자 VIIa, IXa, Xa, XIa 및/또는 혈장 칼리크레인의 억제제를 수반하는 시험 또는 검정에서 표준 또는 참조 화합물로서, 예를 들어 품질 표준 또는 대조군으로서 유용하다. 이러한 화합물은, 예를 들어 트롬빈, 인자 VIIa, IXa, Xa, XIa 및/또는 혈장 칼리크레인을 수반하는 제약 연구에 사용하기 위한 상업용 키트로 제공될 수 있다. XIa. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 그의 공지된 활성을 비공지된 활성을 갖는 화합물과 비교하기 위한 검정에서 참조물로서 사용될 수 있다. 이는 실험자가 검정을 적절하게 수행하였음을 보장하고, 특히 참조 화합물이 참조 화합물의 유도체였던 경우에 비교의 기준을 제공할 것이다. 새로운 검정 또는 프로토콜을 개발하는 경우에, 본 발명에 따른 화합물은 그의 유효성을 시험하는데 사용될 수 있다.

[0375] 본 발명의 화합물은 또한 트롬빈, 인자 VIIa, IXa, Xa, XIa 및/또는 혈장 칼리크레인을 수반하는 진단 검정에 사용될 수 있다. 예를 들어, 미지의 샘플 내 트롬빈, 인자 VIIa, IXa, Xa, XIa 및/또는 혈장 칼리크레인의 존재는 적절한 발색원성 기질, 예를 들어 인자 XIa에 대해서는 S2366을 시험 샘플 및 임의로 본 발명의 화합물 중 1종을 함유하는 일련의 용액에 첨가하여 결정할 수 있다. pNA의 생성이 시험 샘플을 함유하는 용액에서는 관찰되지만 본 발명의 화합물의 존재 하에서는 관찰되지 않는 경우에 인자 XIa가 존재하였다고 결론지을 것이다.

[0376] 표적 프로테아제에 대해서는 0.001 μM 이하이고 다른 프로테아제에 대해서는 0.1 μM 이상인 K_i 값을 갖는 매우 강력하고 선택적인 본 발명의 화합물은 또한 혈청 샘플 중 트롬빈, 인자 VIIa, IXa, Xa, XIa 및/또는 혈장 칼리크레인의 정량화를 수반하는 진단 검정에 사용될 수 있다. 예를 들어, 혈청 샘플 중 인자 XIa의 양은 적절한 발색원성 기질인 S2366의 존재 하에 본 발명의 강력한 인자 XIa 억제제로 프로테아제 활성을 조심스럽게 적정하여 결정할 수 있다.

[0377] 본 발명은 또한 제조 물품을 포괄한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 (a) 제1 용기; (b) 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함하는, 제1 용기 내에 위치한 제약 조성물; 및 (c) 제약 조성물이 혈전색전성 및/또는 염증성 장애 (상기 정의된 바와 같음)를 치료하는데 사용될 수 있다는 것을 명시한 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 혈전색전성 및/또는 염증성 장애 (상기 정의된 바와 같음)를 치료하기 위해 제약 조성물을 제2 치료제와 조합하여 사용할 수 있다는 것을 명시한다. 제조 물품은 추가로: (d) 제2 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내에 위치하고, 성분 (c)는 제2 용기 내부 또는 외부에 위치한다. 제1 및 제2 용기 내에 위치한다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을 보유한다는 것을 의미한다.

[0378] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하기 위해 사용되는 리셉터클이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개

별/별크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배를 위해 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0379] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 과우치 및 봉지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 제1 용기에 대한 임의의 물리적 수단의 부착 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 위치한다. 제2 용기의 외부에 위치하는 경우에, 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.

[0380] 패키지 삽입물이 제1 용기 내에 위치하는 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인된 바 있다는 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 담긴 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.

[0381] 본 발명의 다른 특색은, 본 발명의 예시를 위해 주어지고 이를 제한하는 것으로 의도되지는 않은 예시적 실시양태의 하기 기재에 따라 명백해질 것이다. 하기 실시예는 본원에 개시된 방법을 사용하여 제조, 단리 및 특징화되었다.

[0382] VI. 반응식을 포함한 일반적 합성

[0383] 본 발명의 화합물은 유기 화학 기술분야의 통상의 기술자에게 사용가능한 수많은 방법에 의해 합성될 수 있다 (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식은 하기 기재되어 있다. 이들 반응식은 예시적이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본원에 개시된 화합물을 제조하는데 사용할 수 있는 가능한 기술을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 상이한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 추가적으로, 목적 화합물 또는 화합물들을 수득하기 위해 합성에서의 다양한 단계를 대안적 순서로 수행할 수 있다.

[0384] 일반적 반응식에 기재된 방법에 의해 제조된 본 발명의 화합물의 예는 이후 제시되는 중간체 및 실시예 섹션에 주어져 있다. 호모키랄 실시예의 제조를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술에 의해 수행할 수 있다. 예를 들어, 호모키랄 화합물을 키랄 상 정제용 HPLC에 의한 라세미 생성물의 분리에 의해 제조할 수 있다. 대안적으로, 실시예 화합물을 거울상이성질체적으로 풍부한 생성물을 제공하는 것으로 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 이들은 변환의 부분입체선택성을 제어하는 기능을 하는 키랄 보조 관능기의 라세미 중간체 내로의 혼입을 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 이는 키랄 보조기의 절단 시 거울상이성질체-풍부 생성물을 제공한다.

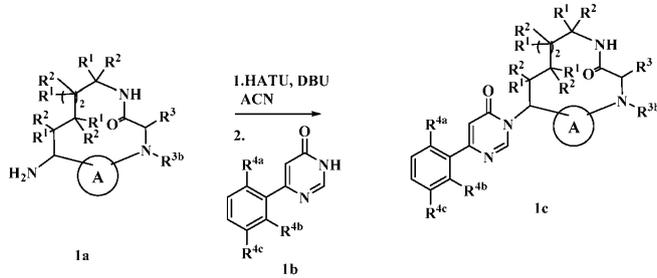
[0385] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법을 사용하여, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지하는 바와 같은 그의 변경에 의해 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자는 분자 상에 존재하는 관능기가 제안된 변환과 부합해야 함을 이해할 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 방법 반응식을 또 다른 것에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다.

[0386] 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인지될 것이다. 숙련된 진로자에게 많은 대안을 기재하는 권위있는 설명은 문헌 [Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006))]이다.

[0387] 반응식

[0388] 본 발명의 대표적인 피리미딘은 화합물 1c는 반응식 1에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 시아오(Xiao) (Organic Letters, 11:1421 (2009))에 의해 기재된 변형된 절차를 사용하여, 적합하게 치환된 피리미딘-4-올 유도체 1b는 HATU 및 DBU의 존재 하에 용매 예컨대 CH₃CN 중에서 적절하게 치환된 마크로사이클 아민 1a와 커플링되어 피리미딘은 화합물 1c를 제공할 수 있다.

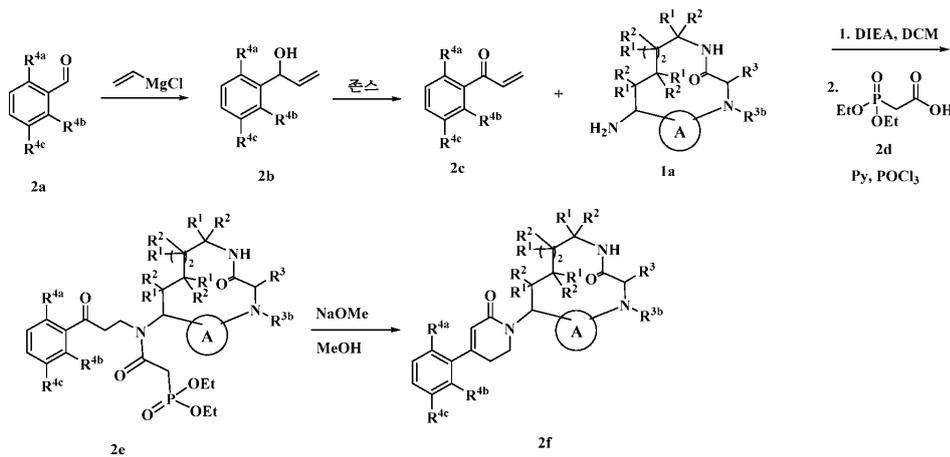
[0389] 반응식 1



[0390]

[0391] 본 발명의 대표적인 디히드로피리돈 화합물 2f는 반응식 2에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다. 알데히드 2a로부터 출발하여, 비닐 그리냐르 첨가 (알릴 알콜 2b 수득)에 이은 산화는 비닐 케톤 2c를 제공한다. 적절하게 치환된 마크로사이클 아민 1a의 마이클 첨가에 이은 2d를 사용한 아실화는 화합물 2e를 제공하고, 이는 염기를 사용한 고리화 시 디히드로피리돈 2f를 제공한다.

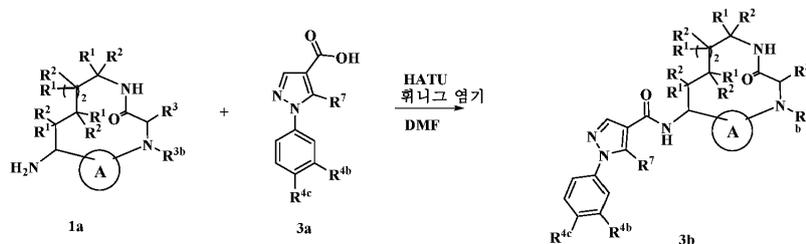
[0392] 반응식 2



[0393]

[0394] 본 발명의 대표적인 아졸 화합물 3b는 반응식 3에 나타난 바와 같이, DMF 중 HATU 및 휘니그 염기를 사용하여 중간체 3a 및 적절하게 치환된 마크로사이클 아민 1a를 커플링함으로써 제조될 수 있다.

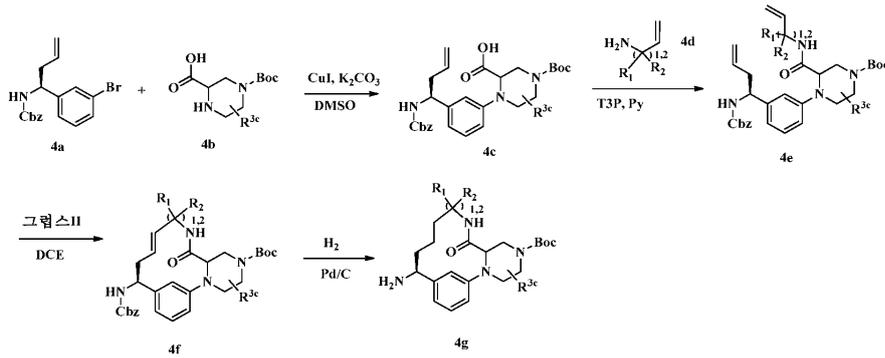
[0395] 반응식 3



[0396]

[0397] 본 발명의 대표적인 마크로사이클 아민 4g는 반응식 4에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다. 4a로부터 출발하여, DMSO 중 아이오딘화구리 (I) 및 K₂CO₃를 사용하여 4b와 커플링하여 4c를 제공한다. T3P를 사용하여 4c와 4d를 커플링하여 4e를 제공하고, 이는 그룹스II 조건을 통해 마크로사이클 4f를 형성한다. 이어서 이중 결합 및 보호 Cbz 기는 수소화 조건 하에 취출되어 마크로사이클 아민 4g을 제공할 수 있다.

[0398] 반응식 4



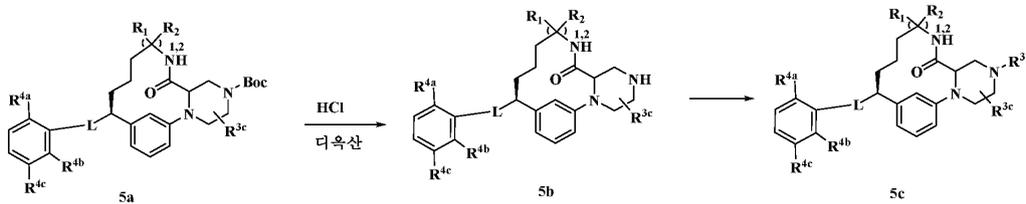
[0399]

[0400]

일부 경우에 보호기 예컨대 Boc를 갖는 마크로사이클 아민은 먼저 반응식 1 내지 3을 사용하여 커플링되어 5a를 제공한다. 이어서 디옥산 중 HCl을 사용하여 Boc 기를 제거하여 5b를 제공한다. 이어서 다양한 R^{3b} 기를 장착하여 5c를 수득한다.

[0401]

반응식 5



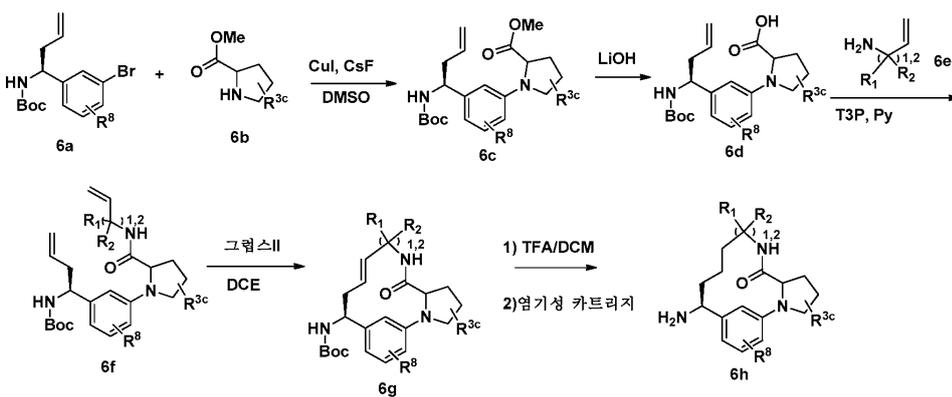
[0402]

[0403]

본 발명의 대표적인 마크로사이클 아민 6h는 반응식 6에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 6a로부터 출발하여, DMSO 중 아이오딘화구리 (I) 및 CsF를 사용하여 6b와 커플링하여 6c를 제공한다. 6c의 염기성 가수분해로 6d를 수득한다. T3P를 사용한 6d와 6e의 커플링은 6f를 제공하고, 이는 그림II 반응 조건을 통해 마크로사이클 6g를 형성한다. 이 중 결합 및 보호 Boc 기는 이어서 수소화에 이어서 산성 조건 하에 취출된 후 유리 염기화로 마크로사이클 아민 6h를 제공한다.

[0404]

반응식 6

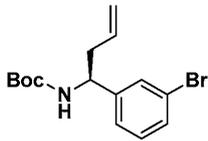


[0405]

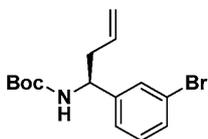
[0406]

중간체 및 최종 생성물의 정제를 정상 또는 역상 크로마토그래피를 통해 수행하였다. 정상 크로마토그래피는 달리 나타내지 않는 한 헥산 및 EtOAc, DCM 및 MeOH의 구배로 용리시키는 사전 패킹된 SiO₂ 카트리지를 사용하여 수행하였다. 역상 정제용 HPLC를 C18 칼럼을 사용하여, 용매 A (90% 물, 10% MeOH, 0.1% TFA) 및 용매 B (10% 물, 90% MeOH, 0.1% TFA, UV 220 nm)의 구배, 또는 용매 A (90% 물, 10% ACN, 0.1% TFA) 및 용매 B (10% 물, 90% ACN, 0.1% TFA, UV 220 nm)의 구배, 또는 용매 A (98% 물, 2% ACN, 0.05% TFA) 및 용매 B (98% ACN, 2% 물, 0.05% TFA, UV 220 nm)의 구배 (또는) 선파이어(SunFire) 정제용 C18 OBD 5u 30x100mm, 0-100% B로부터의 25분 구배로 용리시키면서 수행하였다. A = H₂O/ACN/TFA 90:10:0.1. B = ACN/H₂O/TFA 90:10:0.1

- [0407] 달리 언급되지 않는 한, 최종 생성물의 분석은 역상 분석용 HPLC에 의해 수행하였다.
- [0408] 방법 A: 워터스 선파이어 칼럼 (3.5 μ m C18, 3.0 x 150 mm). 12분 동안 10-100% 용매 B 및 이어서 3분 동안 100% 용매 B로부터의 구배 용리 (0.5 mL/분)를 사용하였다. 용매 A는 (95% 물, 5% 아세트니트릴, 0.05% TFA)이고, 용매 B는 (5% 물, 95% 아세트니트릴, 0.05% TFA, UV 254 nm)이다.
- [0409] 방법 B: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분.
- [0410] 방법 C : 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:0.1% TFA를 함유하는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 0.1% TFA를 함유하는 물; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 ml/분
- [0411] 방법 X: 페노메릭스 루나 3u C18 칼럼 (2.0x50mm). 4분 동안 0-100% 용매 B 및 이어서 2분 동안 100% 용매 B로부터의 구배 용리 (0.8 mL/분)를 사용하였다. 용매 A는 (90% 물, 10% MeOH, 0.1% TFA)이고, 용매 B는 (10% 물, 90% MeOH, 0.1% TFA, UV 220 nm)이다.
- [0412] 중간체 1. tert-부틸 N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일] 카르바메이트의 제조.



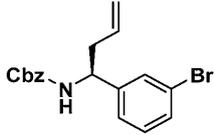
- [0413]
- [0414] 1A. (R)-N-[(1E)-(3-브로모페닐)메틸리덴]-2- 메틸프로판- 2-술펜아미드의 제조.
- [0415] 3-브로모벤즈알데히드 (7.8 g, 42.2 mmol)에 DCM (211 ml) 중 (R)-2-메틸프로판-2-술펜아미드 (5.11 g, 42.2 mmol), Cs₂CO₃ (20.60 g, 63.2 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 5일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 염수 (50 ml) 및 DCM (50 ml)을 사용하여 분배하였다. 수성 층을 DCM (2 x 50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (25 ml)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용한 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-N-[(1E)-(3-브로모페닐)메틸리덴]-2-메틸프로판-2-술펜아미드 (11.8 g, 97%)를 호박색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.02 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.74 (dt, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.8 Hz, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 9H). MS (ESI) m/z: 290 (M+H)⁺.
- [0416] 1B. (R)-N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일]-2- 메틸프로판-2-술펜아미드의 제조.
- [0417] 0°C로 냉각시킨 3구 플라스크 중 THF (190 ml) 중 (R)-N-[(1E)-(3-브로모페닐)메틸리덴]-2-메틸프로판-2-술펜아미드 (11.8 g, 40.9 mmol)에 알릴 브로마이드 (3.90 ml, 45.0 mmol) 및 In (6.58 g, 57.3 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 50°C로 6시간 동안 가열한 다음, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 여과물을 물 (100 ml)로 켄칭하였다. 농후한 투명한 젤라틴성 물질이 수성 층 중에 형성되었다. 유기부를 EtOAc (4 x 75 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (R)-N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일]-2-메틸프로판-2-술펜아미드를 투명한 오일 (9.6 g, 71%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.48 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.41 (dt, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 2H), 4.46 (ddd, J=8.1, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 1H), 1.23 - 1.19 (m, 9H).
- [0418] 1C. tert-부틸 N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일] 카르바메이트의 제조.



[0419]

[0420] MeOH (300 ml) 중 (R)-N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일]-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (9.6 g, 29.1 mmol)에 진한 HCl (4 ml)을 첨가하였다. 3시간 후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (300 ml) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시킨 다음, DCM (20 ml) 중 TEA (16.20 ml, 116 mmol) 및 Boc₂O (6.75 ml, 29.1 mmol)를 첨가하였다. 18시간 후, 추가의 Boc₂O (1 g)를 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 ml)로 퀀칭하고, DCM (3 x 50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 ml)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 용리액으로서 헥산 및 EtOAc를 사용한 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일]카르바메이트 (7.3 g, 77%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 326.08 (M+H)⁺.

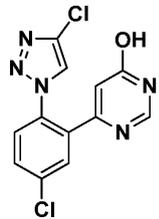
[0421] 중간체 2. 벤질 (S)-(1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일)카르바메이트의 제조.



[0422]

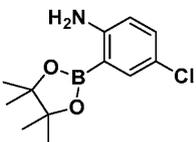
[0423] 둥근 바닥 플라스크에 (S)-tert-부틸 (1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일)카르바메이트, (5 g, 15.33 mmol), 디옥산 (10 mL) 및 디옥산 중 4N HCl (7.66 mL, 30.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 건조시켰다. 잔류물에 CH₂Cl₂ (30 mL), 휘니그 염기 (8.03 mL, 46.0 mmol) 및 Cbz-Cl (2.188 mL, 15.33 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 CH₂Cl₂(50 ml)로 희석하고, 물 (50 ml) 및 염수 (50 ml)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 (S)-벤질 (1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일)카르바메이트 (5.03 g, 13.96 mmol, 91% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z:360.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.48 - 7.30 (m, 7H), 7.22 (d, J=5.0 Hz, 2H), 5.67 (ddt, J=17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.05 (m, 5H), 4.79 (br. s., 1H), 2.65 - 2.39 (m, 2H).

[0424] 중간체 5. 6-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐] 피리미딘-4-올의 제조.



[0425]

[0426] 5A. 4-클로로-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 아닐린의 제조.

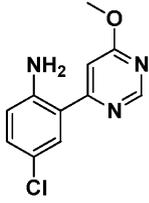


[0427]

[0428] 20 mL 마이크로웨이브 바이알에 2-브로모-4-클로로아닐린 (3 g, 14.53 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (5.53 g, 21.80 mmol), KOAc (3.66 g, 37.3 mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ 부가물 (0.32 g, 0.44 mmol) 및 DMSO (9 mL)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 N₂로 퍼징하고, 마개를 막고, 80°C에서 22시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 물을 첨가하여 염을 용해시킨 다음, 반응물을 여과하였다. 나머지 고체를 DCM 중에 현탁시키고, 불용성 고체를 여과하였다. 여과물을 농축시킨 다음, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-클로로-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (3.15 g, 86% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z:172.3 (M-C₆H₁₀+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.72

(br. s., 2H), 1.34 (s, 12H).

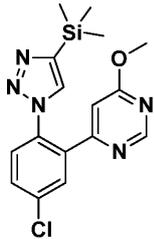
[0429] 5B. 4-클로로-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)아닐린의 제조.



[0430]

[0431] 4-클로로-6-메톡시피리미딘 (3.13 g, 21.62 mmol), 4-클로로-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (7.31 g, 21.62 mmol), Na₂CO₃ (2.29 g, 21.62 mmol), DME (86 ml), EtOH (10.81 ml) 및 물 (10.81 ml)을 함유하는 RBF에 응축기를 장착하였다. 혼합물을 Ar로 수분 동안 퍼징한 다음, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ 부가물 (1.77 g, 2.16 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-클로로-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)아닐린 (2.86 g, 56.1% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 236.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.89 (br. s., 2H), 4.03 (s, 3H).

[0432] 5C. 4-{5-클로로-2-[4-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일] 페닐}-6-메톡시피리미딘의 제조.



[0433]

[0434] 0℃에서 ACN (90 ml) 중 4-클로로-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)아닐린 (1.5 g, 6.36 mmol)의 용액에 3-메틸부틸 니트라이트 (1.28 ml, 9.55 mmol)를 첨가하고, 이어서 TMSN₃ (1.26 ml, 9.55 mmol)을 적가하였다. 기체 발생이 관찰되었다. 10분 후, 빙조를 제거하고 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 1시간 후, 에틸트리메틸실란 (2.72 ml, 19.09 mmol) 및 Cu₂O (0.09 g, 0.64 mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 포화 NH₄Cl 중에 분배하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-{5-클로로-2-[4-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐}-6-메톡시피리미딘 (2.13 g, 5.92 mmol, 93% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 360.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 6.20 (d, J=1.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 0.32 - 0.28 (m, 9H).

[0435] 5D. 4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-메톡시피리미딘의 제조.

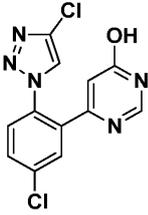


[0436]

[0437] ACN (28.9 ml) 중 4-{5-클로로-2-[4-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일] 페닐}-6-메톡시피리미딘 (1.56 g, 4.33 mmol)의 용액에 NCS (2.03 g, 15.17 mmol) 및 실리카 겔 (6.51 g, 108 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 여과하여 실리카 겔을 제거하고, 수집된 실리카 겔을 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 물 (2x), 염수로 세척하고, 농축시켰다. 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여

4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-메톡시피리미딘 (0.90 g, 64.5% 수율)을 황색 발포체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 322.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J=0.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

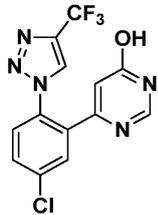
[0438] 5E. 6-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐] 피리미딘-4-올의 제조.



[0439]

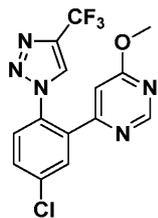
[0440] AcOH (6 ml) 중 4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-메톡시피리미딘 (900 mg, 2.79 mmol)의 용액에 48% 수성 HBr (3 ml, 26.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시킨 다음, EtOAc와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 혼합물을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 농축시킨 다음, 잔류물을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다. 고체를 Et₂O 중에 현탁시키고, 여과하고, Et₂O로 세척하여 6-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐] 피리미딘-4-올 (610 mg, 70.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 308.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J=0.9 Hz, 1H).

[0441] 중간체 6. 6-{5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐}피리미딘-4-올의 제조.



[0442]

[0443] 6A. 4-{5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐}-6-메톡시피리미딘의 제조.

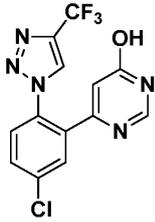


[0444]

[0445] 0°C에서 ACN (60.6 ml) 중 4-클로로-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)아닐린 (1.0 g, 4.24 mmol)의 용액에 3-메틸부틸 니트라이트 (0.86 ml, 6.36 mmol)를 첨가하고, 이어서 TMSN₃ (0.84 ml, 6.36 mmol)을 적가하였다. 기체 발생이 관찰되었다. 10분 후, 빙조를 제거하고 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 2시간 후, Cu₂O (61 mg, 0.42 mmol)를 첨가하고, 이어서 3,3,3-트리플루오로프로판-1-인 기체의 느린 버블링을 5분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 추가로 10분 후, 반응물을 DCM와 포화 NH₄Cl 사이에 분배한 다음, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-{5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐}-6-메톡시피리미딘 (1.46 g, 97% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 356.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J=1.1

Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -61.10 (s).

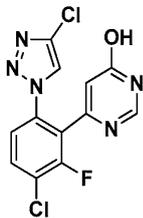
[0446] 6B. 6-(5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐)피리미딘-4-올의 제조.



[0447]

[0448] AcOH (10ml) 중 4-(5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐)-6-메톡시피리미딘 (1.46 g, 4.10 mmol)의 용액에 48% 수성 HBr (5 ml, 44.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시킨 다음, EtOAc와 포화 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 일부 고체가 형성되기 시작할 때까지 용매를 진공 하에 환원시켰다. 생성된 현탁액을 Et₂O로 연화처리하였다. 고체를 여과하고, Et₂O로 세척하여 6-(5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐)피리미딘-4-올 (1 g, 71.3% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 342.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.83 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 6.45 (d, J=0.9 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ -62.61 (s).

[0449] 중간체 7. 6-(3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐)피리미딘-4-올의 제조.



[0450]

[0451] 7A. N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드의 제조.

[0452] N₂ 하에 -10℃에서 Et₂O (300 mL) 중 4-클로로-3-플루오로아닐린 (10.67 g, 73.3 mmol) 및 Na₂CO₃ (24.5 g, 125 mmol)의 현탁액에 TFAA (12.23 mL, 88 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 다음, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 헥산 (300 mL)으로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 빙수, 10% 수성 NaHCO₃, 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 연황색 고체를 N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (17 g, 96% 수율)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 242.1 (M+H)⁺.

[0453] 7B. (6-아미노-3-클로로-2-플루오로페닐)보론산의 제조.

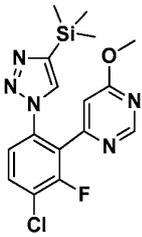
[0454] THF (69.0 ml) 중 N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (5 g, 20.70 mmol)의 냉각된 (-78℃) 투명한 무색 용액에 내부 온도를 -60℃로 유지하면서, 헥산 중 2.5 M BuLi (16.56 ml, 41.4 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 투명한 황색 용액을 -78℃에서 10분 동안 교반한 다음, 반응물을 1시간에 걸쳐 -50℃로 가온되도록 하였다. 생성된 투명한 갈색 용액을 -78℃로 냉각시킨 다음, B(O-iPr)₃ (10.51 ml, 45.5 mmol)을 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 10분 동안 교반한 다음, 빙조를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 생성된 옐로우색 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 빙조 중에서 냉각시키고, 1 N HCl (40 ml)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 40℃로 1시간 동안 가온한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시켰다. 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (6-아미노-3-클로로-2-플루오로페닐)보론산 (3 g, 76.6% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 190.1

(M+H)⁺.

[0455] 7C. 4-클로로-3-플루오로-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)아닐린의 제조.

[0456] 반응을 350 ml 압력 병 중에서 수행하였다. 톨루엔 (25 ml) 및 EtOH (25 ml) 중 4-클로로-6-메톡시피리미딘 (1.784 g, 12.34 mmol), (6-아미노-3-클로로-2-플루오로페닐)보론산 (3.3 g, 12.34 mmol)의 용액을 N₂로 수분 동안 퍼징하였다. DIEA (4.31 ml, 24.68 mmol)에 이어서 Pd(Ph₃P)₄ (1.426 g, 1.234 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 마개를 막고, 반응물을 120℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-클로로-3-플루오로-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)아닐린 (2 g, 45.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 254.0 (M+H)⁺.

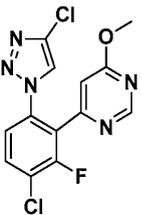
[0457] 7D. 4-(3-클로로-2-플루오로-6-(4-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-6-메톡시피리미딘의 제조.



[0458]

[0459] ACN (118 ml) 중 4-클로로-3-플루오로-2-(6-메톡시피리미딘-4-일)아닐린 (2.1 g, 8.28 mmol)의 냉각된 (0℃), 투명한 황색 용액에 이소아밀 니트라이트 (1.67 ml, 12.42 mmol)를 첨가하고, 이어서 TMSN₃ (1.63 ml, 12.42 mmol)을 적가하였다. 10분 후, 냉각 조를 제거하고 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 2시간 후, 에틸릴 트리메틸실란 (3.54 ml, 24.84 mmol) 및 Cu₂O (0.118 g, 0.83 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH₄Cl, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(3-클로로-2-플루오로-6-(4-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-6-메톡시피리미딘 (2.71 g, 87% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 378.1 (M+H)⁺.

[0460] 7E. 4-(3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐)-6-메톡시피리미딘의 제조.



[0461]

[0462] 교반용 막대 및 응축기가 장착된 RBF 중 4-(3-클로로-2-플루오로-6-(4-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-6-메톡시피리미딘 (2.71 g, 7.17 mmol), NCS (3.35 g, 25.1 mmol), 및 실리카 겔 (10.77 g, 179 mmol)에 이어서 ACN (47.8 ml)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 재용해시키고 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, 농축시켰다. 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐)-6-메톡시피리미딘 (1.05 g, 43.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 340.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.02 (s, 3H).

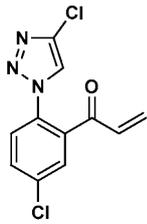
[0463] 7F. 6-(3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐)피리미딘-4-올의 제조.



[0464]

[0465] HOAc (15.43 ml) 및 48% 수성 HBr (17.46 ml, 154 mmol) 중 4-(3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐)-6-메톡시피리미딘 (1.05 g, 3.09 mmol)의 투명한 황색 용액을 3시간 동안 65°C로 가온한 다음, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 황색 검을 EtOAc 중에 현탁시키고, 포화 NaHCO₃ (2x), 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물에 Et₂O (10 ml)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 초음파처리한 다음, 여과하였다. 고체를 Et₂O (2 ml)로 행구고, 흡인 하에 공기 건조하여 백색 고체로서의 6-(3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐)피리미딘-4-올 (0.79 g, 78% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 326.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.08 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H).

[0466] 중간체 8. 1-(5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온의 제조.



[0467]

[0468] 8A. 2-아지도-5-클로로벤즈알데히드의 제조.

[0469] DMF (4 mL) 중 5-클로로-2-플루오로벤즈알데히드 (1.38 g, 8.70 mmol) 및 아지드화나트륨 (0.58 g, 8.92 mmol)의 용액을 55°C에서 8시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 및 물로 희석한 다음, 이를 1N HCl을 사용하여 pH 4로 산성화시켰다. 에테르성 층을 물 (3x)에 이어서 염수 (3x)로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 이어서, 유기 층을 진공 하에 농축시켜 2-아지도-5-클로로벤즈알데히드 (93%) 1.47 g을 연황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.30 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6 Hz, 1H)

[0470] 8B. 5-클로로-2-(4-(트리부틸스탄닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤즈알데히드의 제조.

[0471] 톨루엔 (5 mL) 중 2-아지도-5-클로로벤즈알데히드 (386 mg, 2.126 mmol) 및 트리부틸스타닐아세틸렌 (0.646 mL, 2.126 mmol)의 용액을 100°C에서 5시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 5시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 정상 크로마토그래피를 사용하여 직접 정제하여 5-클로로-2-(4-(트리부틸스탄닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤즈알데히드 (43%) 495 mg을 연황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 498.1 (M+H)⁺.

[0472] 8C. 5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤즈알데히드의 제조.

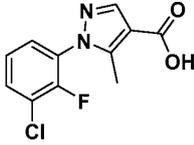
[0473] ACN (5 mL) 중 5-클로로-2-(4-(트리부틸스탄닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤즈알데히드 (459 mg, 0.924 mmol)의 용액에 N-클로로숙신이미드 (185 mg, 1.386 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 60°C에서 15시간 동안 가열하였다. 15시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 정상 크로마토그래피를 사용하여 직접 정제하여 5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤즈알데히드 (52%) 117 mg을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 242.0 (M+H, 염소 동위원소 피크)+.

[0474] 8D. 1-(5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온의 제조.

[0475] 1-(5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온을, 중간체 1의 제조를 위해 사용된 질

차와 유사한 절차를 사용하여, 3-클로로-2,6-디플루오로벤즈알데히드를 5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤즈알데히드로 대체하여 제조하였다. MS (ESI) m/z: 268.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J=17.6, 10.6 Hz, 1H), 5.98 - 5.79 (m, 2H).

[0476] 중간체 11. 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산의 제조.



[0477]

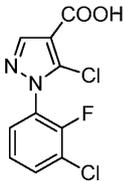
[0478] 11A. 에틸 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 제조.

[0479] EtOH (2.54 mL) 및 TEA (0.707 mL, 5.08 mmol) 중 에틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부타노에이트 (0.517 g, 2.79 mmol), (3-클로로-2-플루오로페닐)히드라진 히드로클로라이드 (0.500 g, 2.54 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 생성물, 에틸 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (200 mg, 28%)를 희백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 283.1 (M+H)⁺.

[0480] 중간체 11. 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산의 제조.

[0481] MeOH (0.884 mL) 중 에틸 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (50mg, 0.177 mmol)의 용액에 1 N NaOH (수성) (1.061 mL, 1.061 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50°C에서 밀봉된 바이알에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 1 N HCl 와 EtOAc 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 농축시켜 중간체 25를 희백색 고체 (48 mg, 107%)로서 수득하였다. MS(ESI) m/z: 255.0 (M+H)⁺.

[0482] 중간체 13 5-클로로-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산의 제조.



[0483]

[0484] 13A. 에틸 5-아미노-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 제조.

[0485] 실온에서 (3-클로로-2-플루오로페닐)히드라진 히드로클로라이드 (0.67 g, 3.40 mmol), (E)-에틸 2-시아노-3-에톡시아크릴레이트 (0.633 g, 3.72 mmol) 및 아세트산나트륨 (0.586 g, 7.12 mmol)의 혼합물에 AcOH 및 H₂O를 첨가하여 슬러리가 형성되었다. 반응 혼합물을 실온에서 0.25시간 동안 계속하여 교반한 다음 100°C에서 밤새 가열하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 H₂O (200 mL)로 켄칭하고, 황색빛 갈색 고체를 분리하였다. 고체를 여과하고 H₂O로 완전히 세척하였다. 잔류물을 DCM 중에 재용해시키고, 건조시키고 증발시켜 갈색 고체를 목적 생성물 (0.76 g, 78%)로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 284.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.51 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.03 (m, 1H), 5.30 - 5.06 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.04 (m, 3H) ppm.

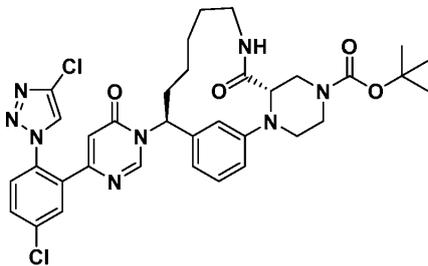
[0486] 13B. 아세트니트릴 (7 ml)에 부틸니트라이드 (0.381 ml, 3.25 mmol)에 이어서 CuCl₂ (0.437g, 3.25 mmol)를 첨가하였다. 0.5시간 동안 교반한 후, 아세트니트릴 (3 ml) 중 피라졸 에틸 5-아미노-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (0.615g, 2.168 mmol)를 시린지를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 후속적으로 교반하였다. 물 (100 ml)로 켄칭하고 유기부를 EtOAc(2x100 ml)로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄) 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 40g 실리카 겔 이스코 칼럼을 통해 정제하고 Hex/EtOAc로 용리

시켰다. 순수 생성물이 대략 20% EtOAc에서 용리되었다. 농축시켜 황색빛-갈색 오일 (0.61 g, 93%)을 수득하였다. LCMS m/z 303.0(M+H).

[0487] 13. 5-클로로-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산의 제조.

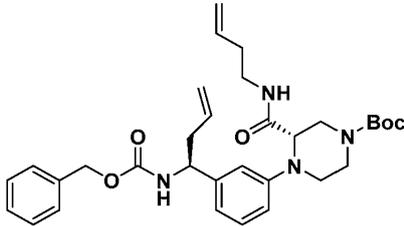
[0488] 중간체 13B (0.61 g, 2.01 mmol)를 THF (10 ml) 중에 용해시키고, 이 용액에 순차적으로 LiOH (0.2 g) 및 메탄올 (5 ml) 및 물 (7 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 묶은 HCl (1N, 100 ml)로 켄칭하고 유기부를 EtOAc (2x100 ml)로 추출하고, 건조시키고 증발시켜 백색 고체를 수득하였다. 정제용 HPLC를 통해 정제하여 목적 생성물을 백색 고체 (0.26 g, 46%)로서 수득하였다. LCMS m/z = 275.1 (M+H). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.24(s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H).

[0489] 실시예 1. tert-부틸 (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트의 제조.



[0490]

[0491] 1A. (S)-tert-부틸 4-(3-((S)-1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-3-(부트-3-엔-1-일카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.

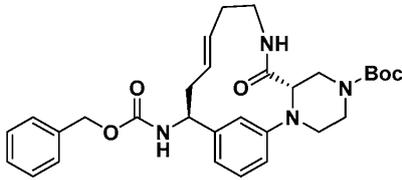


[0492]

[0493] 밀봉된 튜브에 중간체 2에서 기재된 바와 같이 제조된 tert-부틸 N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일] 카르바메이트, (S)-벤질 (1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일)카르바메이트 (0.8 g, 2.221 mmol), (S)-4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산 (0.562 g, 2.443 mmol), K₂CO₃ (0.921 g, 6.66 mmol) 및 DMSO (2.22 ml)를 첨가하였다. 반응물을 Ar로 퍼징한 다음, CuI (0.021 g, 0.111 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고, 110 °C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물 (40 ml)과 EtOAc (50 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 NH₄Cl (40 ml), 물 (40 ml), 및 염수 (40 ml)로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 (S)-1-(3-((S)-1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산을 녹색빛 검으로서 수득하였다. 이어서, 이 조 물질에 EtOAc (5 mL), 부트-3-엔-1-아민 (112 mg, 1.57 mmol), 및 피리딘 (0.254 mL, 3.14 mmol)을 첨가한 다음 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트ριοキサ트리포스포리난-2,4,6-트ριο시드 (1 g, 1.570 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc (30 ml)로 희석하고, 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ (20 ml), 물 (30 ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구매)을 사용하여 정제하여 (S)-tert-부틸 4-(3-((S)-1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-3-(부트-3-엔-1-일카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.320 mmol, 20.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 563.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 (br. s., 4H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.85 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J=6.2 Hz, 2H), 6.65 (br. s., 1H), 5.78 - 5.54 (m, 2H), 5.21 - 5.06 (m, 5H), 5.03 - 4.92 (m, 2H), 4.76 (br. s., 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H),

3.99 (br. s., 1H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.55 (ddd, J=13.0, 9.7, 3.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.23 (m, 3H), 2.62 - 2.44 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.52 - 1.48 (m, 9H).

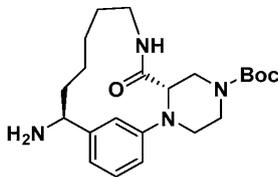
[0494] 1B. tert-부틸 (7S,12E,15S)-15-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),12,16,18-테트라엔-5-카르복실레이트의 제조.



[0495]

[0496] RBF에 (S)-tert-부틸 4-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-3-(부트-3-엔-1-일카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트 (170 mg, 0.302 mmol) 및 DCE (40 mL)를 첨가하였다. 반응물을 Ar로 5분 동안 퍼징한 다음, 그룹스 II (103 mg, 0.121 mmol)를 첨가하고, 반응물을 Ar 하에 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (7S,12E,15S)-15-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),12,16,18-테트라엔-5-카르복실레이트 (150 mg, 0.281 mmol, 93% 수율)를 담색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 535.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.32 (m, 5H), 7.30 - 7.27 (m, 4H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.04 (br. s., 1H), 5.58 - 5.47 (m, 1H), 5.29 (br. s., 1H), 4.95 - 4.83 (m, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.04 (t, J=4.5 Hz, 1H), 3.74 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.62 (br. s., 2H), 3.41 - 3.25 (m, 3H), 3.05 (br. s., 1H), 2.54 (br. s., 1H), 2.45 (br. s., 2H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

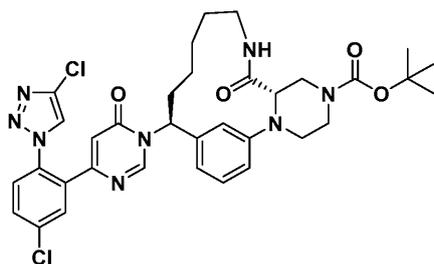
[0497] 1C. tert-부틸 (7S,15S)-15-아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트의 제조.



[0498]

[0499] 3구 RBF에 tert-부틸 (7S,12E,15S)-15-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-8-옥소-2,5,9- 트리아자트리시클로 [14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),12,16,18-테트라엔-5-카르복실레이트 (150 mg, 0.281 mmol), EtOH (5 mL) 및 Pd/C (59.7 mg, 0.056 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 수소 풍선 하에 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 조심스럽게 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 tert-부틸 (7S,15S)-15-아미노-8-옥소-2,5,9-리아자 트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (110 mg, 0.286 mmol, 99% 수율)를 담색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 403.2 (M+H)⁺.

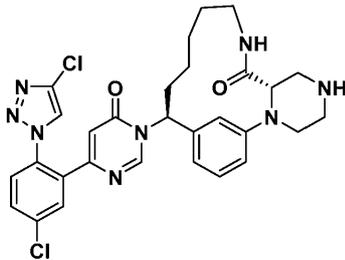
[0500] 실시예 1. tert-부틸 (7S,15S)-15-[[4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트의 제조.



[0501]

[0502] RBF에 중간체 5에서 기재된 바와 같이 제조된 6-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐] 피리미딘-4-올, (6-(5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리미딘-4-올) (97 mg, 0.314 mmol), ACN (5 mL), HATU (141 mg, 0.371 mmol) 및 DBU (0.065 mL, 0.429 mmol)를 첨가하였다. 현탁액은 DBU를 첨가한 후에 용액으로 되었다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, tert-부틸 (7S,15S)-15-아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (115 mg, 0.286 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 tert-부틸 (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (115 mg, 0.166 mmol, 58.0% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 693.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.22 (br. s., 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.04 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.53 (br. s., 1H), 6.44 (s, 1H), 5.78 (dd, J=12.1, 3.1 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 2H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.35 (br. s., 1H), 1.98 (dd, J=8.0, 4.7 Hz, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.50 (s, 11H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.11 (br. s., 1H). 분석용 HPLC (방법 X) RT = 3.788분, 순도 = 96%. 인자 XIa Ki = 955 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 3473 nM.

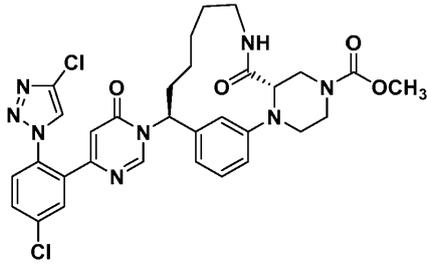
[0503] 실시예 2. (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 히드로클로라이드의 제조.



[0504]

[0505] RBF에 tert-부틸 (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (110 mg, 0.159 mmol), 디옥산 (1 mL) 및 디옥산 중 4 N HCl (0.145 mL, 4.76 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 히드로클로라이드 (85 mg, 0.125 mmol, 79% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 593.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.76 (d, J=19.1 Hz, 1H), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.94 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.60 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.63 - 3.38 (m, 5H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.49 (br. s., 2H), 1.01 (dt, J=13.8, 7.0 Hz, 1H). 분석용 HPLC (방법 X) RT = 2.880분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 542 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 7292 nM.

[0506] 실시예 3. 메틸 (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트의 제조.



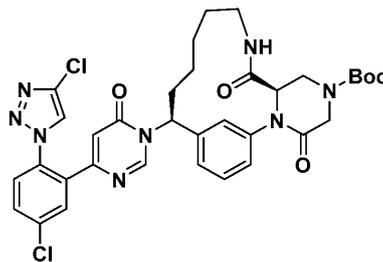
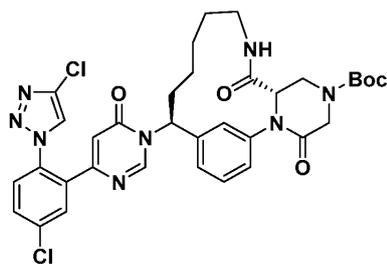
[0507]

[0508]

RBF에 (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 히드로클로라이드 (13 mg, 0.021 mmol), Et₃N (14.38 μl, 0.103 mmol), THF (0.5 ml) 및 메틸 카르보노클로리데이트 (2.145 mg, 0.023 mmol) 를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시킨 다음, MeOH 중에 용해시키고, RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 메틸 (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (10.7 mg, 0.016 mmol, 76% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 651.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.71 (dd, J=12.8, 3.4 Hz, 1H), 4.24 (br. s., 1H), 3.84 (dd, J=13.3, 4.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.68 (dd, J=13.4, 4.0 Hz, 1H), 3.61 (br. s., 3H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.93 (d, J=13.1 Hz, 1H), 2.63 (d, J=13.7 Hz, 2H), 1.62 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 3H), 1.31 - 1.12 (m, 5H). 분석용 HPLC (방법 C) RT = 1.689분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 643 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 4111 nM.

[0509]

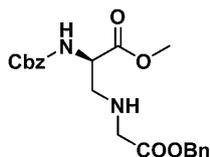
실시예 4 및 5. tert-부틸 (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 및 tert-부틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트의 제조.



[0510]

[0511]

4A. (R)-메틸 3-((2-(벤질옥시)-2-옥소에틸)아미노)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트의 제조.



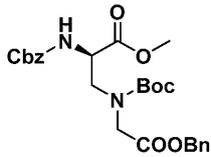
[0512]

[0513]

RBF에 (R)-3-아미노-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로판산 (2.6 g, 10.91 mmol) 및 MeOH (50 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0°C로 냉각시켰다. 이어서, SOCl₂ (5.58 mL, 76 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하고 반응물을 서서히 실온으로 가온하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시켜 (R)-메틸 3-아미노-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트 히드로클로라이드 (3.15 g, 10.91 mmol, 100% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

이어서, 이 고체에 THF (40 mL) 및 휘니그 염기 (5.72 mL, 32.7 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 벤질 2-브로모아세테이트 (3.46 mL, 21.82 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (40 ml)과 EtOAc (60 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (2 x 40 ml) 및 염수 (2 x 40 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 (R)-메틸 3-((2-(벤질옥시)-2-옥소에틸)아미노)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트 (1.92 g, 4.79 mmol, 43.9% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다. (ESI) m/z: 401.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.33 (m, 10H), 5.78 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 4H), 4.56 - 4.39 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.15 (dd, J=12.4, 4.7 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=12.5, 4.3 Hz, 1H).

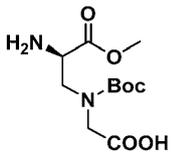
[0514] 4B. (R)-메틸 3-((2-(벤질옥시)-2-옥소에틸)(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트의 제조.



[0515]

[0516] RBF에 (R)-메틸 3-((2-(벤질옥시)-2-옥소에틸)아미노)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트 (3.19 g, 7.97 mmol), THF (40 mL), 휘니그 염기 (4.17 mL, 23.90 mmol)에 이어서 BOC-무수물 (3.70 mL, 15.93 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 ml)와 물 (40 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (40 ml) 및 염수 (40 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-60% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 (R)-메틸 3-((2-(벤질옥시)-2-옥소에틸)(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트 (2.25 g, 4.50 mmol, 56.4% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다. (ESI) m/z: 501.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.44 - 7.30 (m, 10H), 6.17 - 5.69 (m, 1H), 5.23 - 5.05 (m, 4H), 4.64 - 4.42 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.77 - 3.52 (m, 4H), 1.49 - 1.35 (m, 9H).

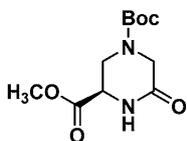
[0517] 4C. (R)-2-((2-아미노-3-메톡시-3-옥소프로필)(tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트산의 제조.



[0518]

[0519] 3구 RBF에 (R)-메틸 3-((2-(벤질옥시)-2-옥소에틸)(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트 (2.25 g, 4.50 mmol), EtOH (30 mL) 및 Pd/C (0.024 g, 0.225 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 수소 (풍선)의 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 조심스럽게 여과하고 여과물을 농축시켜 (R)-2-((2-아미노-3-메톡시-3-옥소프로필)(tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트산 (850 mg, 3.08 mmol, 68.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 277.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.34 (dd, J=9.7, 4.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, J=14.9, 4.3 Hz, 1H), 3.87 - 3.85 (m, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 9H).

[0520] 4D. (R)-1-tert-부틸 3-메틸 5-옥소피페라진-1,3-디카르복실레이트의 제조.

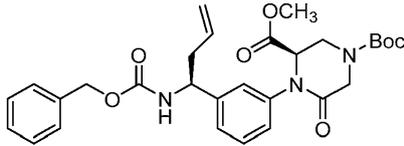


[0521]

[0522] RBF에 (R)-2-((2-아미노-3-메톡시-3-옥소프로필)(tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트산 (850 mg, 3.08 mmol)

및 CH₂Cl₂ (100 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, DCC (952 mg, 4.61 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 빙수조 중에서 4시간 동안 교반한 다음, Et₃N (0.858 mL, 6.15 mmol)을 반응물에 첨가하고, 반응물을 실온에서 주말 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (50 ml) 중에서 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 (R)-1-tert-부틸 3-메틸 5-옥소피페라진-1,3-디카르복실레이트 (700 mg, 2.71 mmol, 88% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.43 (br. s., 1H), 4.30 - 4.00 (m, 4H), 3.90 - 3.80 (m, 3H), 3.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 9H).

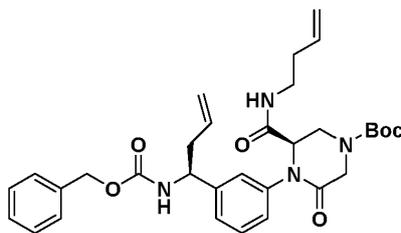
[0523] 4E. (R)-1-tert-부틸 3-메틸 4-(3-((S)-1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-5-옥소피페라진-1,3-디카르복실레이트의 제조.



[0524]

[0525] RBF에 tert-부틸 N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일] 카르바메이트 (0.65 g, 1.804 mmol), (R)-1-tert-부틸 3-메틸 5-옥소피페라진-1,3-디카르복실레이트 (0.699 g, 2.71 mmol), CsF (1.370 g, 9.02 mmol), THF (3.61 ml) 및 N,N'-디메틸에틸렌 디아민 (0.039 ml, 0.361 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 Ar로 퍼징한 다음, CuI (0.034 g, 0.180 mmol)를 첨가하고, 반응물을 마개를 막고, 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (40 ml)와 물 (20 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NH₄Cl (30 ml), 물 (30 ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 (R)-1-tert-부틸 3-메틸 4-(3-((S)-1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-5-옥소피페라진-1,3-디카르복실레이트 (280 mg, 0.521 mmol, 28.9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 538.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.29 (m, 6H), 7.25 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.3 Hz, 2H), 5.79 - 5.61 (m, 1H), 5.20 - 5.02 (m, 5H), 4.83 (br. s., 1H), 4.62 (d, J=18.0 Hz, 2H), 4.38 (br. s., 1H), 4.02 (d, J=18.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 3H), 3.53 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.43 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

[0526] 4F. (R)-tert-부틸 4-(3-((S)-1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-3-(부트-3-엔-1-일)카르바모일)-5-옥소피페라진-1-카르복실레이트의 제조.

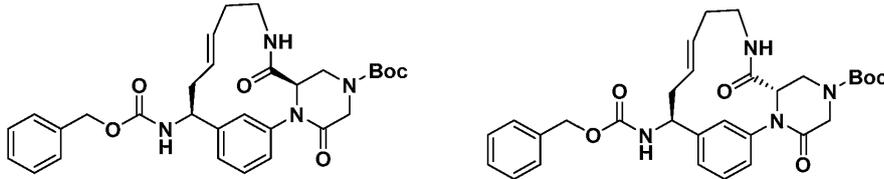


[0527]

[0528] RBF에 (R)-1-tert-부틸 3-메틸 4-(3-((S)-1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-5-옥소피페라진-1,3-디카르복실레이트 (280 mg, 0.521 mmol) 및 THF (5 mL)를 첨가하였다. 이어서, 물 (1 mL) 중 LiOH · H₂O (22.95 mg, 0.547 mmol)를 반응물에 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 리튬 염으로서 (R)-1-(3-((S)-1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-4-(tert-부톡시카르보닐)-6-옥소피페라진-2-카르복실산 (270 mg, 0.516 mmol, 99% 수율)을 수득하였다. 이 물질에 (R)-1-(3-((S)-1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-4-(tert-부톡시카르보닐)-6-옥소피페라진-2-카르복실산 (270 mg, 0.516 mmol), THF (5 mL), 휘니그 염기 (0.270 mL, 1.547 mmol), 부트-3-엔-1-아민 (73.4 mg, 1.031 mmol) 및 HATU (392 mg, 1.031 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (30 mL) 및 염수 (30 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 (R)-tert-부틸 4-(3-((S)-1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-3-(부트-3-엔

-1-일카르바모일)-5-옥소피페라진-1-카르복실레이트 (280 mg, 0.486 mmol, 94% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 577.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.44 - 7.32 (m, 5H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 5.79 - 5.58 (m, 2H), 5.24 - 5.04 (m, 6H), 4.80 (br. s., 1H), 4.64 - 4.35 (m, 2H), 4.32 - 4.16 (m, 1H), 4.09 (d, J=17.8 Hz, 1H), 3.61 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.30 (br. s., 2H), 2.68 - 2.42 (m, 2H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 10H).

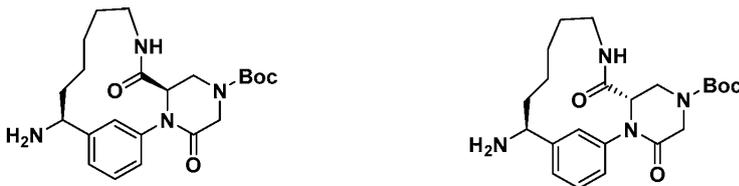
[0529] 4G. tert-부틸 (7R,12E,15S)-15-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),12,16,18-테트라엔-5-카르복실레이트 및 tert-부틸 (7S,12E,15S)-15-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),12,16,18-테트라엔-5-카르복실레이트의 제조.



[0530]

[0531] RBF에 (R)-tert-부틸 4-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-3-(부트-3-엔-1-일카르바모일)-5-옥소피페라진-1-카르복실레이트 (275 mg, 0.477 mmol) 및 DCE (50 mL)를 첨가하였다. 반응물을 Ar 로 5분 동안 퍼징한 다음, 그룹 II (121 mg, 0.143 mmol)를 첨가하고, 반응물을 Ar 하에 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (7R,12E,15S)-15-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),12,16,18-테트라엔-5-카르복실레이트 및 tert-부틸 (7S,12E,15S)-15-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),12,16,18-테트라엔-5-카르복실레이트 (200 mg, 0.365 mmol, 76% 수율)의 혼합물을 담색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 549.1 (M+H)⁺.

[0532] 4H. tert-부틸 (7R,15S)-15-아미노-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 및 tert-부틸 (7S,15S)-15-아미노-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트의 제조.

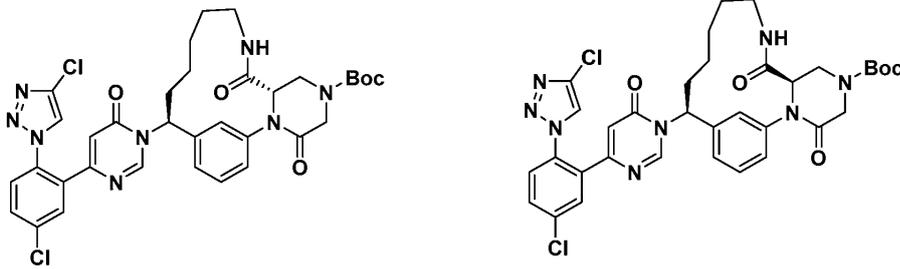


[0533]

[0534] 2구 RBF에 tert-부틸 (7R,12E,15S)-15-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),12,16,18-테트라엔-5-카르복실레이트 및 tert-부틸 (7S,12E,15S)-15-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),12,16,18-테트라엔-5-카르복실레이트 (190 mg, 0.346 mmol), EtOH (10 mL) 및 Pd/C (73.7 mg, 0.069 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응물을 수소 (풍선)의 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 조심스럽게 여과하고, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 (7R,15S)-15-아미노-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 및 tert-부틸 (7S,15S)-15-아미노-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (140 mg, 0.336 mmol, 97% 수율)의 혼합물을 베이지 색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 417.4 (M+H)⁺.

[0535] 실시예 4 및 5. tert-부틸 (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-

5-카르복실레이트 및 tert-부틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트의 제조.



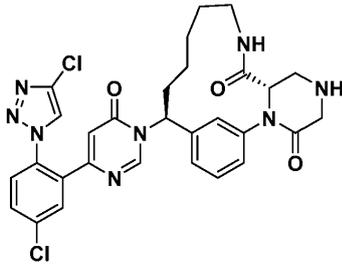
[0536]

[0537]

RBF에 6-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐] 피리미딘-4-올 (110 mg, 0.357 mmol), ACN (3 ml), HATU (160 mg, 0.421 mmol) 및 DBU (73.3 μ l, 0.486 mmol)를 첨가하였다. 현탁액은 DBU를 첨가한 후 용액으로 되었다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, tert-부틸 (7R,15S)-15-아미노-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 및 tert-부틸 (7S,15S)-15-아미노-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트의 혼합물 (135 mg, 0.324 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하였다. 2개의 부분입체이성질체를 분리하였다. 용리된 제1 피크 (보다 짧은 체류 시간을 갖는 것)는 tert-부틸 (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (62 mg, 0.083mmol, 25.7% 수율)였다. (ESI) m/z: 707.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.72 (dd, J=11.7, 3.3 Hz, 1H), 4.66 - 4.44 (m, 1H), 4.33 - 4.01 (m, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.67 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.91 (br. s., 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.63 (d, J=10.3 Hz, 1H), 1.51 (br. s., 9H), 1.43 - 1.34 (m, 4H), 1.13 (br. s., 1H). 분석용 HPLC (방법 X) RT = 3.563분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 9020 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 3136 nM. 용리된 제2 피크 (보다 긴 체류 시간을 갖는 것)는 tert-부틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (62mg, 0.083mmol, 25.7% 수율)였다. (ESI) m/z: 707.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.42 - 8.30 (m, 3H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J=0.4 Hz, 1H), 5.85 (dd, J=12.4, 3.0 Hz, 1H), 4.69 - 4.44 (m, 1H), 4.31 - 3.99 (m, 3H), 3.93 - 3.78 (m, 1H), 3.64 (br. s., 1H), 2.88 (br. s., 1H), 2.47 (dt, J=13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.90 (dd, J=13.4, 3.1 Hz, 2H), 1.51 (br. s., 10H), 1.44 - 1.38 (m, 1H), 1.33 (d, J=7.0 Hz, 3H). 분석용 HPLC (방법 X) RT = 3.633분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 276 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 6001 nM.

[0538]

실시예 6. (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-3,8-디온 히드로클로라이드의 제조.



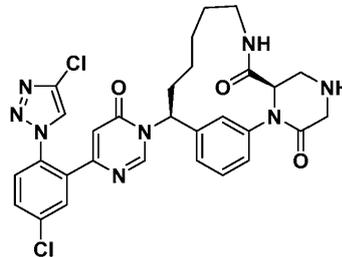
[0539]

[0540]

RBF에 실시예 4에서 기재된 바와 같이 제조된 tert-부틸 (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카복실레이트 (62 mg, 0.088 mmol) 및 MeOH (0.5 mL)에 이어서 디옥산 중 4 N HCl (0.266 mL, 8.76 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 (7S,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-3,8-디온 히드로클로라이드 염 (40 mg, 0.059 mmol, 67.3% 수율)을 희박색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 607.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 1H), 8.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 5.64 (dd, J=12.3, 3.5 Hz, 1H), 4.49 (br. s., 1H), 4.24 - 4.04 (m, 2H), 3.89 (d, J=3.5 Hz, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 3H), 2.83 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.12 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.14 - 1.01 (m, 1H), 0.71 - 0.48 (m, 1H). 분석용 HPLC (방법 X) RT = 2.735분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 6004 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 13020 nM.

[0541]

실시예 7. (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-3,8-디온 히드로클로라이드의 제조.



[0542]

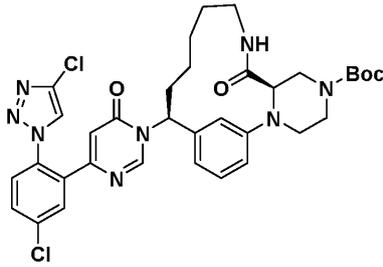
[0543]

RBF에 실시예 5에서 기재된 바와 같이 제조된 tert-부틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-3,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카복실레이트 (62 mg, 0.088 mmol) 및 MeOH (0.5 mL)에 이어서 디옥산 중 4 N HCl (0.266 mL, 8.76 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-3,8-디온 히드로클로라이드 (40 mg, 0.059 mmol, 67.3% 수율)를 희박색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 607.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.65 - 8.54 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.84 (dd, J=12.3, 2.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.80 - 3.57 (m, 9H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.35 - 1.30 (m, 1H), 1.05 - 0.91 (m, 1H). 분석용 HPLC (방법 X) RT = 2.806분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 97 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 4780 nM.

[0544]

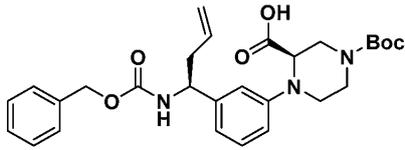
실시예 8. tert-부틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카복실레이트

의 제조.



[0545]

[0546] 8A. (R)-1-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산의 제조.

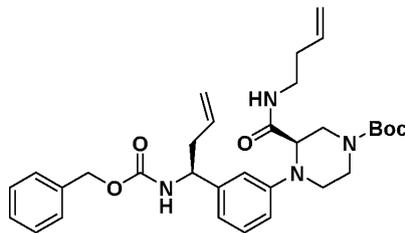


[0547]

[0548] 밀봉된 튜브에 중간체 2에서 기재된 바와 같이 제조된 tert-부틸 N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일] 카르바메이트 (1 g, 2.78 mmol), (R)-4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산 (0.767 g, 3.33 mmol), K₂CO₃ (1.151 g, 8.33 mmol) 및 DMSO (2.78 ml)를 첨가하였다. 반응물을 Ar로 피징한 다음, CuI (0.026 g, 0.139 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고, 110°C에서 30시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (40 ml)과 EtOAc (50 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NH₄Cl (40 ml), 물 (40 ml) 및 염수 (40 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 혼합물을 녹색빛 검으로서 수득하였다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 (R)-1-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산 (400 mg, 0.785 mmol, 28.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 510.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.30 (m, 5H), 7.23 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.71 (m, 3H), 5.68 (br. s., 1H), 5.19 - 4.99 (m, 5H), 4.76 (br. s., 1H), 4.66 - 4.33 (m, 2H), 4.16 - 3.99 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.39 (br. s., 2H), 3.16 (br. s., 1H), 2.54 (br. s., 2H), 1.48 (s, 9H).

[0549]

8B. (R)-tert-부틸 4-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-3-(부트-3-엔-1-일카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.

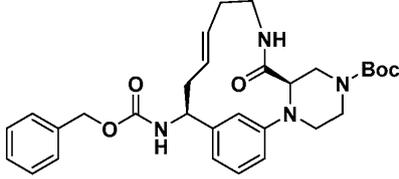


[0550]

[0551] RBF에 (R)-1-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산 (220 mg, 0.432 mmol), THF (5 mL), 휘니그 염기 (0.226 mL, 1.295 mmol), 부트-3-엔-1-아민 (61.4 mg, 0.864 mmol) 및 HATU (328 mg, 0.863 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (30 ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 (R)-tert-부틸 4-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-3-(부트-3-엔-1-일카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트 (220 mg, 0.391 mmol, 91% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 563.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 (br. s., 4H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.85 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 2H), 6.62 (br. s., 1H), 5.78 - 5.49 (m, 2H), 5.22 - 5.03 (m,

5H), 5.03 - 4.90 (m, 2H), 4.77 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=13.4, 4.4 Hz, 1H), 3.99 (br. s., 1H), 3.72 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.60 - 3.22 (m, 5H), 2.62 - 2.45 (m, 2H), 2.24 - 2.06 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.34 - 1.24 (m, 1H).

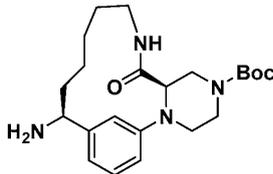
[0552] 8C. tert-부틸 (7R,12E,15S)-15-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),12,16,18-테트라엔-5-카르복실레이트의 제조.



[0553]

[0554] RBF에 (R)-tert-부틸 4-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-3-(부트-3-엔-1-일카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트 (220 mg, 0.391 mmol) 및 DCE (40 mL)를 첨가하였다. 반응물을 Ar로 5분 동안 퍼징한 다음, 그립스 II (66.4 mg, 0.078 mmol)를 첨가하고, 반응물을 Ar 하에 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (7R,12E,15S)-15-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),12,16,18-테트라엔-5-카르복실레이트 (170 mg, 0.318 mmol, 81% 수율)를 담색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 535.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.44 - 7.30 (m, 6H), 6.85 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.51 (br. s., 1H), 5.95 (br. s., 1H), 5.47 - 5.35 (m, 1H), 5.28 (br. s., 1H), 5.16 - 5.07 (m, 2H), 4.86 (dt, J=14.3, 7.2 Hz, 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 4.05 (br. s., 1H), 3.76 (br. s., 1H), 3.62 (br. s., 2H), 3.53 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.33 (br. s., 1H), 2.88 (br. s., 1H), 2.66 - 2.50 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.08 (dd, J=13.9, 4.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H).

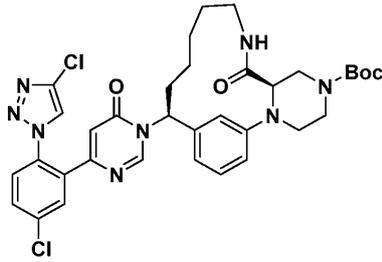
[0555] 8D. tert-부틸 (7R,15S)-15-아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트의 제조.



[0556]

[0557] 2구 RBF에 tert-부틸 (7R,12E,15S)-15-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),12,16,18-테트라엔-5-카르복실레이트 (165 mg, 0.309 mmol), EtOH (10 mL) 및 Pd/C (65.7 mg, 0.062 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 수소 (풍선)의 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 조심스럽게 여과하고, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 (7R,15S)-15-아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (120 mg, 0.298 mmol, 97% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 403.2 (M+H)⁺.

[0558] 실시예 8. tert-부틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트의 제조.



[0559]

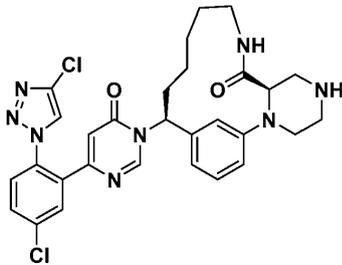
[0560]

RBF에 중간체 5에 기재된 바와 같이 제조된 6-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐] 피리미딘-4-올, ACN (5 mL), HATU (147 mg, 0.388 mmol) 및 DBU (0.067 mL, 0.447 mmol)를 첨가하였다. 현탁액은 DBU를 첨가한 후 용액으로 되었다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, tert-부틸 (7R,15S)-15-아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (120 mg, 0.298 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 tert-부틸

(7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (50 mg, 0.068 mmol, 22.97% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 693.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.71 - 8.65 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.31 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.44 - 6.37 (m, 1H), 5.70 (dd, J=13.0, 2.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J=5.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.52 (m, 6H), 3.23 (br. s., 1H), 2.93 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 1.26 - 1.18 (m, 1H), 1.12 (d, J=12.3 Hz, 1H). 분석용 HPLC (방법 X) RT = 3.758분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 21 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 1087 nM.

[0561]

실시예 9. (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 히드로클로라이드의 제조.

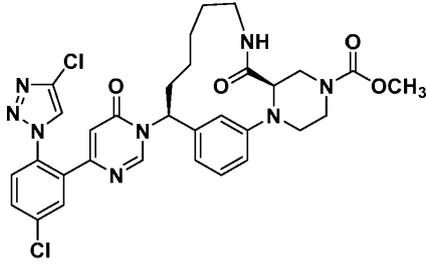


[0562]

[0563]

RBF에 실시예 8에 기재된 바와 같이 제조된 tert-부틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (50 mg, 0.072 mmol), MeOH (0.5 mL), 디옥산 (1 mL) 및 디옥산 중 4 N HCl (1.802 mL, 7.21 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 히드로클로라이드 (40 mg, 0.062 mmol, 85% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 593.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.81 - 8.74 (m, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.68 (dd, J=12.8, 2.9 Hz, 1H), 4.26 (t, J=3.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.56 (m, 5H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.66 - 2.47 (m, 2H), 2.05 - 1.87 (m, 1H), 1.68 - 1.49 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.05 (dd, J=8.0, 3.9 Hz, 1H), 0.97 - 0.83 (m, 1H). 분석용 HPLC (방법 X) RT = 2.883분, 순도 = 97%. 인자 XIa Ki = 11 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 1821 nM.

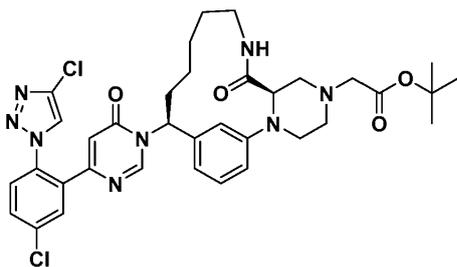
[0564] 실시예 10. 메틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트의 제조.



[0565]

[0566] RBF에 실시예 9에 기재된 바와 같이 제조된 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 히드록로라이드 (12 mg, 0.019 mmol), THF (0.5 mL), Et₃N (0.013 mL, 0.095 mmol), 및 메틸 카르보노클로리데이트 (1.800 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 메틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (6 mg, 8.75 μmol, 45.9% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 651.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 7.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.31 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.59 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J=0.7 Hz, 1H), 5.70 (dd, J=13.0, 2.6 Hz, 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.91 (dd, J=13.6, 4.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 6H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 1H), 1.22 (t, J=12.0 Hz, 1H), 1.13 (t, J=12.3 Hz, 1H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 7.666분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 5 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 862 nM.

[0567] 실시예 11. tert-부틸 2-[(7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-일]아세테이트 트리플루오로메틸아세테이트의 제조.

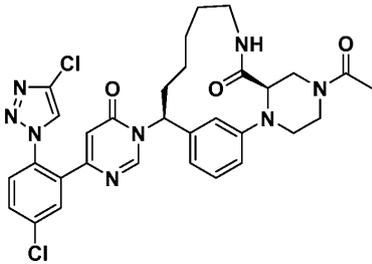


[0568]

[0569] RBF에 실시예 9에서 기재된 바와 같이 제조된 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 히드록로라이드 (18 mg, 0.029 mmol), K₂CO₃ (19.74 mg, 0.143 mmol), THF (0.5 mL) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (6.69 mg, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, Et₃N (30 ul) 및 DMF (0.3 ml)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-[(7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-일]아세테이트 트리플루오로메틸아세테이트 (14 mg, 0.017 mmol, 57.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 707.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (br. s., 1H),

7.87 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.67 (dd, J=12.8, 2.6 Hz, 1H), 4.29 (t, J=3.4 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.86 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.67 (dd, J=12.2, 3.2 Hz, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.67 - 2.46 (m, 2H), 1.92 (t, J=11.0 Hz, 1H), 1.66 - 1.49 (m, 12H), 1.34 (d, J=7.5 Hz, 1H), 1.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 0.71 (br. s., 1H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 6.613분, 순도 = 97%. 인자 XIa Ki = 11 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 460 nM.

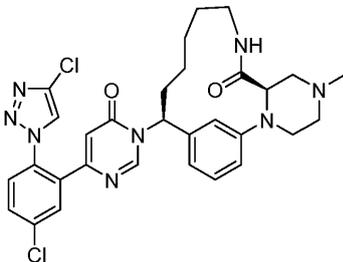
[0570] 실시예 12. (7R,15S)-5-아세틸-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온의 제조.



[0571]

[0572] RBF에 실시예 9에서 기재된 바와 같이 제조된 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 히드록로라이드 (12 mg, 0.019 mmol), THF (0.5 mL), Et₃N (0.013 mL, 0.095 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (1.495 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 RP 정제용 HPLC 시스템을 사용하여 정제하여 (7R,15S)-5-아세틸-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 (6 mg, 8.97 μmol, 47.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 635.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.73 - 8.60 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.64 - 6.52 (m, 1H), 6.44 - 6.38 (m, 1H), 5.75 - 5.66 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 4.03 - 3.56 (m, 6H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.02 - 2.82 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.15 (d, J=8.8 Hz, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.05 (m, 3H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 6.898분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 6 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 1053 nM.

[0573] 실시예 13. (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-5-메틸-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온, 트리플루오로메틸 아세테이트의 제조.

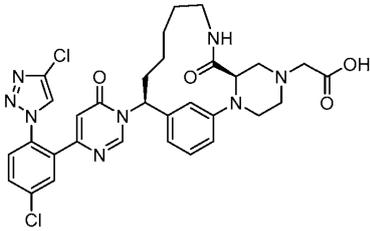


[0574]

[0575] RBF에 실시예 9에 기재된 바와 같이 제조된 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 히드록로라이드 (12 mg, 0.019 mmol), DCM (0.5 mL), AcOH (5.45 μl, 0.095 mmol), 파라포름알데히드 (5.72 mg, 0.190 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (6.06 mg, 0.029 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC는 출발 물질이 여전히 남아있음을 나타내었고, 따라서 추가량의 파라포름알데히드 (5.72 mg, 0.190 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (6.06 mg, 0.029 mmol)를 첨가하고, 반응물

을 실온에서 추가로 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-5-메틸-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 트리플루오로메틸아세테이트 (6.5 mg, 8.83 μmol, 46.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 607.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.09 (br. s., 1H), 6.45 (s, 1H), 5.67 (dd, J=12.8, 2.9 Hz, 1H), 4.29 (br. s., 1H), 4.02 - 3.47 (m, 6H), 3.38 (br. s., 1H), 3.01 (s, 3H), 2.71 - 2.38 (m, 2H), 1.95 (d, J=11.2 Hz, 1H), 1.69 - 1.23 (m, 4H), 1.04 (br. s., 1H), 0.76 - 0.51 (m, 1H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 5.256분, 순도 = 98%. 인자 XIa Ki = 10 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 441 nM.

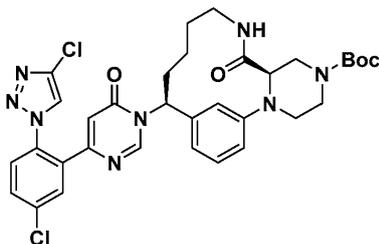
[0576] 실시예 14. 2-[(7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-일]아세트산 트리플루오로메틸 아세테이트의 제조.



[0577]

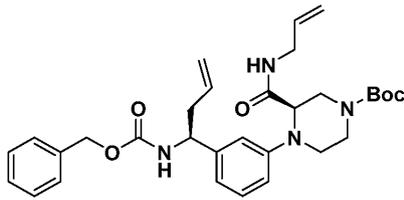
[0578] RBF에 실시예 11에 기재된 바와 같이 제조된 tert-부틸 2-[(7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-일]아세테이트 트리플루오로메틸아세테이트 (14 mg, 0.020 mmol), CH₂Cl₂ (0.2 mL) 및 TFA (0.152 mL, 1.978 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 2-[(7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-일]아세트산 트리플루오로메틸아세테이트 (8 mg, 9.93 μmol, 50.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 651.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.87 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.11 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J=0.7 Hz, 1H), 5.68 (dd, J=12.8, 2.9 Hz, 1H), 4.30 (t, J=3.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J=2.0 Hz, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.88 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=12.3, 3.5 Hz, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.68 - 1.49 (m, 3H), 1.37 (br. s., 1H), 1.11 - 0.95 (m, 1H), 0.74 (br. s., 1H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 5.321분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 5 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 107 nM.

[0579] 실시예 15. tert-부틸 (7R,14S)-14-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[13.3.1.0^{2,7}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-5-카르복실레이트, 트리플루오로메틸아세테이트의 제조.



[0580]

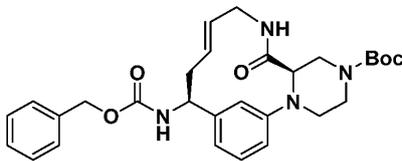
[0581] 실시예 15A. (R)-tert-부틸 3-(알릴카르바모일)-4-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.



[0582]

[0583] RBF에 실시예 8A에 기재된 바와 같이 제조된 (R)-1-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산 (220 mg, 0.432 mmol), THF (3 mL), Et₃N (0.120 mL, 0.863 mmol), 프로프-2-엔-1-아민 (49.3 mg, 0.863 mmol) 및 HATU (328 mg, 0.863 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (30 mL) 및 염수 (30 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 (R)-tert-부틸 3-(알릴카르바모일)-4-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (170 mg, 0.310 mmol, 71.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 549.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 (br. s., 5H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.86 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J=6.6 Hz, 2H), 6.66 (br. s., 1H), 5.77 - 5.58 (m, 2H), 5.24 - 4.92 (m, 7H), 4.76 (br. s., 1H), 4.14 (dd, J=13.3, 4.5 Hz, 1H), 4.03 (br. s., 1H), 3.85 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 3.42 - 3.30 (m, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 9H), 1.36 - 1.30 (m, 1H).

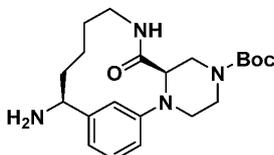
[0584] 실시예 15B. tert-부틸 (7R,11E,14S)-14-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로 [13.3.1.0^{2,7}],]노나데카-1(19),11,15,17-테트라엔-5-카르복실레이트의 제조.



[0585]

[0586] RBF에 실시예 15A에 기재된 바와 같이 제조된 (R)-tert-부틸 3-(알릴카르바모일)-4-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.273 mmol) 및 DCE (30 mL)를 첨가하였다. 반응물을 Ar로 5분 동안 퍼징한 다음, 그룹스 II (46.4 mg, 0.055 mmol)를 첨가하고, 반응물을 Ar 하에 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (7R,11E,14S)-14-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로 [13.3.1.0^{2,7}],]노나데카-1(19),11,15,17-테트라엔-5-카르복실레이트 (55 mg, 0.106 mmol, 38.6% 수율)를 담색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 521.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.51 - 7.21 (m, 5H), 7.13 - 6.93 (m, 2H), 6.87 - 6.72 (m, 1H), 6.58 (br. s., 1H), 5.83 - 5.63 (m, 1H), 5.17 - 4.94 (m, 2H), 4.70 (dd, J=16.1, 8.6 Hz, 2H), 4.08 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.66 - 3.40 (m, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.52 - 2.27 (m, 2H), 2.18 (d, J=19.1 Hz, 1H), 1.57 - 1.37 (m, 9H).

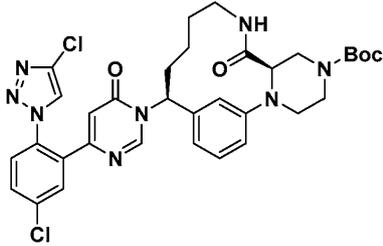
[0587] 실시예 15C. tert-부틸 (7R,14S)-14-아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로 [13.3.1.0^{2,7}],]노나데카-1(19),15,17-트리엔-5-카르복실레이트의 제조.



[0588]

[0589] 3구 RBF에 실시예 15B에 기재된 바와 같이 제조된 tert-부틸 (7R,11E,14S)-14-((벤질옥시)카르보닐)아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[13.3.1.0^{2,7}]노나데카-1(19),11,15,17-테트라엔-5-카르복실레이트 (53 mg, 0.102 mmol), EtOH (5 mL) 및 Pd/C (10.83 mg, 10.18 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 수소 (풍선)의 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 조심스럽게 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 tert-부틸 (7R,14S)-14-아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[13.3.1.0^{2,7}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-5-카르복실레이트 (25 mg, 0.064 mmol, 63.2% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 389.2 (M+H)⁺.

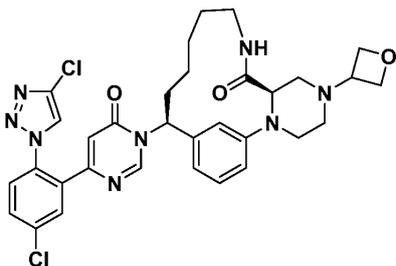
[0590] 실시예 15. tert-부틸 (7R,14S)-14-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[13.3.1.0^{2,7}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-5-카르복실레이트 트리플루오로메틸아세테이트의 제조.



[0591]

[0592] RBF에 중간체 5에 기재된 바와 같이 제조된 6-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐] 피리미딘-4-올 (21.81 mg, 0.071 mmol), ACN (1 mL), HATU (31.8 mg, 0.084 mmol) 및 DBU (0.015 mL, 0.097 mmol)를 첨가하였다. 현탁액은 DBU를 첨가한 후 용액으로 되었다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, tert-부틸 (7R,14S)-14-아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[13.3.1.0^{2,7}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-5-카르복실레이트 (25 mg, 0.064 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 tert-부틸 (7R,14S)-14-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[13.3.1.0^{2,7}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-5-카르복실레이트, 트리플루오로메틸 아세테이트 (12 mg, 0.014 mmol, 22.32% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 679.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 1H), 7.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.10 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.70 (dd, J=11.8, 3.2 Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.91 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J=8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.45 - 1.29 (m, 3H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 12.616분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 492 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 3432 nM.

[0593] 실시예 16. (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-5-(옥세탄-3-일)-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 트리플루오로메틸아세테이트의 제조.

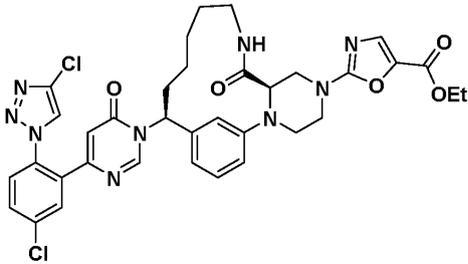


[0594]

[0595] RBF에 실시예 9에 기재된 바와 같이 제조된 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-

8-온 히드로클로라이드 (10 mg, 0.016 mmol), DCM (0.5 mL), AcOH (4.54 μ l, 0.079 mmol), 옥세탄-3-온 (11.44 mg, 0.159 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (33.6 mg, 0.159 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-5-(옥세탄-3-일)-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 트리플루오로메틸아세테이트 (6.5 mg, 8.09 μ mol, 50.9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 649.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.74 - 8.65 (m, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 6.46 - 6.39 (m, 1H), 5.68 (dd, J=12.9, 3.0 Hz, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 2H), 4.89 - 4.82 (m, 4H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 1.96 (dd, J=12.7, 10.0 Hz, 1H), 1.69 - 1.46 (m, 3H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.09 (br. s., 2H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 8.049분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 13 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 528 nM.

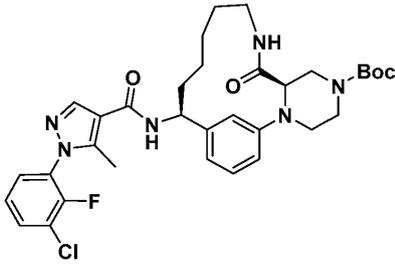
[0596] 실시예 17. 에틸 2-[(7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-일]-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 트리플루오로메틸아세테이트의 제조.



[0597]

[0598] RBF에 실시예 9에 기재된 바와 같이 제조된 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 히드로클로라이드 (12 mg, 0.019 mmol), DMF (0.2 mL), Et₃N (0.013 mL, 0.095 mmol) 및 에틸 2-클로로옥사졸-5-카르복실레이트 (6.69 mg, 0.038 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 에틸 2-[(7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-일]-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 트리플루오로메틸 아세테이트 (5 mg, 5.61 μ mol, 29.5% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 732.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.32 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.62 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.71 (dd, J=13.0, 2.4 Hz, 1H), 4.33 (q, J=7.2 Hz, 3H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 5H), 1.23 (d, J=6.8 Hz, 1H), 1.12 (d, J=12.3 Hz, 1H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 12.214분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 16 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 1218 nM.

[0599] 실시예 18. tert-부틸 (7R,15S)-15-[1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트, 트리플루오로메틸아세테이트의 제조.



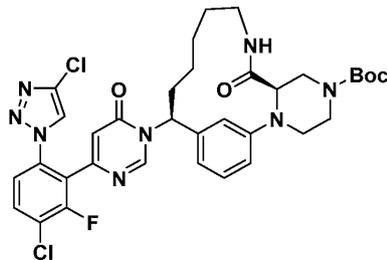
[0600]

[0601]

RBF에 실시예 8D에서 기재된 바와 같이 제조된 tert-부틸 (7R,15S)-15-아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로 [14.3.1.0^{2,7}]이코사-(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (17 mg, 0.036 mmol), 중간체 11에서 기재된 바와 같이 제조된 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (9.10 mg, 0.036 mmol), HATU (20.39 mg, 0.054 mmol), 휘니그 염기 (0.031 mL, 0.179 mmol) 및 DMF (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH 및 몇 방울의 물로 희석하고, RP 정제용 HPLC 시스템을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 농축시켜 tert-부틸 (7R,15S)-15-[1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 트리플루오로메틸 아세테이트 (15 mg, 0.019 mmol, 53.5% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 639.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.30 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 (ddd, J=8.3, 6.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J=8.1, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 7.12 - 6.99 (m, 3H), 5.01 (dd, J=10.6, 5.3 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=7.5, 4.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 3H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.24 (br. s., 1H), 2.90 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.39 (d, J=0.9 Hz, 3H), 1.89 (td, J=9.7, 5.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.50 (s, 10H), 1.26 - 1.11 (m, 2H), 1.02 - 0.86 (m, 1H). 분석용 HPLC (방법 X) RT = 3.770분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 3314 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 3827 nM.

[0602]

실시예 19. tert-부틸 (7R,15S)-15-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 트리플루오로메틸아세테이트의 제조.



[0603]

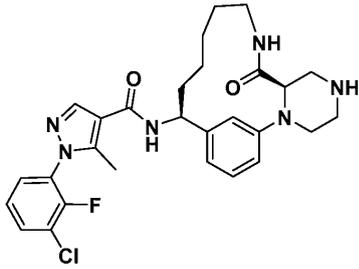
[0604]

(7R,15S)-15-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트, 트리플루오로메틸아세테이트 (4 mg, 4.51 μmol, 22.67% 수율)를 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 방식으로, (6-(5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리미딘-4-올)을 중간체 7에 기재된 바와 같이 제조된 6-(3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐)피리미딘-4-올로 대체하여 제조하였다. (ESI) m/z: 711.6 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.71 (dd, J=13.0, 2.6 Hz, 1H), 4.17 (br. s., 1H), 3.94 - 3.49 (m, 8H), 2.94 (d, J=11.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 1.97 (t, J=11.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.37 - 1.08 (m, 4H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 12.844분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 5 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 345 nM.

[0605]

실시예 20. 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-N-[(7R,15S)-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이

코사-1(20),16,18-트리엔-15-일]-1H-피라졸-4-카르복스아미드 히드로클로라이드의 제조.



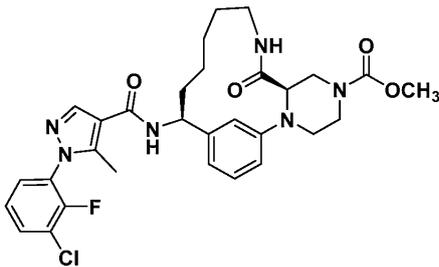
[0606]

[0607]

RBF에 실시예 18에 기재된 바와 같이 제조된 tert-부틸 (7R,15S)-15-[1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트, 트리플루오로메틸아세테이트 (13 mg, 0.020 mmol) 및 디옥산 중 4 N HCl (0.254 mL, 1.017 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-N-[(7R,15S)-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-15-일]-1H-피라졸-4-카르복스아미드, 히드로클로라이드 (10 mg, 0.017 mmol, 81% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 539.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC (방법 A) RT = 7.801분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 1306 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 2550 nM.

[0608]

실시예 21. 메틸 (7R,15S)-15-[1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트, 트리플루오로메틸 아세테이트의 제조.



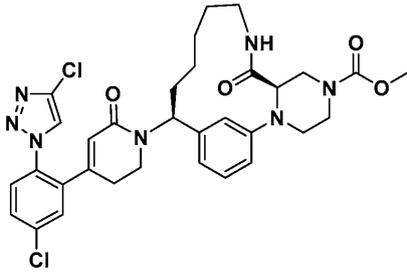
[0609]

[0610]

RBF에 실시예 20에 기재된 바와 같이 제조된 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-N-[(7R,15S)-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-15-일]-1H-피라졸-4-카르복스아미드 히드로클로라이드 (15 mg, 0.025 mmol), Et₃N (0.017 mL, 0.123 mmol) 및 THF (0.5 mL)에 이어서 메틸 클로로포르메이트 (2.278 μl, 0.029 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 희석하고, RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 (7R,15S)-15-[1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-아미도]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트, 트리플루오로메틸아세테이트 (5 mg, 6.61 μmol, 27.0% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 597.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.44 - 8.37 (m, 1H), 8.31 (br. s., 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.60 - 7.42 (m, 3H), 7.25 - 7.09 (m, 3H), 5.22 - 5.09 (m, 2H), 4.32 - 4.14 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 3H), 3.83 - 3.62 (m, 4H), 3.28 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.09 (br. s., 1H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.09 - 1.82 (m, 4H), 1.68 (br. s., 1H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=11.2 Hz, 1H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 11.019분, 순도 = 94%. 인자 XIa Ki = 1059 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 9168 nM.

[0611]

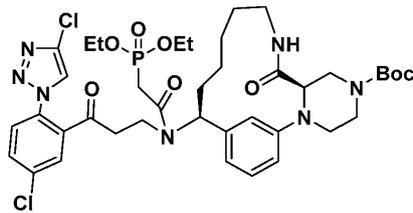
실시예 22. 메틸 (7R,15S)-15-[4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-일]-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 트리플루오로메틸 아세테이트의 제조.



[0612]

[0613]

22A. tert-부틸 (7R,15S)-15-(N-{3-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-3-옥소프로필}-2-(디에톡시포스포틸)아세트아미도)-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트의 제조.



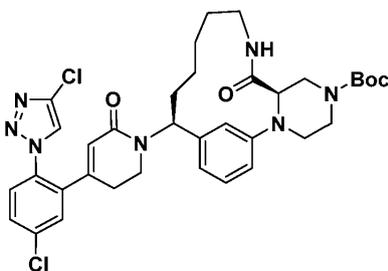
[0614]

[0615]

RBF에 실시예 8D에 기재된 바와 같이 제조된 tert-부틸 (7R,15S)-15-아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (15 mg, 0.032 mmol), DCM (1.5 mL), 및 DIEA (0.039 mL, 0.221 mmol)에 이어서 중간체 8에 기재된 바와 같이 제조된 1-(5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온, 1-(5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 (8.46 mg, 0.032 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 50분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 0°C로 냉각시키고, 피리딘 (0.013 mL, 0.158 mmol)을 첨가하고, 이어서 2-(디에톡시포스포틸)아세트산 (18.56 mg, 0.095 mmol)을 첨가하였다. 이어서, POCl₃ (5.88 μl, 0.063 mmol)을 적가하고, 반응물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 CH₂Cl₂ (15 ml)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ (10 ml)으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 물 (10 ml) 및 염수 (10 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂ 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (7R,15S)-15-(N-{3-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-3-옥소프로필}-2-(디에톡시포스포틸)아세트아미도)-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (25 mg, 0.029 mmol, 93% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 848.3 (M+H)⁺.

[0616]

22B. tert-부틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 트리플루오로메틸아세테이트의 제조.



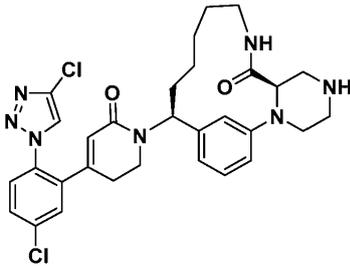
[0617]

[0618]

RBF에 tert-부틸 (7R,15S)-15-(N-{3-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-3-옥소프로필}-2-(디에톡시포스포틸)아세트아미도)-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 (28 mg, 0.033 mmol) 및 MeOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0°C로 냉각시킨 다음,

NaOMe (21.39 mg, 0.099 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 1 N HCl (0.066 mL, 0.066 mmol)로 중화시켰다. 반응물을 MeOH로 희석하고, RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 tert-부틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트, 트리플루오로메틸아세테이트 (15 mg, 0.019 mmol, 56.2% 수율)를 갈색 필름으로서 수득하였다. (ESI) m/z: 694.7 (M+H)⁺.

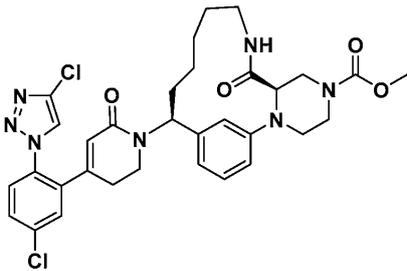
[0619] 22C. (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 히드로클로라이드의 제조.



[0620]

[0621] RBF에 tert-부틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트, 트리플루오로메틸아세테이트 (15 mg, 0.019 mmol) 및 디옥산 중 4 N HCl (0.232 mL, 0.927 mmol) 및 MeOH (0.2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온, 히드로클로라이드 (10 mg, 0.016 mmol, 85% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 594.2 (M+H)⁺.

[0622] 실시예 22. 메틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 트리플루오로메틸 아세테이트의 제조.

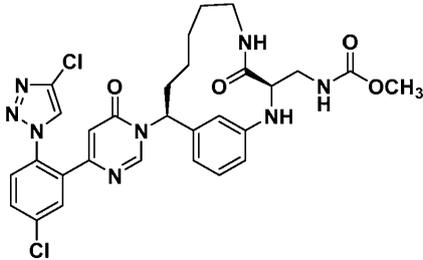


[0623]

[0624] RBF에 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-8-온 히드로클로라이드 (15 mg, 0.022 mmol), THF (0.5 mL), Et₃N (0.016 mL, 0.112 mmol)에 이어서 메틸 클로로포르메이트 (2.61 μL, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 희석하고, RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 메틸 (7R,15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-1-일}-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트 트리플루오로메틸 아세테이트 (5 mg, 6.39 μmol, 28.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 652.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.22 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.40 (dd, J=12.3, 3.1 Hz, 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.94 (dd, J=13.5, 4.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.68

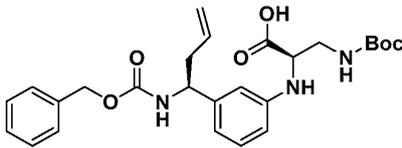
(m, 8H), 3.57 (dd, J=11.4, 4.0 Hz, 1H), 3.43 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.19 (ddd, J=11.7, 7.3, 4.1 Hz, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.50 (m, 4H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 1H), 1.09 - 0.93 (m, 1H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 11.641분, 순도 = 98%. 인자 XIa Ki = 5 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 189 nM.

[0625] 실시예 23. 메틸 N-{[(3R,11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일]-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]메틸}카르바메이트 트리플루오로메틸 아세테이트의 제조.



[0626]

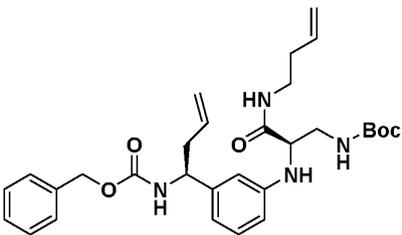
[0627] 23A. (R)-2-((3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)아미노)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산의 제조.



[0628]

[0629] 밀봉된 튜브에 중간체 2, (S)-벤질 (1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일)카르바메이트 (1, 2.78 mmol), (R)-2-아미노-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (680 mg, 3.33 mmol), K₂CO₃ (1151 mg, 8.33 mmol) 및 DMSO (5552 μl)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 퍼징한 다음, CuI (26.4 mg, 0.139 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고, 110°C에서 30시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (40 ml)과 EtOAc (50 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NH₄Cl (40 ml), 물 (40 ml) 및 염수 (40 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (R)-2-((3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)아미노)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (800mg, 1.654 mmol, 59.6% 수율)을 녹색빛 검으로서 수득하였다. (ESI) m/z: 484.1 (M+H)⁺.

[0630] 23B. 벤질 N-[(1S)-1-(3-{[(1R)-1-[(부트-3-엔-1-일)카르바모일]-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}에틸]아미노}페닐)부트-3-엔-1-일]카르바메이트의 제조.

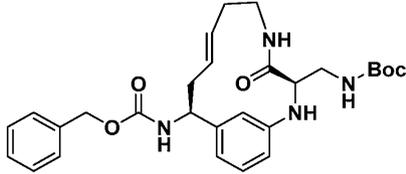


[0631]

[0632] RBF에 (R)-2-((3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)아미노)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (800 mg, 1.654 mmol), THF (15 mL), 휘니그 염기 (0.867 mL, 4.96 mmol), 부트-3-엔-1-아민 (235 mg, 3.31 mmol) 및 HATU (1258 mg, 3.31 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (30 mL) 및 염수 (30 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 벤질 N-[(1S)-1-(3-{[(1R)-1-[(부트-3-엔-1-일)카르바모일]-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}에틸]아미노}페닐)부트-3-엔-1-일]카르바메이트 (440 mg, 0.820 mmol, 49.6%

수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 537.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 5H), 7.03 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.87 (t, J=5.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.37 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.82 - 5.64 (m, 2H), 5.60 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.13 - 4.86 (m, 6H), 4.55 - 4.34 (m, 1H), 3.83 - 3.61 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.25 - 2.99 (m, 3H), 2.44 - 2.25 (m, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 9H).

[0633] 23C. 벤질 N-[(3R,8E,11S)-3-({[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}메틸)-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),8,12,14-테트라엔-11-일]카르바메이트의 제조.

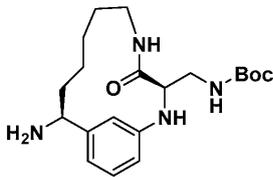


[0634]

[0635] RBF에 벤질 N-[(1S)-1-(3-({[(1R)-1-[(부트-3-엔-1-일)카르바모일]-2-({[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}에틸)아미노}페닐)부트-3-엔-1-일]카르바메이트 (385 mg, 0.717 mmol), pTsOH·H₂O(136 mg, 0.717 mmol) 및 DCE (70 mL)를 첨가하였다. 반응물을 Ar로 15분 동안 퍼징한 다음, 그룹스 II (122 mg, 0.143 mmol)를 첨가하고, 반응물을 Ar 하에 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO₃ (20 ml)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분리하였다. 유기 층을 물 (30 ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-10% CH₂Cl₂/MeOH 구배)을 사용하여 정제하여 생성물을 수득하였다. 이어서, 잔류물을 CH₂Cl₂ (10 ml)/MeOH(10 ml)/EtOAc(5 ml)/헵탄(15 ml)으로 연화처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 벤질 N-[(3R,8E,11S)-3-({[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}메틸)-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),8,12,14-테트라엔-11-일]카르바메이트 (135 mg, 0.265 mmol, 37.0% 수율)를 담색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 509.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38 (br. s., 5H), 7.16 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.70 (br. s., 1H), 6.64 (br. s., 1H), 6.59 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.15 (br. s., 1H), 5.56 (br. s., 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.23 (br. s., 1H), 5.12 (s, 2H), 5.05 - 4.92 (m, 2H), 4.59 (br. s., 1H), 3.83 (br. s., 1H), 3.72 - 3.64 (m, 3H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.98 (q, J=11.3 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

[0636]

23D. tert-부틸 N-[(3R,11S)-11-아미노-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]메틸}카르바메이트의 제조.

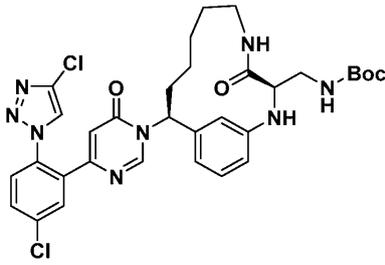


[0637]

[0638] 2구 RBF에 벤질 N-[(3R,8E,11S)-3-({[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}메틸)-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),8,12,14-테트라엔-11-일]카르바메이트 (135 mg, 0.265 mmol), EtOH (10 mL) 및 Pd/C (56.5 mg, 0.053 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 수소 (풍선)의 분위기 하에 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 조심스럽게 여과하고, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 N-[(3R,11S)-11-아미노-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]메틸}카르바메이트 (99 mg, 0.263 mmol, 99% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 377.2 (M+H)⁺.

[0639]

23E. tert-부틸 N-[(3R,11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일]-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]메틸}카르바메이트의 제조.



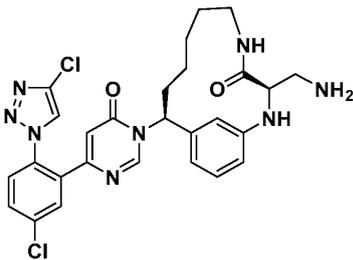
[0640]

[0641]

tert-부틸 N-([11-(4-(5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]메틸)카르바메이트 (75 mg, 0.112 mmol, 42.7% 수율)를 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 방식으로, tert-부틸 (7S,15S)-15-아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트를 tert-부틸 N-([11-(4-(5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]메틸)카르바메이트로 대체하여 제조하였다. (ESI) m/z: 667.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.13 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.65 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.27 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=13.0, 2.9 Hz, 1H), 4.14 (t, J=6.5 Hz, 1H), 3.61 - 3.37 (m, 4H), 3.00 (dt, J=13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.25 (t, J=12.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 3H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.26 - 1.15 (m, 2H).

[0642]

23F. (3R,11S)-3-(아미노메틸)-11-(4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-4-온 히드로클로라이드의 제조.



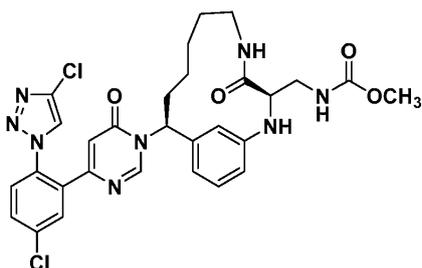
[0643]

[0644]

RBF에 (3R,11S)-3-(아미노메틸)-11-(4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-4-온 히드로클로라이드 (15 mg, 0.022 mmol), MeOH (0.2 mL) 및 디옥산 중 4 N HCl (0.034 mL, 1.123 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 (3R,11S)-3-(아미노메틸)-11-(4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-4-온, 트리-히드로클로라이드 염 (15 mg, 0.022 mmol, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 567.2 (M+H)⁺.

[0645]

실시예 23. 메틸 N-([11-(4-(5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]메틸)카르바메이트 트리플루오로메틸 아세테이트의 제조.



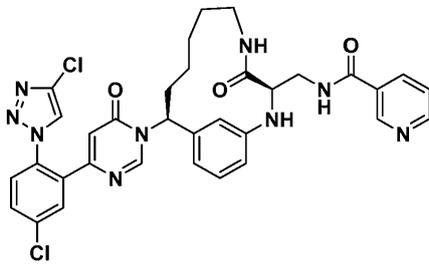
[0646]

[0647]

RBF에 (3R,11S)-3-(아미노메틸)-11-(4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히

드로피리미딘-1-일}-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-4-온 히드로클로라이드 (9.5 mg, 0.014 mmol), THF (0.3 mL), Et₃N (9.78 μl, 0.070 mmol) 및 메틸 클로로포르메이트 (1.087 μl, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 메틸 N-{[(3R,11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]메틸}카르바메이트 트리플루오로메틸 아세테이트 (2 mg, 2.60 μmol, 18.50% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 625.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.35 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.13 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.29 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=12.9, 2.5 Hz, 1H), 4.17 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 3H), 3.00 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.99 - 1.77 (m, 3H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.38 - 1.35 (m, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 2H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 10.784분, 순도 = 96%. 인자 XIa Ki = 27 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 2715 nM.

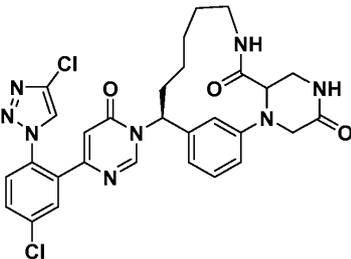
[0648] 실시예 24. N-{[(3R,11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]메틸}피리딘-3-카르복사아미드 트리플루오로메틸아세테이트의 제조.



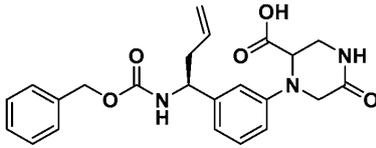
[0649]

[0650] RBF에 (3R,11S)-3-(아미노메틸)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-4-온 히드로클로라이드 (9.5 mg, 0.014 mmol), 니코틴산 (1.728 mg, 0.014 mmol), THF (0.5 mL), Et₃N (9.78 μl, 0.070 mmol) 및 HATU (5.34 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 N-{[(3R,11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]메틸}피리딘-3-카르복사아미드 트리플루오로메틸 아세테이트 (8 mg, 7.93 μmol, 56.5% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 672.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.11 (br. s., 1H), 8.81 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.79 - 6.69 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.32 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.68 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.35 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.54 (br. s., 1H), 3.01 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.25 (t, J=10.1 Hz, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.83 (br. s., 2H), 1.59 (d, J=4.4 Hz, 1H), 1.40 - 1.10 (m, 4H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 8.844분, 순도 = 98%. 인자 XIa Ki = 62 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 5203 nM.

[0651] 실시예 25. (15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-4,8-디온의 제조.



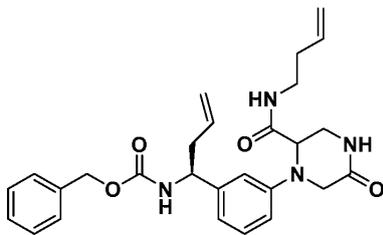
[0653] 25A. 1-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-5-옥소피페라진-2-카르복실산의 제조.



[0654]

[0655] 밀봉된 튜브에 중간체 2에서와 같이 제조된 tert-부틸 N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일] 카르바메이트, (S)-벤질 (1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일)카르바메이트 (0.92 g, 2.55 mmol), 5-옥소피페라진-2-카르복실산 (0.442 g, 3.06 mmol) 및 K₂CO₃ (1.059 g, 7.66 mmol) 및 DMSO (5.11 ml)를 첨가하였다. 반응물을 Ar로 퍼징한 다음, CuI (24 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고, 110°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (40 ml)과 EtOAc (50 ml) 사이에 분배하였다. 수성 층을 분리하고 pH가 4 미만일 때까지 1 N HCl로 처리하였다. 이어서, 수성 층을 EtOAc (2 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-5-옥소피페라진-2-카르복실산 (300 mg, 0.708 mmol, 27.7% 수율)을 담녹색 오일로서 수득하였다. (ESI) m/z: 424.5 (M+H)⁺.

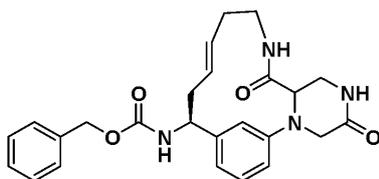
[0656] 25B. 벤질 ((1S)-1-(3-(2-(부트-3-엔-1-일카르바모일)-5-옥소피페라진-1-일)페닐)부트-3-엔-1-일)카르바메이트의 제조.



[0657]

[0658] RBF에 1-(3-((S)-1-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)페닐)-5-옥소피페라진-2-카르복실산 (300 mg, 0.708 mmol), THF (15 mL), 휘니그 염기 (0.371 mL, 2.125 mmol), 부트-3-엔-1-아민 (235 mg, 3.31 mmol) 및 HATU (539 mg, 1.417 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (30 mL) 및 염수 (30 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 벤질 ((1S)-1-(3-(2-(부트-3-엔-1-일카르바모일)-5-옥소피페라진-1-일)페닐)부트-3-엔-1-일)카르바메이트 (30 mg, 0.063 mmol, 8.89% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 477.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 (br. s., 5H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.86 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.72 (br. s., 1H), 6.65 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (br. s., 1H), 6.24 (br. s., 1H), 5.78 - 5.58 (m, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.22 - 4.88 (m, 7H), 4.78 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=4.0, 2.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 3H), 3.64 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.34 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.53 (br. s., 2H), 2.21 (br. s., 2H).

[0659] 25C. 벤질 N-[(12E, 15S)-4,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-(20),12,16,18-테트라엔-15-일]카르바메이트의 제조.

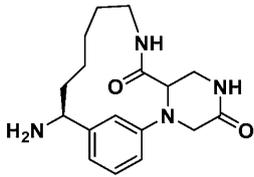


[0660]

[0661] RBF에 벤질 ((1S)-1-(3-(2-(부트-3-엔-1-일카르바모일)-5-옥소피페라진-1-일)페닐)부트-3-엔-1-일)카르바메이트 (30 mg, 0.063 mmol) 및 DCE (7 mL)를 첨가하였다. 반응물을 Ar로 5분 동안 퍼징한 다음, 그립스 II (10.69 mg, 0.013 mmol)를 첨가하고, 반응물을 Ar 하에 50°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 이

스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 벤질 N-[(12E,15S)-4,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-(20),12,16,18-테트라엔-15-일]카르바메이트 (25 mg, 0.056 mmol, 89% 수율)를 담색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 477.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.20 (m, 6H), 6.73 (br. s., 1H), 6.65 - 6.47 (m, 2H), 6.32 (br. s., 1H), 6.18 (br. s., 1H), 5.52 (br. s., 2H), 5.07 - 4.88 (m, 3H), 4.81 (br. s., 1H), 4.23 (br. s., 1H), 4.04 (br. s., 1H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 3.56 (br. s., 2H), 2.77 (d, J=12.3 Hz, 1H), 2.67 (d, J=12.3 Hz, 1H), 2.51 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.21 - 1.96 (m, 2H).

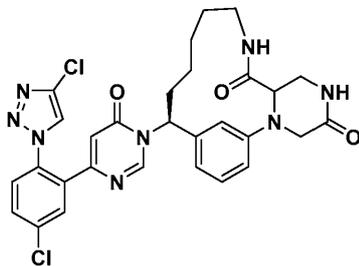
[0662] 25D. (15S)-15-아미노-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-4,8-디온의 제조.



[0663]

[0664] 3구 RBF에 벤질 N-[(12E,15S)-4,8-디옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-(20),12,16,18-테트라엔-15-일]카르바메이트 (25 mg, 0.056 mmol), EtOH (3 mL) 및 Pd/C (11.86 mg, 0.011 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 수소 (풍선)의 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 조심스럽게 여과하고 여과물을 농축시켜 (15S)-15-아미노-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-4,8-디온 (10 mg, 0.032 mmol, 56.7% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 317.2 (M+H)⁺.

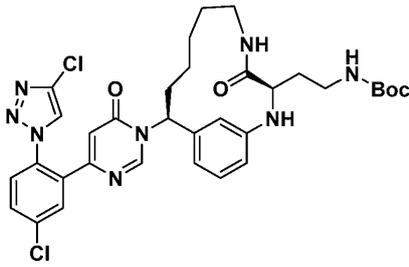
[0665] 실시예 25. (15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-4,8-디온의 제조.



[0666]

[0667] (15S)-15-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-4,8-디온 트리플루오로메틸아세테이트 (4mg, 5.27 μmol, 16.66% 수율)를 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 방식으로, tert-부틸 (7S,15S)-15-아미노-8-옥소-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-5-카르복실레이트를 (15S)-15-아미노-2,5,9-트리아자트리시클로[14.3.1.0^{2,7}]이코사-1(20),16,18-트리엔-4,8-디온으로 대체하여 제조하였다. (ESI) m/z: 607.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.32 - 8.30 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.33 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.79 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J=0.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, J=12.4, 3.2 Hz, 1H), 4.42 (t, J=4.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.51 (dt, J=13.0, 6.5 Hz, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.57 (dd, J=12.5, 6.2 Hz, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.18 - 0.92 (m, 1H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 10.106분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 51 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 6748 nM.

[0668] 실시예 26. tert-부틸 N-{2-[(3R,11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트 트리플루오로메틸아세테이트의 제조.



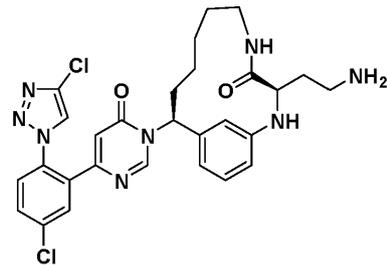
[0669]

[0670]

tert-부틸 N-(2-[(3R,11S)-11-(4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸)카르바메이트, 트리플루오로메틸 아세테이트 (45 mg, 0.053 mmol)를 실시예 23E에 기재된 절차와 유사한 방식으로, (R)-2-아미노-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산을 (R)-2-아미노-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산으로 대체하여 제조하였다. (ESI) m/z: 681.3(M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 7.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.13 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.31 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.70 (dd, J=13.0, 2.9 Hz, 1H), 4.08 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 2.98 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.27 (t, J=12.7 Hz, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 6H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.25 - 1.14 (m, 1H). 분석용 HPLC (방법 X) RT = 3.831분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 24 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 430 nM.

[0671]

실시예 27. (3R,11S)-3-(2-아미노에틸)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-4-온 히드로클로라이드의 제조.



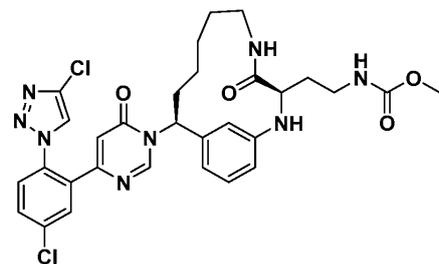
[0672]

[0673]

RBF에 tert-부틸 N-(2-[(3R,11S)-11-(4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸)카르바메이트 트리플루오로메틸아세테이트 (45 mg, 0.066 mmol) 및 디옥산 중 4 N HCl (0.825 mL, 3.30 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 (3R,11S)-3-(2-아미노에틸)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-4-온 히드로클로라이드 (45 mg, 0.061 mmol, 93% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 581.4(M+H)⁺. 분석용 HPLC (방법 X) RT = 3.145분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 871 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 14030 nM.

[0674]

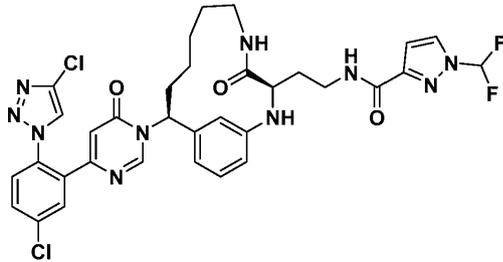
실시예 28. 메틸 N-(2-[(3R,11S)-11-(4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸)카르바메이트 트리플루오로메틸 아세테이트의 제조.



[0675]

[0676] 메틸 N-{2-[(3R,11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트, 트리플루오로메틸 아세테이트 (8.5 mg, 10.72 μ mol, 74.0% 수율)를 실시예 23에 기재된 절차와 유사한 방식으로, (3R,11S)-3-(아미노에틸)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-4-온 히드로클로라이드를 실시예 27에 기재된 바와 같이 제조된 (3R,11S)-3-(2-아미노에틸)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-4-온 히드로클로라이드로 대체하여 제조하였다. (ESI) m/z: 639.2(M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.20 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 6.49 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.43 - 6.37 (m, 1H), 5.69 (dd, J=12.8, 2.9 Hz, 1H), 4.11 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.31 (td, J=12.4, 4.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 2H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 10.956분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 5 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 83 nM.

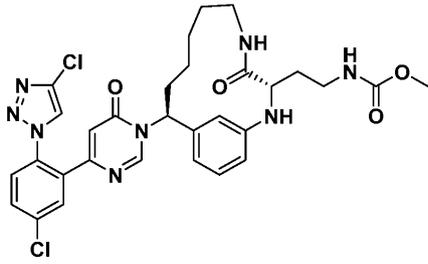
[0677] 실시예 29. N-{2-[(3R,11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸}-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드 트리플루오로메틸 아세테이트의 제조.



[0678]

[0679] RBF에 (3R,11S)-3-(2-아미노에틸)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-4-온 히드로클로라이드 (9.5 mg, 0.014 mmol), 1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복실산 (2.229 mg, 0.014 mmol), THF (0.5 mL), Et₃N (9.58 μ l, 0.069 mmol) 및 HATU (5.23 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 N-{2-[(3R,11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸}-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드 트리플루오로메틸 아세테이트 (6 mg, 6.79 μ mol, 49.4% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 725.2(M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.15 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.35 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=13.0, 2.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.49 (m, 3H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.97 - 1.78 (m, 3H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.27 - 1.11 (m, 2H). 분석용 HPLC (방법 X) RT = 3.515분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 5 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 49 nM.

[0680] 실시예 30. 메틸 N-{2-[(3S,11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트 트리플루오로메틸 아세테이트의 제조.



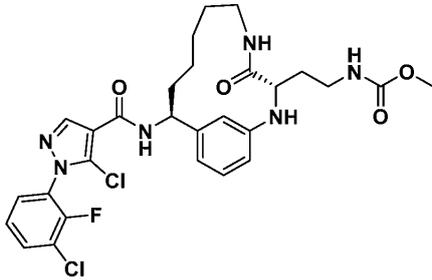
[0681]

[0682]

메틸 N-{2-[(3S,11S)-11-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트, 트리플루오로메틸 아세테이트 (6.5 mg, 8.11 μ mol)를 실시예 28에 기재된 절차와 유사한 방식으로, (R)-2-아미노-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산을 (S)-2-아미노-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산으로 대체하여 제조하였다. (ESI) m/z: 639.4(M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.36 - 8.32 (m, 2H), 8.19 (dd, J=7.8, 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.84 (br. s., 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 6.41 (d, J=0.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, J=12.4, 3.2 Hz, 1H), 3.96 (t, J=6.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 3H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.44 (dt, J=12.9, 6.4 Hz, 1H), 2.02 (ddt, J=17.6, 13.8, 6.9 Hz, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.45 (quin, J=6.6 Hz, 2H), 1.31 - 1.12 (m, 2H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 9.937분, 순도 = 94%. 인자 XIa Ki = 515 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 5682 nM.

[0683]

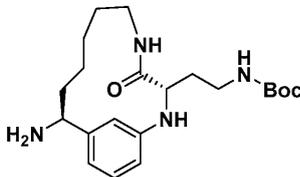
실시예 31. 메틸 N-{2-[(3S,11S)-11-[5-클로로-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-아미도]-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트, 트리플루오로메틸아세테이트의 제조.



[0684]

[0685]

31A. tert-부틸 N-{2-[(3S,11S)-11-아미노-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트의 제조.



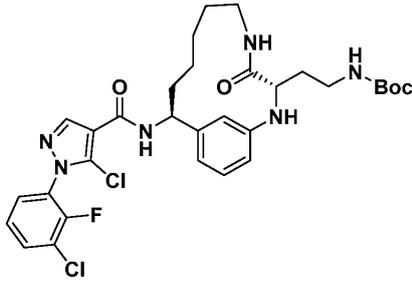
[0686]

[0687]

tert-부틸 N-{2-[(3S,11S)-11-아미노-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트 (95 mg, 0.182 mmol)를 실시예 23D에 기재된 절차와 유사한 방식으로, (R)-2-아미노-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산을 (S)-2-아미노-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산으로 대체하여 제조하였다. (ESI) m/z: 391.2(M+H)⁺.

[0688]

31B. tert-부틸 N-{2-[(3S,11S)-11-[5-클로로-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-아미도]-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트 트리플루오로메틸 아세테이트의 제조.



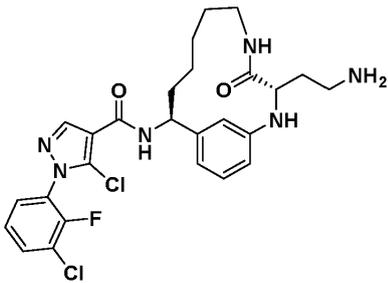
[0689]

[0690]

RBF에 tert-부틸 N-(2-[(3S,11S)-11-아미노-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸)카르바메이트 (13 mg, 0.033 mmol), 중간체 13 (9.16 mg, 0.033 mmol), HATU (18.99 mg, 0.050 mmol), 휘니그 염기 (0.012 mL, 0.067 mmol) 및 DMF (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH 및 몇 방울의 물로 희석하고, RP 정제용 HPLC 시스템을 사용하여 정제하였다. 목적 피크를 농축시켜 tert-부틸 N-(2-[(3S,11S)-11-[5-클로로-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-아미도]-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸)카르바메이트, 트리플루오로메틸 아세테이트 (17 mg, 0.022 mmol, 67.1% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 669.4(M+Na)⁺.

[0691]

31C. N-[(3S,11S)-3-(2-아미노에틸)-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-11-일]-5-클로로-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르복스아미드, 히드로클로라이드의 제조.



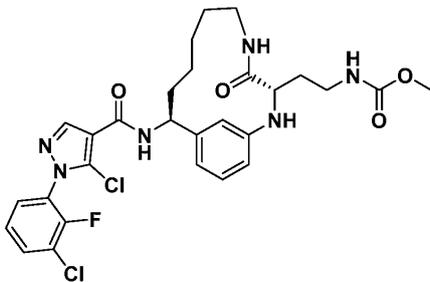
[0692]

[0693]

RBF에 tert-부틸 N-(2-[(3S,11S)-11-[5-클로로-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-아미도]-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸)카르바메이트 트리플루오로메틸 아세테이트 (17 mg, 0.026 mmol), 디옥산 (0.5 mL) 및 HCl (0.656 mL, 2.63 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 N-[(3S,11S)-3-(2-아미노에틸)-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-11-일]-5-클로로-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르복스아미드, 트리히드로클로라이드 (17 mg, 0.026 mmol, 99% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 547.1(M+H)⁺.

[0694]

실시예 31. 메틸 N-(2-[(3S,11S)-11-[5-클로로-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-아미도]-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-3-일]에틸)카르바메이트 트리플루오로메틸아세테이트의 제조.



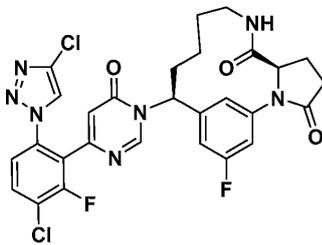
[0695]

[0696]

RBF에 N-[(3S,11S)-3-(2-아미노에틸)-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16),12,14-트리엔-11-일]-5-클로로-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르복스아미드, 히드로클로라이드 (17 mg, 0.026 mmol), THF (0.5 mL), Et₃N (0.018 mL, 0.129 mmol)에 이어서 메틸 클로로포르메이트 (2.005 μl, 0.026 mmol)를 첨가

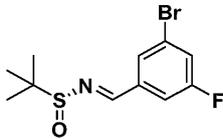
하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 RP 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 메틸 N-{2-[(3S, 11S)-11-[5-클로로-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-아미도]-4-옥소-2,5-디아자비시클로[10.3.1]헥사데카-1(16), 12, 14-트리엔-3-일]에틸}카르바메이트 트리플루오로메틸 아세테이트 (7 mg, 9.24 μ mol, 35.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. (ESI) m/z: 605.4(M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.94 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J=8.2, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=8.0, 6.5, 1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 6.98 (br. s., 1H), 4.90 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.94 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.41 - 3.26 (m, 3H), 3.09 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 3H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.41 (d, J=4.6 Hz, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 2H), 0.83 - 0.69 (m, 1H), 0.59 (d, J=6.6 Hz, 1H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 6.516분, 순도 = 95%. 인자 XIa Ki = 1834 nM, 혈장 칼리크레인 Ki = 9494 nM.

[0697] 실시예 32. (6R, 13S)-13-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일]-16-플루오로-2,8-디아자트리시클로[12.3.1.0^{2,6}]옥타데카-1(18), 14, 16-트리엔-3,7-디온의 제조



[0698]

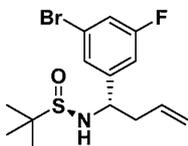
[0699] 32A. (R)-N-[(1E)-(3-브로모-5-플루오로페닐)메틸리덴]-2-메틸프로판-2-술폰아미드의 제조.



[0700]

[0701] DCM (200 ml) 중에 용해시킨 3-브로모-5-플루오로벤즈알데히드 (25g, 123 mol)에 (R)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (14.96 g, 123 mol) 및 Cs₂CO₃ (40.2 g, 123 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 황색 오일을 120 g 실리카 겔 이스코 칼럼을 사용하여 헥산 및 EtOAc로 용리시키면서 정제하여 (R)-N-[(1E)-(3-브로모-5-플루오로페닐)메틸리덴]-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (35 g, 93%)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 - 8.55 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 1.20 (s, 9H). LCMS m/z 306.1 (M+H).

[0702] 32B. (R)-N-[(1S)-1-(3-브로모-5-플루오로페닐)부트-3-엔-1-일]-2-메틸프로판-2-술폰아미드의 제조.



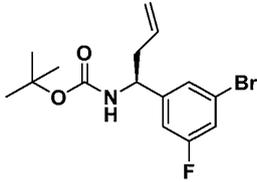
[0703]

[0704] N-[(1E)-(3-브로모-5-플루오로페닐)메틸리덴]-2,2-디메틸프로판아미드 (35 g, 114 mol)를 큰 3구 RBF 중 THF (500 ml) 중에 용해시키고, Ar로 플러싱하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, In 분말 (18.4 g, 160 mol)을 첨가하고, 이어서 알릴브로마이드 (15.2 g, 126 mol)를 적가하였다. 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물 (2 L)로 켄칭하고, 젤라틴성 물질을 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 유성 덩어리로 농축시켰다. 조 물질을 물 (2 L) 중에 용해시키고, 유기부를 EtOAc (4x200 ml)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였다. 유성 액체를 실리카 겔 이스코 칼럼에 의해 DCM/MeOH로 용리시키면서 정제하여 (R)-N-[(1S)-1-(3-브로모-5-플루오로페닐)부트-3-엔-1-일]-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (34.9 g, 88% 수율)를 반고체 물질로서 수득하였

다.

[0705] LCMS m/z 348.2 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 5.46 - 5.42 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 1.09 (s, 9H)

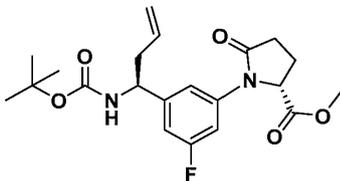
[0706] 32C. tert-부틸-N-[(1S)-1-(3-브로모-5-플루오로페닐)부트-3-엔-1-일]카르바메이트의 제조.



[0707]

[0708] MeOH (100 ml) 중에 용해시킨 (R)-N-[(1S)-1-(3-브로모-5-플루오로페닐)부트-3-엔-1-일]-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (21.9 g, 100 mol)의 냉각된 0°C 용액에 진한 HCl (50 ml)을 적가한 다음, 0°C에서 48시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 농축시켜 백색 고체 덩어리를 수득하였다. 잔류물을 물 (1000 ml) 중에 용해시키고, 유기부를 EtOAc (2x200 ml)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 갈색 오일 (11.5 g)로 농축시켰다. 수성 층을 NaOH로 염기성화시키고, 유기부를 EtOAc (2 x 300 ml)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 갈색 오일 (18 g)로 농축시켰다. 합한 오일을 DCM (500 ml) 중 용해시키고, 여기에 Boc₂O (22 g)에 이어서 TEA (15 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 330g 실리카 겔 이스코 칼럼에 의해 헥산 및 EtOAc로 용리시키면서 정제하여 백색 고체를 수득하였다. 백색 고체를 헥산으로 연화처리하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 N-[(1S)-1-(3-브로모-5-플루오로페닐)부트-3-엔-1-일]카르바메이트 (29.5 g, 87% 수율)를 수득하였다.

[0709] 32D. 메틸 (2R)-1-{3-[(1S)-1-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노} 부트-3-엔-1-일]-5-플루오로페닐}-5-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트의 제조.

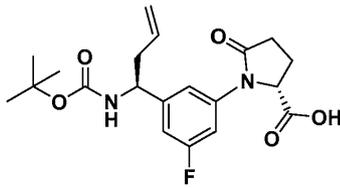


[0710]

[0711] THF (2.91 ml) 중 (S)-tert-부틸 (1-(3-브로모-5-플루오로페닐)부트-3-엔-1-일)카르바메이트 (0.5 g, 1.453 mmol), (R)-메틸 5-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트 (0.250 g, 1.743 mmol), CsF (0.552 g, 3.63 mmol), N,N'-디메틸에틸렌 디아민 (0.016 ml, 0.145 mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기하였다. CuI (0.014 g, 0.073 mmol)를 첨가하고, 반응물을 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NH₄Cl로 쉐킷하였다. 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 수집된 분획을 농축시켜 백색 고체 366 mg (62%)을 수득하였다.

[0712] LCMS m/z 351.4 (M+H-t부틸)⁺. ¹H NMR (400MHz, CHCl₃-d) δ 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.79 (dt, J=9.0, 1.7 Hz, 1H), 5.64 (ddt, J=17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.07 (m, 2H), 4.86 (br. s., 1H), 4.76 - 4.65 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 3H), 2.76 (dt, J=16.7, 9.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.53 - 2.42 (m, 3H), 2.18 (ddt, J=12.6, 9.6, 2.8 Hz, 1H), 1.48 (br. s., 9H).

[0713] 32E. (2R)-1-{3-[(1S)-1-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노} 부트-3-엔-1-일]-5-플루오로페닐}-5-옥소피롤리딘-2-카르복실산의 제조.

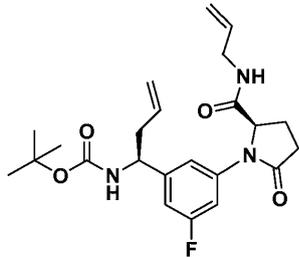


[0714]

[0715] 0℃로 냉각시킨 THF (5 ml)/ 물 (2 ml) 중 (R)-메틸 1-(3-((S)-1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)-5-플루오로페닐)-5-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트 (0.366 g, 0.900 mmol)에 LiOH·H₂O (0.151 g, 3.60 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 1 N HCl (5 ml) 및 EtOAc (30 ml)를 사용하여 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 ml)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 여과하고 농축시켜 0.35g (99%) 백색 고체를 수득하였다.

[0716] LCMS m/z 337.4 (M+H-t부틸)⁺. ¹H NMR (400MHz, CHCl₃-d) δ 7.02 - 6.83 (m, 1H), 6.74 (br. s., 2H), 5.72 - 5.54 (m, 1H), 5.06 (d, J=11.0 Hz, 2H), 4.77 (br. s., 1H), 2.91 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.47 (m, 2H), 2.41 (br. s., 2H), 2.29 (br. s., 1H), 1.51 - 1.25 (m, 9H)

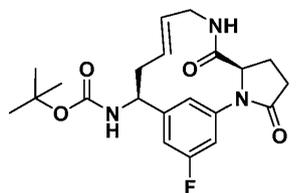
[0717] 32F. tert-부틸 N-[(1S)-1-{3-플루오로-5-[(5R)-2-옥소-5-[(프로프-2-엔-1-일)카르바모일]피롤리딘-1-일]페닐}부트-3-엔-1-일]카르바메이트의 제조.



[0718]

[0719] 0℃로 냉각시킨 DCM (5 ml) 중 (R)-1-(3-((S)-1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부트-3-엔-1-일)-5-플루오로페닐)-5-옥소피롤리딘-2-카르복실산 (0.357 g, 0.910 mmol)에 프로프-2-엔-1-아민 (0.052 g, 0.910 mmol), 피리딘 (0.368 ml, 4.55 mmol) 및 POCl₃ (0.085 ml, 0.910 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ (5 ml)으로 켄칭하고, EtOAc (3 x10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 ml)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 hex산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 수집된 분획을 농축시켜 백색 고체 248 mg (63%)을 수득하였다. LCMS m/z 376.4 (M+H-t부틸)⁺

[0720] 32G. tert-부틸 N-[(6R,10E,13S)-16-플루오로-3,7-디옥소-2,8-디아자트리시클로[12.3.1.0^{2,6}]옥타데카-1(18),10,14,16-테트라엔-13-일]카르바메이트의 제조.

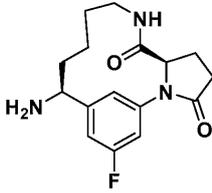


[0721]

[0722] DCE (37 ml) 중 tert-부틸 N-[(1S)-1-{3-플루오로-5-[(5R)-2-옥소-5-[(프로프-2-엔-1-일)카르바모일]피롤리딘-1-일]페닐}부트-3-엔-1-일]카르바메이트에, Ar로 탈기시키고 그립스 II (0.102 g, 0.121 mmol)를 첨가하고 반응물을 40℃로 가열하였다. 48시간 후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 DCM/0-10% MeOH로 용리시키면서 정제하였다. 물질을 역상 HPLC로 다시 정제하여 백색 고체 6mg (4.9%)을 수득하였다. LCMS m/z 348.3 (M+H-t부틸)⁺. ¹H NMR (400MHz, CH₃Cl-d) δ 7.83 (br. s., 1H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.74 (dt, J=15.4, 7.6 Hz, 1H), 5.13 (br. s., 1H), 4.91 (br.

s., 1H), 4.62 (br. s., 1H), 4.44 (br. s., 1H), 3.78 (br. s., 1H), 3.61 (br. s., 1H), 2.80 - 2.59 (m, 2H), 2.50 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.05 (br. s., 1H), 1.56 - 1.20 (m, 9H).

[0723] 32F. (6R,13S)-13-아미노-16-플루오로-2,8-디아자트리시클로[12.3.1.0^{2,6}] 옥타데카-1 (18),14,16-트리엔-3,7-디온의 제조.



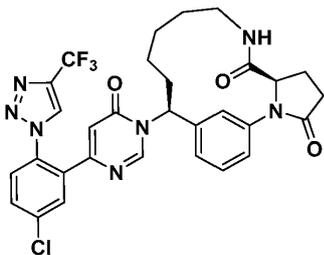
[0724]

[0725] EtOH (5 ml) 중 tert-부틸 N-[(6R,10E,13S)-16-플루오로-3,7-디옥소-2,8-디아자트리시클로[12.3.1.0^{2,6}] 옥타데카-1(18),10,14,16-테트라엔-13-일]카르바메이트 (6 mg, 0.015 mmol)를 PtO₂ (3 mg)의 존재 하에 55 psi에서 수소 분위기 하에 두었다. 5시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 환원된 생성물을 50% TFA/DCM (2 ml) 중에서 탈보호하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 생성물을 DCM/MeOH 중에 녹이고, 염기성 카트리지를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 유리 염기 (4 mg, 88%)를 수득하였다. LCMS m/z 306.08 (M+H)⁺.

[0726] 실시예 32. ((6R,13S)-13-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-16-플루오로-2,8-디아자트리시클로[12.3.1.0^{2,6}] 옥타데카-1(18),14,16-트리엔-3,7-디온의 제조.

[0727] 작은 바이알 중 중간체 7에서 제조된 6-(3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐)피리미딘-4-올, 6-(3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐)피리미딘-4-올 (4.27 mg, 0.013 mmol) 및 HATU (6.48 mg, 0.017 mmol)에 AcN (0.2 ml) 중 DBU (2.96 μl, 0.020 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, (6R,13S)-13-아미노-16-플루오로-2,8-디아자트리시클로[12.3.1.0^{2,6}] 옥타데카-1 (18),14,16-트리엔-3,7-디온 (0.004 g, 0.013 mmol)을 DMF (0.2 ml)와 함께 첨가하고 반응물을 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 (6R,13S)-13-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-16-플루오로-2,8-디아자트리시클로[12.3.1.0^{2,6}] 옥타데카-1(18),14,16-트리엔-3,7-디온 (1.8mg, 21%)을 수득하였다. LCMS m/z 614.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.01 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.46 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.87 (t, J=7.5 Hz, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.10 (br. s., 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.20 (br. s., 1H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 2H). 분석용 HPLC (방법 C) RT = 1.475분, 순도 = 96%; 인자 XIa Ki = 77.5 nM, 혈장 칼리크레인 Ki 5304 nM.

[0728] 실시예 33 (6R,14S)-14-(4-{5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐}-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}] 노나데카-1(19),15,17-트리엔-3,7-디온.



[0729]

[0730] 33A. (6R,14S)-14-아미노-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19), 15,17-트리엔-3,7-디온의 제조.



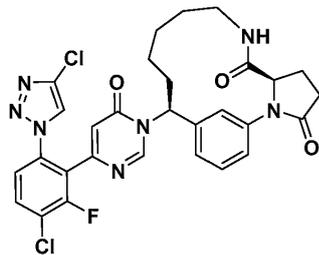
[0731]

[0732] (6R,14S)-14-아미노-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19), 15,17-트리엔-3,7-디온을 (6R,13S)-13-아미노-16-플루오로-2,8-디아자트리시클로[12.3.1.0^{2,6}] 옥타데카-1 (18),14,16-트리엔-3,7-디온과 유사한 방식으로, (S)-tert-부틸 (1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일)카르바메이트, 중간체 1에서 기재된 바와 같이 제조된 tert-부틸 N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)부트-3-엔-1-일] 카르바메이트를 (S)-tert-부틸 (1-(3-브로모-5-플루오로페닐)부트-3-엔-1-일)카르바메이트 및 부트-3-엔-1-아민을 프로프-2-엔-1-아민에 대해 치환하여 암색 고체로서 (41 mg, 50%)을 수득하였다. LCMS m/z 302.08 (M+H).⁺

[0733] 실시예 33. (6R,14S)-14-(4-{5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐}-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-3,7-디온의 제조.

[0734] 작은 바이알 중 중간체 6에 기재된 바와 같이 제조된 6-{5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐}피리미딘-4-올 (0.018 g, 0.053 mmol) 및 HATU (0.026 g, 0.069 mmol)에 AcN (0.4 ml) 중 DBU (0.012 ml, 0.080 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, (6R,14S)-14-아미노-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19), 15,17-트리엔-3,7-디온 (0.016 g, 0.053 mmol)을 DMF (0.2 ml)에 첨가하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 역상 HPLC에 의해 정제하고, 동결건조시켜 백색 고체 (7.8 mg, 22%)를 수득하였다. LCMS(ESI) m/z: 626.08 (M+H).⁺ ¹H NMR (400MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.40 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 1H), 6.52 - 6.44 (m, 1H), 5.74 (dd, J=13.2, 3.1 Hz, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 1H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 8.18 분, 순도 = 95%; 인자 XIa Ki = 12 nM, 혈장 칼리크레인 Ki 319.2 nM.

[0735] 실시예 34. (6R,14S)-14-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-3,7-디온의 제조.

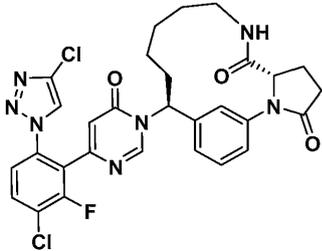


[0736]

[0737] (6R,14S)-14-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-3,7-디온 (10.9 mg, 28%)을 (6R,14S)-14-(4-{5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐}-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-3,7-디온과 유사한 방식으로, 6-(3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐)피리미딘-4-올을 6-{5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐}피리미딘-4-올에 대해 치환하여 제조하였다. LCMS(ESI) m/z: 610.3 (M+H).⁺ ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.43 - 8.29 (m, 1H), 7.95 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.44 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (d, J=7.7 Hz,

1H), 6.62 (s, 1H), 5.75 (dd, J=13.1, 2.9 Hz, 1H), 4.95 (t, J=7.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 2.89 (dt, J=13.8, 4.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.49 - 1.28 (m, 2H), 1.08 (d, J=12.7 Hz, 1H). 분석용 HPLC (방법 C) RT = 1.53분, 순도 = 100%; 인자 XIa Ki = 6 nM, 혈장 칼리크레인 Ki 133.5 nM.

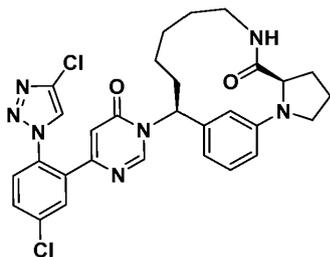
[0738] 실시예 35. (6S,14S)-14-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로 페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-3,7-디온의 제조.



[0739]

[0740] (6S,14S)-14-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로 페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-3,7-디온 (14 mg, 27.9%)을 (6R,14S)-14-{4-[3-클로로-6-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-플루오로페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-3,7-디온과 유사한 방식으로, (S)-에틸 5-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트를 (R)-에틸 5-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트에 대해 치환하여 제조하였다. LCMS(ESI) m/z: 610.08 (M+H). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.42 - 8.34 (m, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.09 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.44 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.69 - 6.60 (m, 1H), 5.81 (dd, J=12.4, 3.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 3H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 7.54분, 순도 = 97%; 인자 XIa Ki = 5168 nM, 혈장 칼리크레인 Ki 11,140 nM.

[0741] 실시예 36. (6R,14S)-14-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-7-온의 제조.



[0742]

[0743] (6R,14S)-14-{4-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일}-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-7-온 (5.1 mg, 8%)을 (6R,14S)-14-(4-{5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-1-일)-2,8-디아자트리시클로[13.3.1.0^{2,6}]노나데카-1(19),15,17-트리엔-3,7-디온과 유사한 방식으로, K₂CO₃을 CsF에 대해, (R)-피롤리딘-2-카르복실산을 (R)-메틸 5-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트에 대해, 및 중간체 5에서 제조된 6-[5-클로로-2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]피리미딘-4-올을 6-[5-클로로-2-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐]피리미딘-4-올에 대해 치환하여 제조하였다. LCMS(ESI) m/z: 578.3 (M+H). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.69 - 6.60 (m, 2H), 6.45 (d, J=0.9 Hz,

1H), 6.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J=12.5, 2.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=8.4, 4.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.61 (dd, J=9.8, 5.6 Hz, 1H), 1.41 - 1.25 (m, 3H). 분석용 HPLC (방법 A) RT = 8.89분, 순도 = 95%; 인자 XIa Ki = 8 nM, 혈장 칼리크레인 Ki 133.2 nM.