



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월06일  
(11) 등록번호 10-2727485  
(24) 등록일자 2024년11월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)  
C07D 471/08 (2006.01) C07D 487/08 (2006.01)  
C07D 513/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 401/14 (2013.01)  
A61K 31/4427 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7013433
- (22) 출원일자(국제) 2016년10월24일  
심사청구일자 2021년08월27일
- (85) 번역문제출일자 2018년05월11일
- (65) 공개번호 10-2018-0073602
- (43) 공개일자 2018년07월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/058362
- (87) 국제공개번호 WO 2017/074832  
국제공개일자 2017년05월04일
- (30) 우선권주장  
62/248,075 2015년10월29일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
W02014022767 A1  
US20150290194 A1  
US07262210 B  
US20100173899 A1

- (73) 특허권자  
머크 샤프 앤드 돔 엘엘씨  
미국 07065 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
- (72) 발명자  
슈, 지아이  
미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126  
알리, 암자드  
미국 07033 뉴저지주 케닐워스 갤러핑 힐 로드 2000  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
장덕순, 이상남

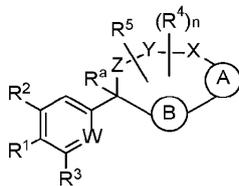
전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 박지영

(54) 발명의 명칭 인자 XIa 억제제

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 혈전증, 색전증, 응고항진 또는 섬유화 변화의 치료 또는 예방을 위해 상기 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 화합물은 선택적 인자 XIa 억제제 또는 인자 XIa 및 혈장 칼리크레인의 이중 억제제이다.



(I)

(52) CPC특허분류

**A61K 45/06** (2013.01)  
**A61P 7/02** (2018.01)  
**C07D 471/08** (2013.01)  
**C07D 487/08** (2013.01)  
**C07D 513/08** (2013.01)

(72) 발명자

**주, 웨이**

미국 07033 뉴저지주 케널워스 갤러핑 힐 로드 2000

**가오, 잉-두오**

미국 07033 뉴저지주 케널워스 갤러핑 힐 로드 2000

**에드먼드슨, 스콧, 디.**

미국 07066 뉴저지주 클라크 도르셋 드라이브 32

**메르츠, 에릭**

미국 07410 뉴저지주 페어 론 씨드 스트리트 5-25

**닐람카빌, 산토쉬, 에프.**

미국 07033 뉴저지주 케널워스 갤러핑 힐 로드 2000

**리우, 웨이구오**

미국 07033 뉴저지주 케널워스 갤러핑 힐 로드 2000

**선, 와니잉**

미국 07033 뉴저지주 케널워스 갤러핑 힐 로드 2000

**웬, 동-밍**

미국 08820 뉴저지주 에디슨 파이프 에이커 드라이브 4

**하퍼, 마트**

미국 07033 뉴저지주 케널워스 갤러핑 힐 로드 2000

**주, 쉐**

미국 07033 뉴저지주 케널워스 갤러핑 힐 로드 2000

**바라, 토마스**

미국 07033 뉴저지주 케널워스 갤러핑 힐 로드 2000

**임, 연-희**

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

**양, 멩**

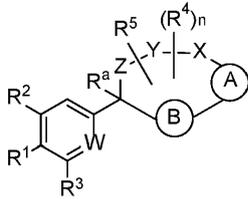
미국 07033 뉴저지주 케널워스 갤러핑 힐 로드 2000

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서 (A)는 페닐 또는 피라졸릴이며, 이는 할로, 시아노, R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, NR<sup>6,7</sup>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, NHC(O)OR<sup>6</sup>, 및 NHC(O)O-C<sub>1-3</sub> 알킬-OR<sup>7</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

(B)는 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리디닐 N-옥시드, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이며, 이는 할로, 옥소, 시클로프로필, 및 R<sup>6</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

W는 N 또는 N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>이고;

Y-X는 -C(O)NR<sup>6</sup>- 또는 -CHC(O)R<sup>7</sup>-NR<sup>6</sup>-이고;

Z는 C<sub>3-8</sub> 알킬렌이고;

R<sup>1</sup>은 페닐이며, 여기서 상기 페닐은 할로, 시아노, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 C<sub>3-6</sub> 헤테로아릴 (이는 할로, 시아노, 시클로프로필, C(O)OH, 또는 R<sup>6</sup>으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

R<sup>2</sup>는 수소 또는 OR<sup>6</sup>이고;

R<sup>3</sup>은 수소이고;

각각의 R<sup>4</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

R<sup>5</sup>는 수소이거나;

또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 1개는 그들 사이의 원자와 함께 3 내지 6원 고리를 형성할 수 있고;

각각의 R<sup>6</sup>은 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이며, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

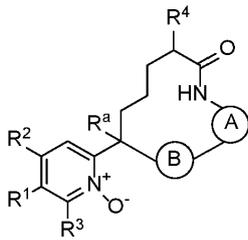
각각의 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 C<sub>3-6</sub> 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며, 여기서 상기 알킬 기는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R<sup>a</sup>는 수소, 히드록시 또는 O(C<sub>1-6</sub> 알킬)이고;

n은 0 내지 3의 정수이다.

**청구항 2**

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



여기서 (A)는 페닐 또는 피라졸릴이며, 이는 할로, 시아노, R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, NHC(O)OR<sup>6</sup>, 및 NHC(O)O-C<sub>1-3</sub>알킬-OR<sup>7</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

(B)는 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐 N-옥시드, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이며, 이는 할로, 옥소, 시클로프로필, 및 R<sup>6</sup>으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R<sup>1</sup>은 페닐이며, 여기서 상기 페닐은 할로, 시아노, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 C<sub>3-6</sub> 헤테로아릴 (이는 할로, 시아노, 시클로프로필, C(O)OH, 또는 R<sup>6</sup>으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

R<sup>2</sup>는 수소 또는 OR<sup>6</sup>이고;

R<sup>3</sup>은 수소이고;

R<sup>4</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

R<sup>6</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이며, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R<sup>7</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이며, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R<sup>a</sup>는 수소, 히드록시 또는 O(C<sub>1-6</sub> 알킬)이고;

n은 0 내지 3의 정수이다.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, (B)는 페닐, 이미다졸릴, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고, 여기서 상기 기가 할로, R<sup>6</sup> 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서, (A)는 페닐이며, 할로, C(O)OR<sup>6</sup> 및 NHC(O)OR<sup>6</sup>으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>1</sup>은 페닐이며, 클로로, 플루오로, 아이오도, 메틸, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>, 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 C<sub>3-6</sub> 헤테로아릴 (이는 할로, 시아노, 시클로프로필, C(O)OH, 메틸, CF<sub>3</sub> 또는 CF<sub>2</sub>로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 6**

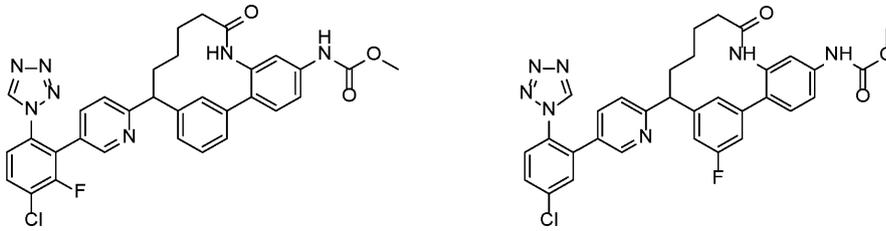
제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>1</sup>은 페닐이며, 할로 및 테트라졸릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

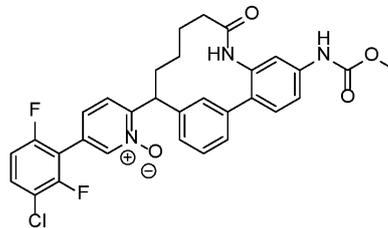
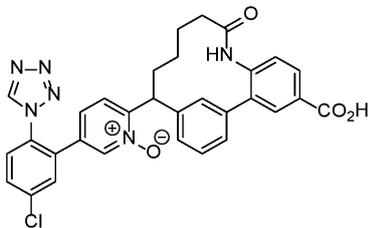
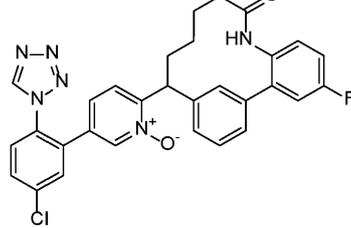
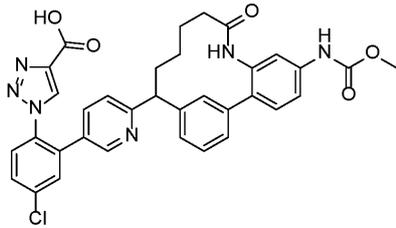
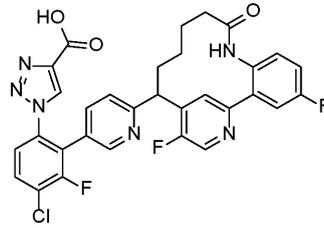
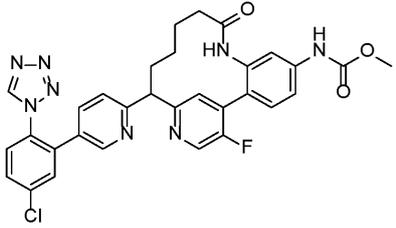
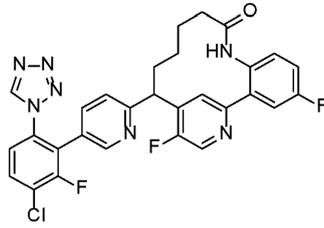
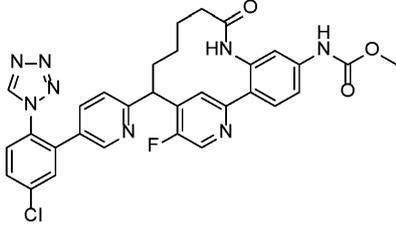
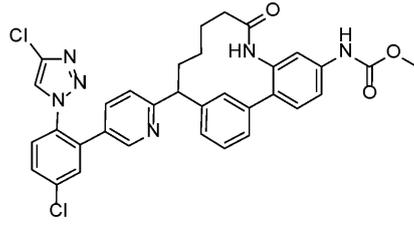
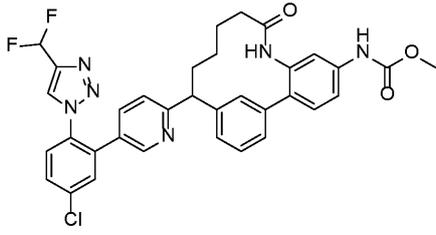
**청구항 7**

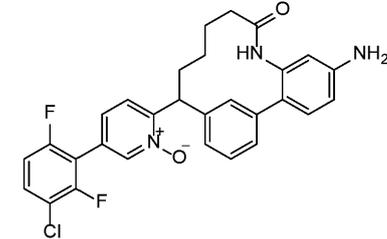
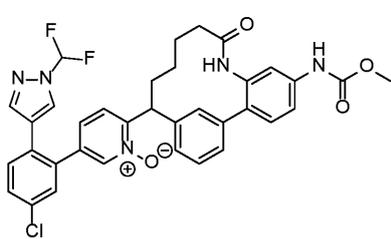
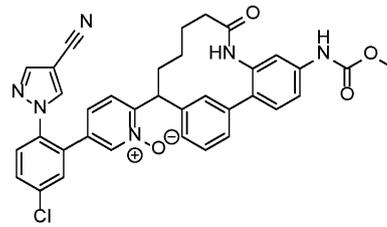
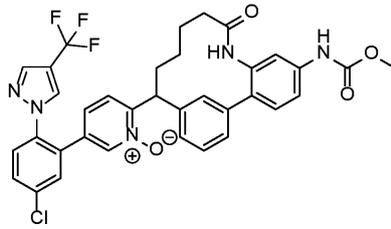
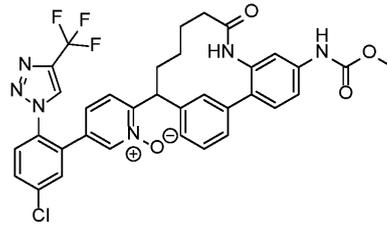
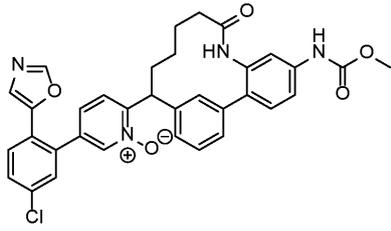
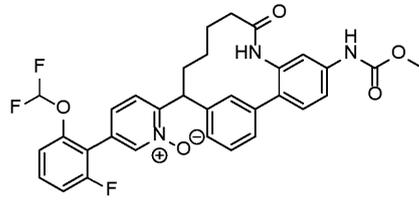
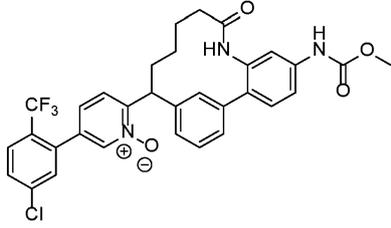
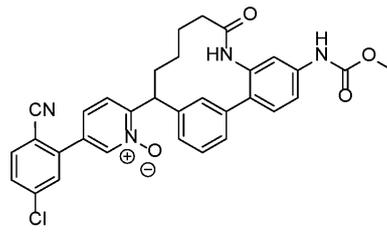
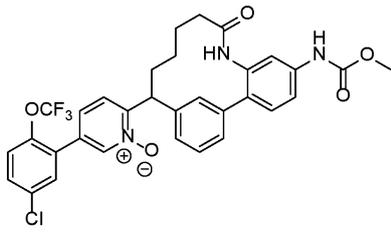
제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>a</sup>는 수소 또는 히드록시인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

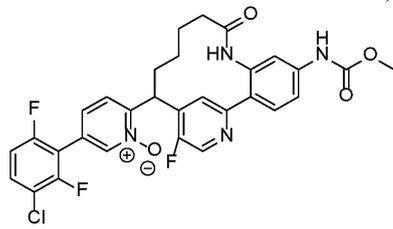
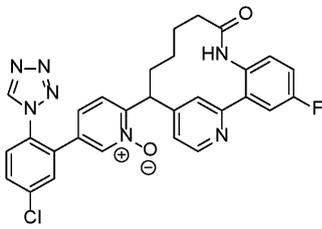
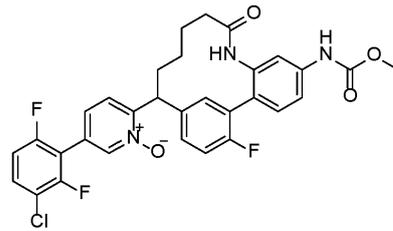
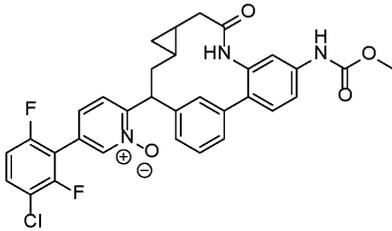
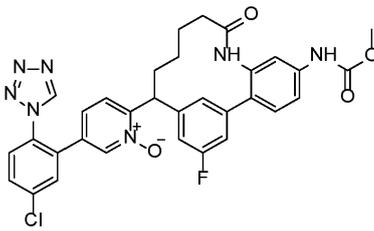
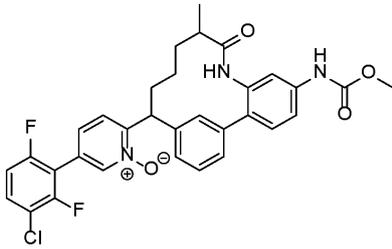
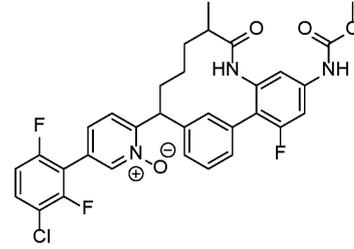
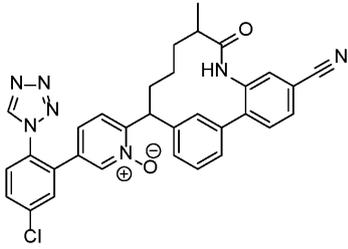
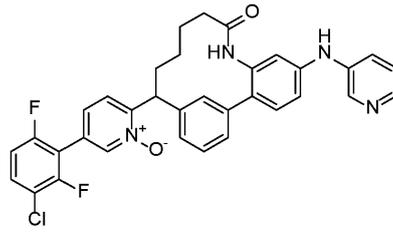
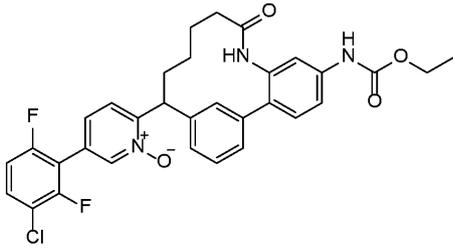
**청구항 8**

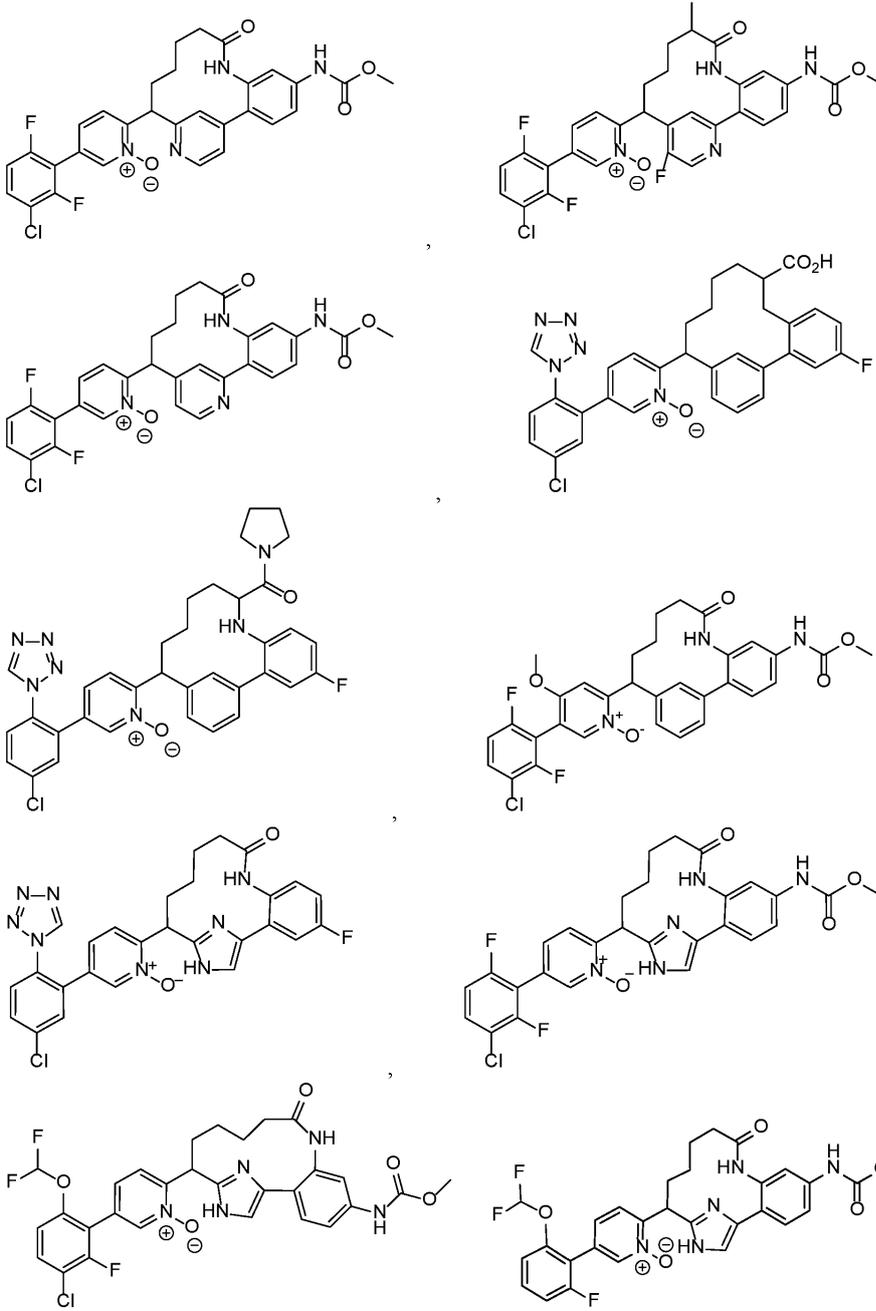
제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

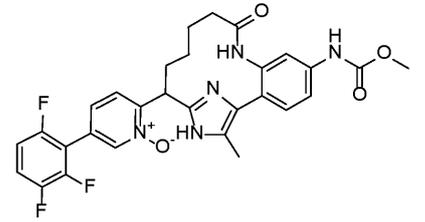
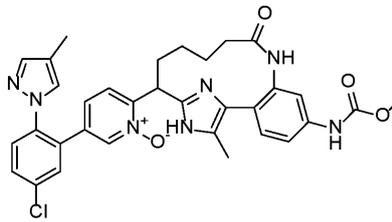
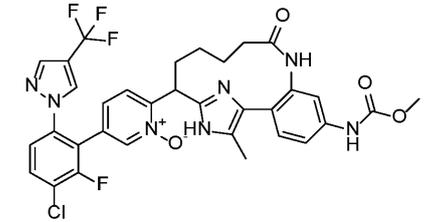
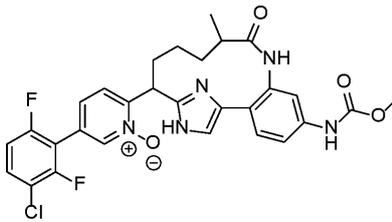
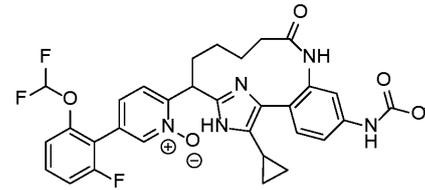
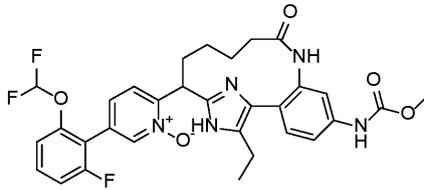
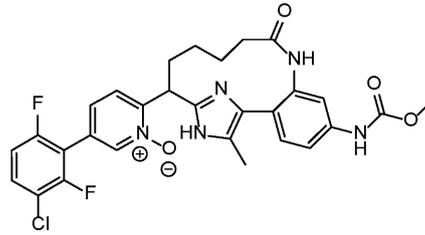
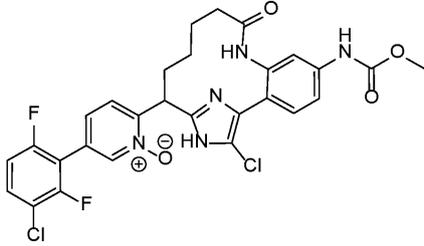
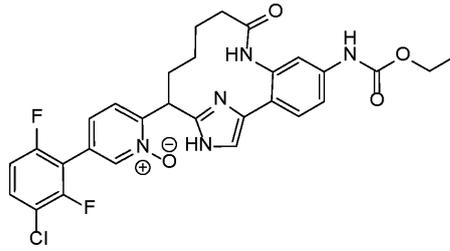
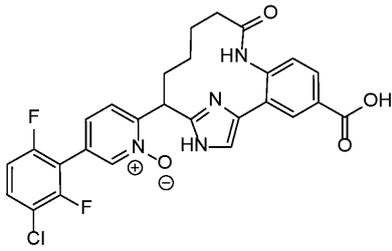


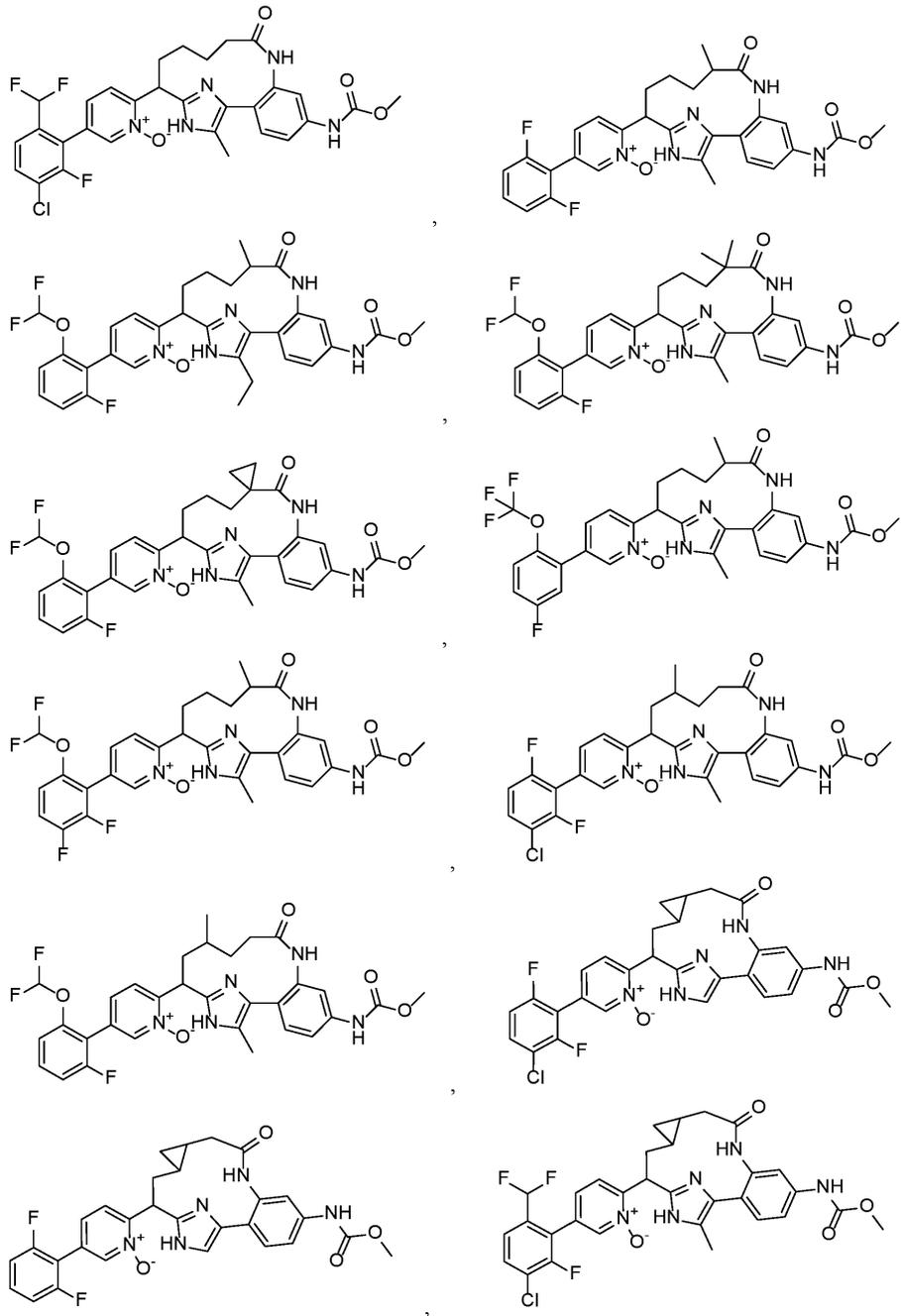


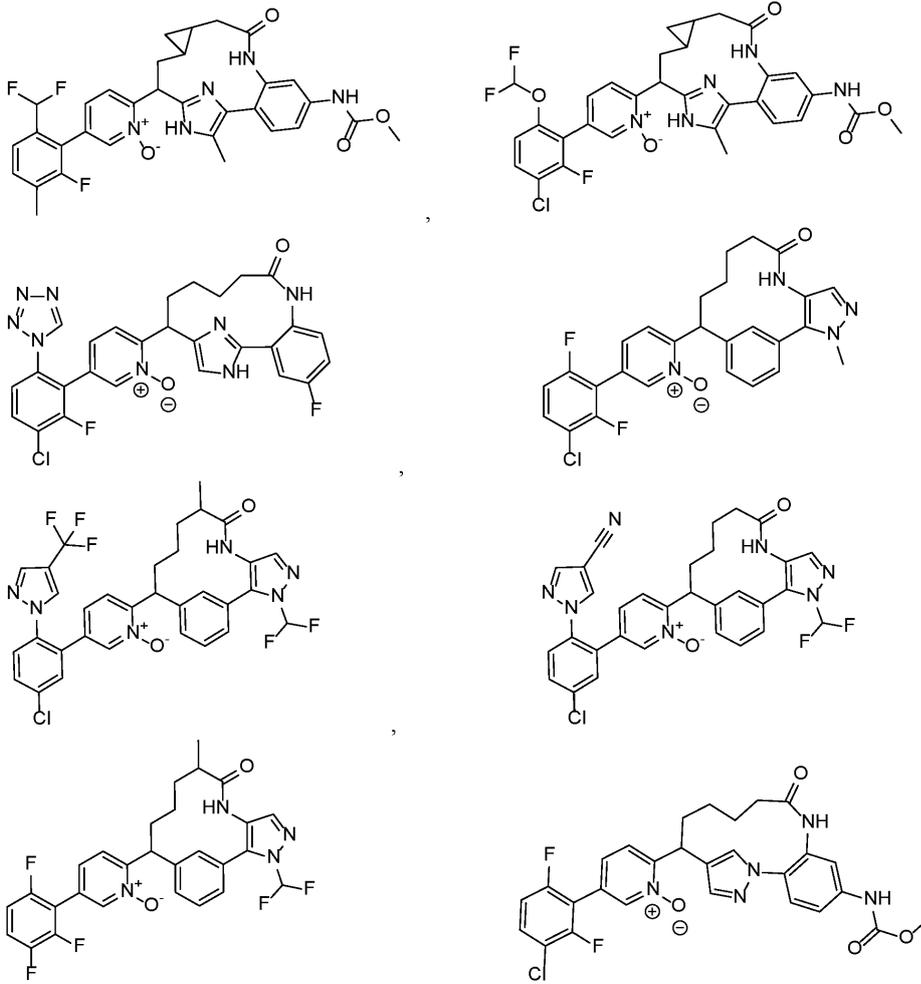












**청구항 9**

혈액 중 혈전 형성을 억제하거나 혈액 중 혈전 형성을 치료하기 위한, 제1항, 제2항, 및 제8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 10**

혈액 중 혈전 형성을 예방하기 위한, 제1항, 제2항, 및 제8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 11**

포유동물에서 정맥 혈전색전증 및 폐 색전증을 치료하기 위한, 제1항, 제2항, 및 제8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 12**

포유동물에서 심부 정맥 혈전증을 치료하기 위한, 제1항, 제2항, 및 제8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 13**

인간에서 혈전색전성 졸중을 치료하기 위한, 제1항, 제2항, 및 제8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 14**

포유동물에서 트롬빈의 억제, 혈전 형성의 억제, 혈전 형성의 치료 또는 혈전 형성의 예방을 위한 의약의 제조

에 사용하기 위한, 제1항, 제2항, 및 제8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

**배경 기술**

- [0001] 인자 XIa는 혈액 응고의 조절에 수반되는 혈장 세린 프로테아제이다. 혈액 응고는 유기체의 항상성의 조절의 필수적이고 중요한 부분이지만, 비정상적 혈액 응고는 또한 유해 효과를 가질 수 있다. 예를 들어, 혈전증은 심장 혈관 또는 심장강 내부의 혈병의 형성 또는 존재이다. 이러한 혈병은 혈관에 머물러 순환을 차단하고 심장 발작 또는 졸중을 유도할 수 있다. 혈전색전성 장애는 산업화 사회에서 사망률 및 장애의 가장 큰 원인이다.
- [0002] 혈액 응고는 포유동물의 생존에 필수인 혈류의 제어 과정이다. 응고 과정, 및 상처 치유 후 혈병의 후속 용해가 혈관 손상 후 일어나고 시작되며, 이는 4개의 상으로 나뉠 수 있다. 제1 상인 혈관압박 또는 혈관수축은 손상된 영역에서 혈액 손실의 감소를 유발할 수 있다. 다음 상인 트롬빈에 의한 혈소판 활성화에서, 혈소판은 혈관 벽 손상 부위에 부착되며 혈소판 응집체를 형성한다. 제3 상인 응고 복합체의 형성은 트롬빈의 대량 형성으로 이어지며, 이는 가용성 피브리노겐을 2개의 작은 펩티드로 절단하여 피브린으로 전환시킨다. 제4 상에서, 상처 치유 후, 혈전은 내인성 섬유소용해 시스템의 주요 효소인 플라스민의 작용에 의해 용해된다.
- [0003] 2개의 대안적 경로인 내인성 및 외인성 경로는 피브린 혈병의 형성으로 이어질 수 있다. 이들 경로는 상이한 메카니즘에 의해 개시되지만, 이후 상에서 이들은 합류되어 응고 캐스케이드의 공통의 최종 경로를 제공한다. 응고의 이러한 최종 경로에서, 응고 인자 X는 활성화된다. 활성화된 인자 X는 혈액 중 불활성 전구체 프로트롬빈 순환으로부터의 트롬빈의 형성을 담당한다. 상처 없이 비정상적으로 혈관 벽의 바닥에 혈전이 형성되는 것은 내인성 경로의 결과이다. 조직 손상 또는 상해에 대한 반응으로서의 피브린 혈병 형성은 외인성 경로의 결과이다. 경로 둘 다는 응고 인자로서 공지되어 있는 비교적 다수의 단백질을 포함한다. 내인성 경로는 혈소판으로부터 응고 인자 V, VIII, IX, X, XI 및 XII 및 또한 프리칼리크레인, 고분자량 키니노젠, 칼슘 이온 및 인지질을 요구한다. 인자 XIa의 활성화는 응고의 활성화의 2개의 경로 사이의 교차 중심점이다. 인자 XIa는 혈액 응고에서 중요한 역할을 갖는다.
- [0004] 응고는 혈액이 인공 표면에 노출될 때 (예를 들어, 혈액투석, "온-펌프" 심혈관 수술, 혈관 이식편, 박테리아 패혈증 동안) 세포 표면, 세포 수용체, 세포 파편, DNA, RNA, 및 세포의 매트릭스 상에서 개시된다. 이 과정은 또한 접촉 활성화로 명명된다. 인자 XII의 표면 흡수는 인자 XII 분자에서의 입체형태 변화로 이어지고, 그에 의해 단백질분해 활성 인자 XII 분자 (인자 XIIa 및 인자 XIIif)에 대한 활성화를 용이하게 한다. 인자 XIIa (또는 XIIif)는 혈장 프리칼리크레인 및 인자 XI을 포함한 다수의 표적 단백질을 갖는다. 활성 혈장 칼리크레인은 추가로 인자 XII을 활성화시켜, 접촉 활성화의 증폭으로 이어진다. 대안적으로, 세린 프로테아제 폴리카르복실펩티다제는 세포의 표면 및 매트릭스 상에 형성된 다중부분 복합체에서 고분자량 키니노젠과 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-, 키니노젠/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 보

호되고, XII 결핍 마우스의 표현형은 XI 결핍 마우스와 동일하였다 (Renne et al., J Exp. Med., 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., J Exp. Med., 203:513-518 (2006)). 인자 XI이 인자 XIIa로부터 하류라는 사실은 XII 및 XI 결핍 마우스의 동일한 표현형과 조합되어, 접촉 활성화 시스템이 생체내 인자 XI 활성화에서 주요 역할을 할 수 있음을 시사한다.

[0005] 혈장 칼리크레인은 트립신-유사 세린 프로테아제의 지모겐이고, 혈장에 존재한다. 유전자 구조는 인자 XI의 것과 유사하다. 전체적으로, 혈장 칼리크레인의 아미노산 서열은 인자 XI에 대해 58% 상동성을 갖는다. 내부 I 389-R390 결핍에서의 인자 XIIa에 의한 단백질분해 활성화는 중쇄 (371개 아미노산) 및 경쇄 (248개 아미노산)를 산출한다. 혈장 칼리크레인의 활성 부위는 경쇄에 함유되어 있다. 혈장 칼리크레인의 경쇄는 알파 2 마크로글로불린 및 C1-억제제를 포함한 프로테아제 억제제와 반응한다. 흥미롭게도, 헤파린은 고분자량 키니노젠 (HMWK: high molecular weight kininogen)의 존재 하에 항트롬빈 III에 의한 혈장 칼리크레인의 억제를 유의하게 가속화한다. 혈액에서, 혈장 칼리크레인의 대부분은 HMWK와의 복합체로 순환한다. 혈장 칼리크레인은 HMWK를 절단하여 브라디키닌을 유리시킨다. 브라디키닌 방출은 혈관 투과성 및 혈관확장의 증가를 유발한다 (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).

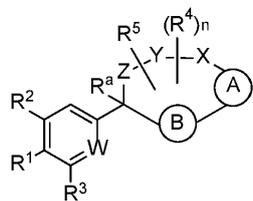
[0006] C1-에스테라제 억제제에 대한 유전적 결핍을 나타내는 환자는 손, 발, 얼굴, 인후, 생식기 및 위장관을 포함한 신체 전반에 걸친 간헐적 종창을 일으키는 평생 질환인 유전성 혈관부종 (HAE)을 앓고 있다. 급성 삽화로부터 발생하는 블리스터의 분석은 높은 수준의 혈장 칼리크레인을 함유하는 것으로 제시된 바 있고, 단백질-기반 가역적 혈장 칼리크레인 억제제인 에칼란티드 (칼비터(Kalbitor))로의 처리는 HAE의 급성 발작의 치료를 위해 FDA에 의해 승인된 바 있다 (Schneider, L, et al., J.Allergy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

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

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

**발명의 내용**

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

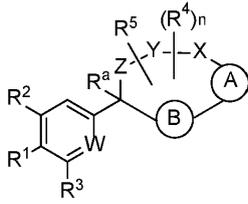


I

[0010] 화학식 I의 화합물은 선택적 인자 XIa 억제제 또는 인자 XIa 및 혈장 칼리크레인의 이중 억제제이고, 그 자체로 혈전증, 색전증, 응고항진 또는 섬유화 변화를 포함한, 인자 XIa 또는 혈장 칼리크레인의 억제로부터 이익을 얻을 수 있는 1종 이상의 질환 상태의 치료, 억제 또는 호전에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 추가로 혈전증, 색전증, 응고항진 또는 섬유화 변화의 치료에 유용한 다른 약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 치료상 유효한 작용제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명은 게다가 화학식 I의 화합물의 제조 방법, 및 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0012] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며,



I

[0013]

[0014] 여기서 (A)는 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이는 할로, 옥소, 시아노, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-C(O)OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NHC(O)R<sup>6</sup>, NHC(O)OR<sup>6</sup>, NHC(O)OC<sub>3-6</sub> 시클로알킬, NHC(O)O-C<sub>1-3</sub> 알킬-OR<sup>7</sup>, NHC(O)O-C<sub>1-3</sub> 알킬-C(O)OH, C<sub>1-3</sub> 알킬-NHC(O)OR<sup>7</sup>, NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NH<sub>2</sub>SR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 및 NHCONH-C<sub>1-3</sub> 알킬-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0015] (B)는 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이는 할로, 시아노, 옥시도, 옥소, 시클로프로필, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-C(O)OR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 및 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0016] W는 N 또는 N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>이고;

[0017] Y-X는 -C(O)NR<sup>6</sup>-, -C(O)O-, -CHC(O)OR<sup>7</sup>-NR<sup>6</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-C(O)NR<sup>6</sup>-, -CHC(O)R<sup>7</sup>-NR<sup>6</sup>-, -CHC(O)OR<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub>-, -CHC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-NR<sup>6</sup>-, -CHCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>OR<sup>8</sup>-NR<sup>6</sup>-, -CHCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-NR<sup>6</sup>-, -OC(O)NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>- 또는 -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-이고;

[0018] Z는 C<sub>3-8</sub> 알킬렌 또는 C<sub>3-8</sub> 알케닐렌이며, 여기서 상기 알킬렌 및 알케닐렌의 탄소 원자 중 1 또는 2개가 O, NR<sup>6</sup>, C = O, C(O)NR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O), S, SO 또는 SO<sub>2</sub>로 대체될 수 있고;

[0019] R<sup>1</sup>은 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 또는 헤테로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NHC(O)R<sup>7</sup>, NHC(O)OR<sup>7</sup>, C(NH)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 및 헤테로아릴 (이는 할로, 시아노, 시클로프로필, C(O)OH, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 또는 R<sup>6</sup>로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0020] R<sup>2</sup>는 수소, 시아노, 할로, R<sup>6</sup> 또는 OR<sup>6</sup>이고;

[0021] R<sup>3</sup>은 수소, 시아노, 할로, R<sup>6</sup> 또는 OR<sup>6</sup>이고;

[0022] 각각의 R<sup>4</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup> 또는 CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>이며, 여기서 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되고;

[0023] R<sup>5</sup>는 수소, 할로 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나;

[0024] 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 1개는 그들 사이의 원자와 함께 3 내지 6원 고리를 형성할 수 있고;

[0025] 각각의 R<sup>6</sup>은 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이며, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0026] 각각의 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며, 여기서 상기 알킬 기는 할로 및 히

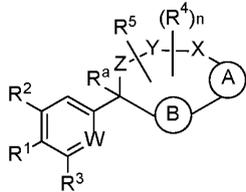
드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0027] 각각의  $R^8$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0028]  $R^a$ 는 수소, 히드록시 또는  $O(C_{1-6}$  알킬)이고;

[0029]  $n$ 은 0 내지 3의 정수이다.

[0030] 본 발명의 한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며,



I

[0031]

[0032] 여기서 (A)는 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이는 할로, 시아노,  $R^6$ ,  $OR^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C_{1-3}$  알킬- $C(O)OR^6$ ,  $NR^6R^7$ ,  $NH_3^+$ ,  $C_{1-3}$  알킬- $NR^7R^8$ ,  $NHC(O)R^6$ ,  $NHC(O)OR^6$ ,  $NHC(O)OC_{3-6}$  시클로알킬,  $NHC(O)O-C_{1-3}$  알킬- $OR^7$ ,  $NHC(O)O-C_{1-3}$  알킬- $C(O)OH$ ,  $C_{1-3}$  알킬- $NHC(O)OR^7$ ,  $NHC(O)NR^7R^8$ ,  $NHSO_2R^6$ ,  $C(O)NR^7R^8$ ,  $CH_2C(O)NR^7R^8$  및  $NHCONH-C_{1-3}$  알킬-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0033] (B)는 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이는 할로, 시아노, 옥소,  $R^6$ ,  $OR^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C_{1-3}$  알킬- $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^7$  및  $NR^6R^7$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0034] W는 N 또는  $N^+O^-$ 이고;

[0035] Y-X는  $-C(O)NR^6-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-CHC(O)OR^7-NR^6-$ ,  $-CR^6R^7-C(O)NR^6-$ ,  $-CHC(O)R^7-NR^6-$ ,  $-CHC(O)NR^6R^7-NR^6-$ ,  $-CHCR^6R^7OR^8-NR^6-$ ,  $-CHCR^6R^7-NR^6R^7-NR^6-$ ,  $-OC(O)NR^6-$ ,  $-NR^6C(O)NR^6-$  또는  $-SO_2NR^6-$ 이고;

[0036] Z는  $C_{3-8}$  알킬렌 또는  $C_{3-8}$  알케닐렌이며, 여기서 상기 알킬렌 및 알케닐렌의 탄소 원자 중 1 또는 2개가 O,  $NR^6$ ,  $C=O$ ,  $C(O)NR^6$ ,  $NR^6C(O)$ , S, SO 또는  $SO_2$ 로 대체될 수 있고;

[0037]  $R^1$ 은 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 헤테로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소,  $R^6$ ,  $OR^6$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $NR^6R^7$ ,  $C_{1-3}$  알킬- $NR^6R^7$ ,  $NHC(O)R^7$ ,  $NHC(O)OR^7$ ,  $C(NH)NR^6R^7$ ,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 헤테로아릴 (이는 할로, 시아노,  $C(O)NR^6R^7$  또는  $R^6$ 으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0038]  $R^2$ 는 수소, 시아노, 할로,  $R^6$  또는  $OR^6$ 이고;

[0039]  $R^3$ 은 수소, 시아노, 할로,  $R^6$  또는  $OR^6$ 이고;

[0040]  $R^4$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $CO_2R^6$ ,  $COR^6$  또는  $CONR^7R^8$ 이며, 여기서 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되고;

[0041]  $R^5$ 는 수소, 할로 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나;

[0042] 또는  $R^4$  및  $R^5$ 는 그들 사이의 원자와 함께 3 내지 6원 고리를 형성할 수 있고;

[0043] R<sup>6</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이며, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

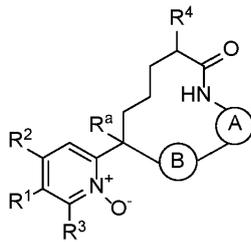
[0044] R<sup>7</sup>은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며, 여기서 상기 알킬 기는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0045] R<sup>8</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0046] R<sup>a</sup>는 수소, 히드록시 또는 O(C<sub>1-6</sub> 알킬)이고;

[0047] n은 0 내지 3의 정수이다.

[0048] 본 발명의 한 실시양태는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며,



Ia

[0049] 여기서 (A)는 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이는 할로, 옥소, 시아노, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-C(O)OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NHC(O)R<sup>6</sup>, NHC(O)OR<sup>6</sup>, NHC(O)OC<sub>3-6</sub> 시클로알킬, NHC(O)O-C<sub>1-3</sub> 알킬-OR<sup>7</sup>, NHC(O)O-C<sub>1-3</sub> 알킬-C(O)OH, C<sub>1-3</sub> 알킬-NHC(O)OR<sup>7</sup>, NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 및 NHCONH-C<sub>1-3</sub> 알킬-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0051] (B)는 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이는 할로, 시아노, 옥시도, 옥소, 시클로프로필, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-C(O)OR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 및 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0052] R<sup>1</sup>은 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 또는 헤테로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NHC(O)R<sup>7</sup>, NHC(O)OR<sup>7</sup>, C(NH)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 및 헤테로아릴 (이는 할로, 시아노, 시클로프로필, C(O)OH, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 또는 R<sup>6</sup>으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0053] R<sup>2</sup>는 수소, 시아노, 할로, R<sup>6</sup> 또는 OR<sup>6</sup>이고;

[0054] R<sup>3</sup>은 수소, 시아노, 할로, R<sup>6</sup> 또는 OR<sup>6</sup>이고;

[0055] R<sup>4</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup> 또는 CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>이며, 여기서 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되고;

[0056] R<sup>6</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이며, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

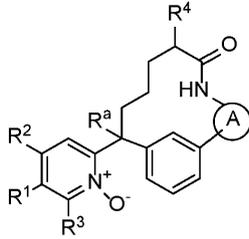
[0057] R<sup>7</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이며, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0058] R<sup>8</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0059] R<sup>a</sup>는 수소, 히드록시 또는 O(C<sub>1-6</sub> 알킬)이고;

[0060] n은 0 내지 3의 정수이다.

[0061] 본 발명의 한 실시양태는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며,



Ib

[0062]

[0063] 여기서 (A)는 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이는 할로, 시아노, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-C(O)OR<sup>6</sup>, NR<sup>6,7</sup>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-NR<sup>7,8</sup>, NHC(O)R<sup>6</sup>, NHC(O)OR<sup>6</sup>, NHC(O)OC<sub>3-6</sub> 시클로알킬, NHC(O)O-C<sub>1-3</sub> 알킬-OR<sup>7</sup>, NHC(O)O-C<sub>1-3</sub> 알킬-C(O)OH, C<sub>1-3</sub> 알킬-NHC(O)OR<sup>7</sup>, NHC(O)NR<sup>7,8</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>7,8</sup>, CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>7,8</sup> 및 NHCONH-C<sub>1-3</sub> 알킬-헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0064] (B)는 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이는 할로, 시아노, 옥소, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-C(O)OR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6,7</sup> 및 NR<sup>6,7</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0065] R<sup>1</sup>은 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 또는 헤테로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 할로, 니트로, 시아노, 옥소, R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, NR<sup>6,7</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-NR<sup>6,7</sup>, NHC(O)R<sup>7</sup>, NHC(O)OR<sup>7</sup>, C(NH)NR<sup>6,7</sup>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 및 헤테로아릴 (이는 할로, 시아노, C(O)NR<sup>6,7</sup> 또는 R<sup>6</sup>으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0066] R<sup>2</sup>는 수소, 시아노, 할로, R<sup>6</sup> 또는 OR<sup>6</sup>이고;

[0067] R<sup>3</sup>은 수소, 시아노, 할로, R<sup>6</sup> 또는 OR<sup>6</sup>이고;

[0068] R<sup>4</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup> 또는 CONR<sup>7,8</sup>이며, 여기서 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되고;

[0069] R<sup>6</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이며, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0070] R<sup>7</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이며, 이는 할로 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0071] R<sup>8</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0072] R<sup>a</sup>는 수소, 히드록시 또는 O(C<sub>1-6</sub> 알킬)이고;

[0073] n은 0 내지 3의 정수이다.

[0074] 본 발명의 한 실시양태에서, (A)는 페닐, 디히드로퀴놀리닐 또는 피라졸릴이며, 이는 할로, 옥소, 시아노, R<sup>6</sup>,

$OR^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $NR^6R^7$ ,  $NHC(O)OR^6$ ,  $NHC(O)O-C_{1-3}$  알킬- $OR^7$  및  $NHC(O)O-C_{1-3}$  알킬- $C(O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다. 본 발명의 한 부류에서,  $(A)$ 는 페닐이며, 이는 할로,  $C(O)OR^6$ ,  $NHC(O)OR^6$  및  $NR^6R^7$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다. 본 발명의 한 하위부류에서,  $(A)$ 는 페닐이며, 이는 플루오로,  $C(O)OH$ ,  $NHC(O)OH$  및  $NHC(O)OCH_3$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다.

[0075] 본 발명의 한 실시양태에서,  $(B)$ 는 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐 N-옥시드, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이며, 여기서 상기 기는 할로, 옥시도,  $R^6$  및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다. 본 발명의 한 부류에서,  $(B)$ 는 페닐, 이미다졸릴, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이며, 여기서 상기 기는 할로, 옥시도,  $R^6$  및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다. 본 발명의 한 하위부류에서,  $(B)$ 는 페닐이며, 이는 할로로 임의로 치환된다. 본 발명의 또 다른 부류에서,  $(B)$ 는 이미다졸릴이며, 이는 메틸로 임의로 치환된다. 본 발명의 또 다른 하위부류에서,  $(B)$ 는 피리디닐이며, 이는 할로로 임의로 치환된다. 본 발명의 또 다른 하위부류에서,  $(B)$ 는 피리미디닐이며, 이는 옥시도로 임의로 치환된다. 본 발명의 또 다른 하위부류에서,  $(B)$ 는 피리미디닐이며, 이는 할로로 임의로 치환된다.

[0076] 본 발명의 한 실시양태에서, Y-X는  $C(O)NR^6$ 이다. 실시양태의 한 부류에서, Y-X는  $C(O)NH$ 이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Y-X는  $CHC(O)OR^7-NR^6$ 이다. 실시양태의 한 부류에서, Y-X는  $CHC(O)OH-NH$ 이다. 본 발명의 한 실시양태에서, Y-X는  $CHC(O)NR^6R^7-NR^6$ 이다. 실시양태의 한 부류에서, Y-X는  $CHC(O)NH(CH_3)-NH$ 이다. 본 발명의 한 실시양태에서, Y-X는  $CHC(O)OR^7-NR^6$ 이다.

[0077] 본 발명의 한 실시양태에서, Z는  $C_{3-8}$  알킬렌이다.

[0078] 본 발명의 한 실시양태에서, W는  $N^+O^-$ 이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, W는 N이다.

[0079] 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^1$ 은 아릴이며, 이는 클로로, 플루오로, 아이오도, 메틸, 시클로프로필,  $OCF_3$ ,  $OCF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2$  및 헤테로아릴 (이는 할로, 시아노, 시클로프로필,  $C(O)OH$ , 메틸,  $CF_3$  또는  $CF_2$ 로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환된다. 실시양태의 한 부류에서,  $R^1$ 은 페닐이며, 이는 할로,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 테트라졸릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0080] 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소이다.

[0081] 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0082] 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^4$ 는  $C_{1-6}$  알킬이다. 본 발명의 한 부류에서,  $R^4$ 는 메틸이다.

[0083] 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^5$ 는 수소이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^5$ 는 할로이다. 본 발명의 한 부류에서,  $R^5$ 는 플루오로이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_{1-6}$  알킬이다. 본 발명의 한 부류에서,  $R^5$ 는 메틸이다.

- [0084] 본 발명의 한 실시양태에서, n은 0이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, n은 1이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, n은 2이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, n은 3이다.
- [0085] 본 발명의 한 실시양태에서, R<sup>a</sup>는 수소 또는 히드록시이다. 본 발명의 한 부류에서, R<sup>a</sup>는 수소이다. 본 발명의 또 다른 부류에서, R<sup>a</sup>는 히드록시이다.
- [0086] 상기 제시된 바람직한 부류 및 하위부류에 대한 언급은 달리 언급되지 않는 한 특정하고 바람직한 거의 모든 조합을 포함하는 것을 의미한다.
- [0087] 본 발명의 구체적 실시양태는 실시예 1 내지 172로서 본원에 확인된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0088] 상기 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 및 제약상 허용되는 담체로 구성된 제약 조성물이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본 출원에서 구체적으로 개시된 화합물 중 임의의 것으로 구성된 제약 조성물을 포괄하는 것으로 고려된다. 본 발명의 이들 및 다른 측면은 본원에 함유된 교시로부터 명백할 것이다.
- [0089] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 중에 본 발명의 화합물을 포함하는, 포유동물에서 혈소판의 손실을 억제하고, 혈소판 응집체의 형성을 억제하고, 피브린의 형성을 억제하고, 혈전 형성을 억제하고, 색전 형성을 억제하고, 염증성 장애를 치료하고, 당뇨병성 망막병증을 치료하고, 유전성 혈관부종을 치료하기 위한 조성물을 포함한다. 이들 조성물은 임의로 항응고제, 항혈소판제, 및 혈전용해제를 포함할 수 있다. 조성물은 바람직한 억제를 실시하기 위해 혈액, 혈액 제품, 또는 포유동물 기관에 첨가될 수 있다.
- [0090] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 중에 본 발명의 화합물을 포함하는, 포유동물에서 불안정형 협심증, 불안정 협심증, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 심방 세동, 혈전성 줄증, 색전성 줄증, 심부 정맥 혈전증, 파종성 혈관내 응고, 피브린의 안구 축적, 및 재소통 혈관의 재폐색 또는 재협착을 예방 또는 치료하기 위한 조성물을 포함한다. 이들 조성물은 임의로 항응고제, 항혈소판제, 및 혈전용해제를 포함할 수 있다.
- [0091] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 공유적으로 또는 비공유적으로 표면에 부착함으로써 포유동물에서 표면의 혈전형성성을 감소시키는 방법을 포함한다.
- [0092] 본 발명의 화합물은 인자 XIa 억제제이고, 예를 들어, 관상 동맥 질환을 예방하는데 있어서 치료 가치를 가질 수 있다. 화합물은 선택적 인자 XIa 억제제 또는 인자 XIa 및 혈장 칼리크레인의 이중 억제제이다.
- [0093] 본원에 사용된 바와 같이, 구조 화학식 I, 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물에 대한 언급은 또한 제약상 허용되는 염, 및 또한 유리 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 대한 전구체로서 사용되거나 또는 다른 합성 조작에 사용되는 경우에는 제약상 허용되지 않는 염을 포함하도록 의도됨이 이해될 것이다.
- [0094] 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염의 형태로 투여될 수 있다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 무기 또는 유기 염기 및 무기 또는 유기 산을 포함한 제약상 허용되는 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 용어 "제약상 허용되는 염" 내에 포괄되는 염기성 화합물의 염은, 일반적으로 유리 염기를 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시킴으로써 제조되는 본 발명의 화합물의 비독성 염을 지칭한다. 본 발명의 염기성 화합물의 대표적인 염은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스피레이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비카르보네이트, 비스페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 시클로펜탄 프로피오네이트, 디에틸아세트산, 디글루코네이트, 디히드로클로라이드, 도데실술포네이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 에탄술포네이트, 포름산, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헤미술포이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥실레조르시네이트, 히드라민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 히드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이소니코틴산, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술포이트, 메탄술포네이트, 뮤케이트, 2-나프탈렌술포네이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄 염, 올레에이트, 옥살레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 펙티네이트, 퍼솔레이트, 포스페이트/디포스페이트, 피멜산, 페닐프로피온산, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 술포이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 트리플루오로아세테이트, 운

데코네이트, 발레레이트 등. 게다가, 본 발명의 화합물이 산성 모이어티를 보유하는 경우에, 그의 적합한 제약 상 허용되는 염은 알루미늄염, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망가니즈, 제1망가니즈, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한 무기 염기로부터 유도된 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 또한 포함된다. 제약상 허용되는 유기 비-독성 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급, 및 3급 아민, 시클릭 아민, 디시클로헥실 아민 및 염기성 이온-교환 수지, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등의 염을 포함한다. 또한, 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 디알킬 술페이트 예컨대 디메틸, 디에틸, 디부틸; 및 디아릴 술페이트, 장쇄 할라이드 예컨대 테실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드, 벤질 및 페네틸 브로마이드와 같은 아르알킬 할라이드 등과 같은 작용제로 4급화될 수 있다.

[0095] 이들 염은 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 등가량의 본 발명의 화합물 및 목적 산, 염기 등을 함유하는 용액을 혼합한 다음, 염을 여과하거나 용매를 증류하여 목적 염을 수집함으로써 획득될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 그의 염은 용매 예컨대 물, 에탄올, 또는 글리세롤과 용매화물을 형성할 수 있다. 본 발명의 화합물은 측쇄의 치환기의 유형에 따라 동시에 산 부가염 및 염기와 염을 형성할 수 있다.

[0096] 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물이 분자 내에 산성 및 염기성 기를 동시에 함유하는 경우에, 본 발명은 또한 언급된 염 형태에 더하여 내부 염 또는 베타인 (쯔비터이온)을 포함한다.

[0097] 본 발명은 화학식 I, 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물의 모든 입체이성질체 형태를 포괄한다. 구체적 입체화학이 지정되지 않는 한, 본 발명은 이들 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 화학식 I, 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물에 존재하는 비대칭의 중심은 모두 서로 독립적으로 (R) 배위 또는 (S) 배위를 가질 수 있다. 키랄 탄소에 대한 결합이 본 발명의 구조 화학식에서 직선으로 도시되는 경우에, 키랄 탄소의 (R) 및 (S) 배위 둘 다, 및 이에 따른 거울상이성질체 둘 다 및 그의 혼합물이 화학식 내에 포괄되는 것으로 이해된다. 특정한 배위가 도시되는 경우에, 거울상이성질체 (그 중심에 (R) 또는 (S))가 의도된다. 유사하게, 화합물 명칭이 키랄 탄소에 대한 키랄 지정 없이 언급되는 경우에, 키랄 탄소의 (R) 및 (S) 배위 둘 다, 및 이에 따른 개별 거울상이성질체 및 그의 혼합물이 명칭에 포괄되는 것으로 이해된다. 구체적 입체이성질체 또는 그의 혼합물의 제조는 이러한 입체이성질체 또는 혼합물이 획득되는 실시예에서 확인될 수 있지만, 이는 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주 내에 모든 입체이성질체 및 그의 혼합물이 포함되는 것을 제한하지는 않는다.

[0098] 본 발명은 모든 가능한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 및 2종 이상의 입체이성질체의 모든 비의 혼합물, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 따라서, 거울상이성질체는, 좌선성 및 우선성 대장체 둘 다로서의 거울상이성질체적으로 순수한 형태, 라세미체 형태, 및 2종의 거울상이성질체의 모든 비의 혼합물의 형태로 본 발명의 대상이다. 시스/트랜스 이성질현상의 경우에, 본 발명은 시스 형태 및 트랜스 형태 둘 다 뿐만 아니라 이들 형태의 모든 비의 혼합물을 포함한다. 개별 입체이성질체의 제조는, 원하는 경우에, 통상적인 방법에 의한, 예를 들어 크로마토그래피 또는 결정화에 의한 혼합물의 분리에 의해, 합성을 위한 입체화학적으로 균일한 출발 물질의 사용에 의해, 또는 입체선택적 합성에 의해 수행될 수 있다. 임의로 유도체화는 입체이성질체의 분리 전에 수행될 수 있다. 입체이성질체의 혼합물의 분리는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물의 합성 동안 중간 단계에서 수행될 수 있거나, 또는 최종 라세미 생성물에 대해 행해질 수 있다. 절대 입체화학은, 필요한 경우에, 공지된 배위의 입체생성 중심을 함유하는 시약을 사용하여 유도체화된 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X선 결정학에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 화합물이 호변이성질체화 가능한 경우에, 모든 개별 호변이성질체 뿐만 아니라 그의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명은 모든 이러한 이성질체, 뿐만 아니라, 이러한 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 호변이성질체의 염, 용매화물 (수화물 포함) 및 용매화된 염 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0099] 본 발명의 화합물에서, 원자는 그의 천연 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나, 또는 원자 중 1개 이상은 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 우세하게 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 특정한 동위원소가 인위적으로 농축될 수 있다. 본 발명은 구체적으로 및 일반적으로 기재된 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소 (H)의 상이한 동위원소 형태는 경수소

(<sup>1</sup>H) 및 중수소 (<sup>2</sup>H)를 포함한다. 경수소는 자연에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다. 중수소에 대한 농축은 특정 치료 이점, 예컨대 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소를 제공할 수 있거나, 또는 생물학적 샘플의 특징화를 위한 표준물로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 동위원소-농축된 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 적절한 동위원소-농축된 시약 및/또는 중간체를 사용하여 본원에서 일반적인 방법 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 과도한 실험 없이 제조할 수 있다.

[0100] 임의의 가변기 (예를 들어 R<sup>4</sup> 등)가 임의의 구성요소에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에 대한 그의 정의는 모든 다른 경우에서와 독립적이다. 또한, 치환기 및 가변기의 조합은 단지 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다. 치환기로부터 고리계 안으로 그어진 선은 나타낸 결합이 치환가능한 고리원자 중 임의의 것에 부착될 수 있다는 것을 나타낸다. 고리계가 비시클릭인 경우에, 결합은 비시클릭 모이어티의 어느 한 고리 상의 적합한 원자 중 임의의 것에 부착될 수 있는 것으로 의도된다.

[0101] 1개 이상의 규소 (Si) 원자는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 1개 이상의 탄소 원자 대신에 본 발명의 화합물 내로 혼입되어, 화학적으로 안정하고, 용이하게 이용가능한 출발 물질로부터 관련 기술분야에 공지된 기술에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화합물을 제공할 수 있는 것으로 이해된다. 탄소 및 규소는 유사한 C-원소 결합과 Si-원소 결합을 비교하면 그의 공유결합 반경이 상이하여 결합 거리 및 입체 배열에서의 차이로 이어진다. 이들 차이는 탄소와 비교 시 규소-함유 화합물의 크기 및 형상의 미묘한 변화로 이어진다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 크기 및 형상 차이가 효력, 용해도, 오프-타겟 활성의 결여, 포장 특성 등에서의 미묘한 또는 극적인 변화로 이어질 수 있음을 이해할 것이다. (Diass, J. O. et al. Organometallics (2006) 5:1188-1198; Showell, G.A. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006) 16:2555-2558).

[0102] 본 발명의 화합물에 대한 치환기 및 치환 패턴은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택되어 화학적으로 안정하고, 용이하게 이용가능한 출발 물질로부터 관련 기술분야에 공지된 기술, 뿐만 아니라 하기 제시된 방법에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화합물을 제공할 수 있는 것으로 이해된다. 치환기가 그 자체로 1개 초과로 치환되는 경우에, 안정한 구조가 생성되는 한, 이들 다수의 기가 동일한 탄소 상에 또는 상이한 탄소 상에 있을 수 있는 것으로 이해된다. 어구 (1개 이상의 치환기로) "임의로 치환된"은 해당 기가 비치환되거나 또는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있음을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0103] 게다가, 본 발명의 화합물은 무정형 형태 및/또는 1종 이상의 결정질 형태로 존재할 수 있으며, 그 자체로 화학식 I, 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물의 이러한 모든 무정형 및 결정질 형태 및 그의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명의 화합물 중 일부는 물과의 용매화물 (즉, 수화물) 또는 통상의 유기 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다. 본 발명의 화합물의 이러한 용매화물 및 수화물, 특히 제약상 허용되는 용매화물 및 수화물은 마찬가지로 비용매화 형태 및 무수 형태와 함께 본 발명의 범주 내에 포괄된다.

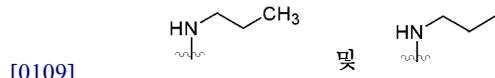
[0104] 구체적 화학식 또는 실시양태, 예를 들어, 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 본원에 기재되거나 청구된 임의의 다른 일반적 구조 화학식 또는 구체적 화합물로서 본 발명의 화합물에 대한 언급은, 달리 명시되지 않는 한, 해당 화학식 또는 실시양태의 범주 내에 있는 구체적 화합물 또는 화합물들을 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염, 이러한 화합물의 용매화물 및 그의 용매화된 염 형태를 포함하여, 이러한 형태가 가능한 경우에 포괄하는 것으로 의도된다.

[0105] 또한, 본 발명의 화합물에 카르복실산 (-COOH) 또는 알콜 기가 존재하는 경우에, 카르복실산 유도체의 제약상 허용되는 에스테르, 예컨대 메틸, 에틸 또는 피발로일옥시메틸, 또는 알콜의 아실 유도체, 예컨대 O-아세틸, O-피발로일, O-벤조일, 및 O-아미노아실이 사용될 수 있다. 지속-방출 또는 전구약물 제제로서 사용하기 위해 용해도 또는 가수분해 특성을 변형시키기 위해, 관련 기술분야에 공지된 그러한 에스테르 및 아실 기가 포함된다.

[0106] 본 발명의 범주 내의 화합물로 생체내 전환되는 본 발명의 화합물의 임의의 제약상 허용되는 전구약물 변형은 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 예를 들어, 에스테르는 화합물 내의 이용가능한 카르복실산 기의 에스테르화 또는 이용가능한 히드록시 기 상의 에스테르의 형성에 의해 임의로 제조할 수 있다. 유사하게, 불안정성 아미드가 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 에스테르 또는 아미드는 특히 생체내에서 산 (또는 전환이 일어나는 유체 또는 조직의 pH에 따라 -COO-) 또는 히드록시 형태로 다시 가수분해될 수 있는 전구약물로서 작용하도록 제조될 수 있으며, 그 자체가 본 발명의 범주 내에 포괄된다. 제약상 허용되는 전구약물 변형의 예는 -C<sub>1-6</sub>알킬 에스테르 및 페닐 에스테르로 치환된 -C<sub>1-6</sub>알킬을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0107] 따라서, 본원에 기재되고 청구된 일반적 구조 화학식, 실시양태 내의 화합물 및 구체적 화합물은, 달리 명시되지 않는 한, 그의 염, 모든 가능한 입체이성질체 및 호변이성질체, 물리적 형태 (예를 들어, 무정형 및 결정질 형태), 용매화물 및 수화물 형태, 및 이들 형태의 임의의 조합, 뿐만 아니라 그의 염, 그의 전구약물 형태, 및 그의 전구약물 형태의 염을, 이러한 형태가 가능한 경우에 포괄한다.

[0108] 본원에 명시된 경우를 제외하고, 용어 "알킬" 및 "알킬렌"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 알킬 기에 대해 통상적으로 사용되는 약어는 명세서 전반에 걸쳐 사용되고, 예를 들어 메틸은 "Me" 또는 CH<sub>3</sub>, 또는 말단기로서 연장된 결합인 기호, 예를 들어 " $\text{---}\xi\text{---}$ "를 포함한 통상적인 약어에 의해 나타내어질 수 있고, 에틸은 "Et" 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>에 의해 나타내어질 수 있고, 프로필은 "Pr" 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>에 의해 나타내어질 수 있고, 부틸은 "Bu" 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>에 의해 나타내어질 수 있는 등이다. "C<sub>1-4</sub> 알킬" (또는 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬")은, 예를 들어, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는, 모든 이성질체를 포함한 선형 또는 분지쇄 알킬 기를 의미한다. 예를 들어, 하기 구조는 동등한 의미를 갖는다.



[0110] C<sub>1-4</sub> 알킬은 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 포함한다. 어떠한 숫자도 명시되지 않은 경우에, 1-4개의 탄소 원자가 선형 또는 분지형 알킬 기에 대해 의도된다.

[0111] 본원에 명시된 경우를 제외하고, 용어 "알케닐렌"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖고 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 분지쇄 및 직쇄 불포화 지방족 탄화수소 기를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다.

[0112] 명시된 경우를 제외하고, 용어 "시클로알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 포화 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 예를 들어, "시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함한다.

[0113] 명시된 경우를 제외하고, 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘을 의미한다.

[0114] 명시된 경우를 제외하고, 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 각 고리 내에 10개 이하의 원자의 안정한 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 고리계를 나타내고, 여기서 적어도 1개의 고리는 방향족이고, 적어도 1개의 고리는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유한다. 비시클릭 헤테로아릴 고리계는 2개의 고리가 2개의 원자를 공유하는 융합된 고리계, 및 2개의 고리가 1개의 원자를 공유하는 스피로 고리계를 포함한다. 이러한 정의의 범주 내의 헤테로아릴 기는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 벤조이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜릴, 벤조사졸릴, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 신놀리닐, 푸라닐, 인돌리닐, 인돌릴, 인돌라지닐, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프토피리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸린, 이속사졸린, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴놀살리닐, 테트라졸릴, 테트라졸로피리딜, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 디히드로벤조이미다졸릴, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티오펜릴, 디히드로벤조사졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로퀴놀리닐, 메틸렌디옥시벤젠, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 옥사졸릴, 테트라-히드로퀴놀린 및 3-옥소-3,4디히드로-2N-벤조[b][1,4]티아진. 헤테로아릴이 질소 원자를 함유하는 경우에, 그의 상응하는 N-옥시드가 또한 이러한 정의에 의해 포괄되는 것으로 이해된다.

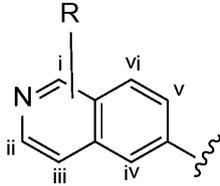
[0115] 명시된 경우를 제외하고, 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 달리 명시되지 않는 한, O, N, S, SO, 또는 SO<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는, 각각의 고리에 10개 이하의 원자의 안정한 비방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 비시클릭 헤테로시클릭 고리계는 2개의 고리가 2개의 원자를 공유하는 융합된 고리계, 및 2개의 고리가 1개의 원자를 공유하는 스피로 고리계를 포함한다. 따라서, "헤테로시클릴"은 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피페리디닐, 테트라히드로티오펜릴 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헤테로사이클이 질소를 함유하는 경우에, 그의 상응하는 N-옥시드가 또한 이러한 정의에 의해 포괄되는 것으로 이해된다.

[0116] 명시된 경우를 제외하고, 용어 "아릴"은 각 고리 내에 12개 이하의 원자의 임의의 안정한 모노시클릭 또는 비시

클릭 탄소 고리를 의미하는 것으로 의도되며, 여기서 적어도 1개의 고리는 방향족이다. 이러한 아릴 성분의 예는 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸 및 인다닐을 포함한다.

[0117] "셀라이트(Celite)®" (플루카) 디아토마이트는 규조토이고, "셀라이트"로 지칭될 수 있다.

[0118] 본원에 명시된 경우를 제외하고, 치환기 가변기 예컨대 하기 가변기 "R" (어느 하나의 특정한 비시클릭 고리 탄소 원자에 부착되지는 않은 것으로 도시됨)을 함유하는 구조는 가변기가 임의의 비시클릭 고리 탄소 원자에 임의로 부착될 수 있는 구조를 나타낸다.



[0119]

[0120] 예를 들어, 상기 구조에 제시된 가변기 R은 6개의 비시클릭 고리 탄소 원자 i, ii, iii, iv, v 또는 vi 중 어느 하나에 부착될 수 있다.

[0121] 본원에 명시된 경우를 제외하고, 비시클릭 고리계는 2개의 고리가 2개의 원자를 공유하는 융합된 고리계, 및 2개의 고리가 1개의 원자를 공유하는 스피로 고리계를 포함한다.

[0122] 본 발명은 또한 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 I, 화학식 Ia, 또는 화학식 Ib의 화합물의 제약상 허용되는 염 및/또는 임의로 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물의 입체이성질체 형태 또는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물의 입체이성질체 형태의 제약상 허용되는 염을, 제약상 적합하고 제약상 허용되는 비히클, 첨가제 및/또는 다른 활성 물질 및 보조제와 함께 함유하는 의약에 관한 것이다.

[0123] 항응고 요법은 다양한 혈전성 상태, 특히 관상 동맥 및 뇌혈관 질환의 치료 및 예방에 대해 지시된다. 이 분야에 경험이 있는 사람은 항응고 요법을 필요로 하는 환경을 용이하게 인지한다. 본원에 사용된 용어 "환자"는 포유동물 예컨대 영장류, 인간, 양, 말, 소, 돼지, 개, 고양이, 래트 및 마우스를 의미하는 것으로 받아들여진다.

[0124] 인자 XIa 또는 이중 인자 XIa/혈장 칼리크레인 억제제는 혈전성 상태를 갖는 개체의 항응고 요법에서 뿐만 아니라, 혈액 응고의 억제에 요구되는 모든 경우에, 예컨대 저장된 전혈의 응고를 방지하고 시험 또는 저장을 위한 다른 생물학적 샘플에서의 응고를 방지하는데 유용할 수 있다. 따라서, 인자 XIa 또는 이중 인자 XIa/혈장 칼리크레인 억제제는 트롬빈을 함유하거나 트롬빈을 함유하는 것으로 추측되고, 예를 들어, 포유동물의 혈액을 혈관 이식편, 스텐트, 정형외과 보철물, 심장 보철물, 및 체외 순환 시스템으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질과 접촉시킬 때 혈액 응고가 억제되는 것이 바람직한 임의의 매질에 첨가되거나 그와 접촉될 수 있다.

[0125] 본 발명의 화합물은 포유동물에서 정맥 혈전색전증 (예를 들어, 분리된 혈전에 의한 정맥의 폐쇄 또는 폐색; 분리된 혈전에 의한 폐 동맥의 폐쇄 또는 폐색), 심인성 혈전색전증 (예를 들어, 분리된 혈전에 의한 심장의 폐쇄 또는 폐색), 동맥 혈전증 (예를 들어, 동맥에 의해 공급된 조직의 경색을 유발할 수 있는 동맥 내 혈전의 형성), 아테롬성동맥경화증 (예를 들어, 불규칙하게 분포된 지질 침착물을 특징으로 하는 동맥경화증)을 치료 또는 예방하는데, 및 혈액을 응고시키기 위해 혈액과 접촉하는 디바이스의 성향을 낮추는데 유용할 수 있다.

[0126] 본 발명의 화합물로 치료 또는 예방될 수 있는 정맥 혈전색전증의 예는 정맥의 폐쇄, 폐 동맥의 폐쇄 (폐 색전증), 심부 정맥 혈전증, 압 및 압 화학요법과 연관된 혈전증, 혈전성향성 질환과 함께 유전된 혈전증 예컨대 단백질 C 결핍, 단백질 S 결핍, 항트롬빈 III 결핍, 및 인자 V 라이덴, 및 후천성 혈전성향성 장애로 인한 혈전증 예컨대 전신 홍반성 루푸스 (염증성 결합 조직 질환)를 포함한다. 또한 정맥 혈전색전증에 관해서, 본 발명의 화합물은 유치 카테터의 개존성을 유지하는데 유용할 수 있다.

[0127] 본 발명의 화합물로 치료 또는 예방될 수 있는 심인성 혈전색전증의 예는 혈전색전성 졸중 (뇌 혈액 공급 장애와 관련된 신경계 고통을 유발하는 분리된 혈전), 심방 세동과 연관된 심인성 혈전색전증 (상부 심방실 근육 피브릴의 빠른, 불규칙한 움뻐수축), 인공 심장 판막 예컨대 기계적 심장 판막과 연관된 심인성 혈전색전증, 및 심장 질환과 연관된 심인성 혈전색전증을 포함한다.

[0128] 동맥 혈전증의 예는 불안정형 협심증 (관상 기원의 흉부의 중증 협착성 통증), 심근경색 (불충분 혈액 공급으로

인한 심장 근육 세포 사멸), 허혈성 심장 질환 (혈액 공급의 폐쇄 (예컨대 동맥 협소화에 의한)로 인한 국부 빈혈), 경피 경관 관상 동맥성형술 동안 또는 그 후의 재폐색, 경피 경관 관상 동맥성형술 후의 재협착, 관상 동맥 우회로 이식의 폐색, 및 폐색성 뇌혈관 질환을 포함한다. 또한 동맥 혈전증에 관해서, 본 발명의 화합물은 동정맥 캐놀라에서 개존성을 유지하는데 유용할 수 있다.

- [0129] 아테롬성동맥경화증의 예는 동맥경화증을 포함한다.
- [0130] 본 발명의 화합물은 또한 칼리크레인 억제제이고, 유전성 혈관부종의 치료에 특히 유용할 수 있다.
- [0131] 혈액과 접촉하는 디바이스의 예는 혈관 이식편, 스텐트, 정형외과 보철물, 심장 보철물 및 체외 순환 시스템을 포함한다.
- [0132] 본 발명에 따른 의약은 경구, 흡입성, 직장 또는 경피 투여에 의해 또는 피하, 관절내, 복강내 또는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 경구 투여가 바람직하다. 화학식 I의 화합물 및 신체에서 혈액과 접촉하는 다른 표면으로의 스텐트의 코팅이 가능하다.
- [0133] 본 발명은 또한 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 제약상 적합하고 제약상 허용되는 담체 및 임의로 추가의 적합한 활성 물질, 첨가제 또는 보조제를 사용하여 적합한 투여 형태가 되게 하는 것을 포함하는, 의약의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0134] 적합한 고체 또는 생약 제제 형태는, 예를 들어, 과립, 분말, 코팅된 정제, 정제, (마이크로)캡슐, 좌제, 시럽, 액, 현탁액, 에멀전, 점적제 또는 활성 물질의 지속 방출을 갖는 주사액 및 제제이며, 상기 제제에서 통상의 부형제 예컨대 비히클, 붕해제, 결합제, 코팅제, 팽윤제, 활택제 또는 윤활제, 향미제, 감미제 및 가용화제가 사용된다. 언급될 수 있는 빈번하게 사용되는 보조제는 탄산마그네슘, 이산화티타늄, 락토스, 만니톨 및 다른 당, 활석, 락토스, 젤라틴, 전분, 셀룰로스 및 그의 유도체, 동물 및 식물 오일 예컨대 대구 간 오일, 해바라기, 땅콩 또는 참깨 오일, 폴리에틸렌 글리콜 및 용매 예컨대, 예를 들어, 멸균수 및 1가 또는 다가 알콜 예컨대 글리세롤이다.
- [0135] 인자 XIa 억제제 또는 이중 인자 XIa/혈장 칼리크레인 억제제를 이용하는 투여 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정한 화합물 또는 그의 염을 포함한 다양한 인자에 따라 선택된다. 통상의 숙련된 의사 또는 수의사는 상태의 진행을 예방, 방지, 또는 저지하는데 요구되는 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.
- [0136] 인자 XIa 억제제 또는 이중 인자 XIa/혈장 칼리크레인 억제제의 경구 투여량, 지시된 효과를 위해 사용 시, 1일에 kg 체중당 약 0.01 mg (mg/kg/일) 내지 약 30 mg/kg/일, 바람직하게는 0.025-7.5 mg/kg/일, 보다 바람직하게는 0.1-2.5 mg/kg/일, 가장 바람직하게는 0.1-0.5 mg/kg/일 범위일 것이다 (달리 명시되지 않는 한, 활성 성분의 양은 유리 염기를 기준으로 함). 예를 들어, 80 kg 환자는 약 0.8 mg/일 내지 2.4 g/일, 바람직하게는 2-600 mg/일, 보다 바람직하게는 8-200 mg/일, 가장 바람직하게는 8-40 mg/kg/일을 제공받을 것이다. 따라서 1일 1회 투여를 위해 적합하게 제조된 의약은 0.8 mg 내지 2.4 g, 바람직하게는 2 mg 내지 600 mg, 보다 바람직하게는 8 mg 내지 200 mg, 가장 바람직하게는 8 mg 내지 40 mg, 예를 들어, 8 mg, 10 mg, 20 mg 및 40 mg을 함유할 것이다. 유리하게는, 인자 XIa 억제제는 1일 2, 3, 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다. 1일 2회 투여를 위해, 적합하게 제조된 의약은 0.4 mg 내지 4 g, 바람직하게는 1 mg 내지 300 mg, 보다 바람직하게는 4 mg 내지 100 mg, 가장 바람직하게는 4 mg 내지 20 mg, 예를 들어, 4 mg, 5 mg, 10 mg 및 20 mg을 함유할 것이다.
- [0137] 정맥내로, 환자는 0.025-7.5 mg/kg/일, 바람직하게는 0.1-2.5 mg/kg/일, 보다 바람직하게는 0.1-0.5 mg/kg/일 사이를 전달하기에 충분한 양으로 활성 성분을 제공받을 것이다. 이러한 양은 다수의 적합한 방식으로, 예를 들어 1회의 연장된 기간 또는 1일 수회 동안 큰 부피의 저농도의 활성 성분으로, 단기간 동안, 예를 들어 1일 1회 적은 부피의 고농도의 활성 성분으로 투여될 수 있다. 전형적으로, 약 0.01-1.0 mg/mL 사이, 예를 들어 0.1 mg/mL, 0.3 mg/mL, 및 0.6 mg/mL의 활성 성분의 농도를 함유하는 통상적인 정맥내 제제가 제조되고, 1일에 0.01 mL/kg 환자 체중 내지 10.0 mL/kg 환자 체중, 예를 들어 0.1 mL/kg, 0.2 mL/kg, 0.5 mL/kg의 양으로 투여될 수 있다. 한 예에서, 0.5 mg/mL의 활성 성분의 농도를 갖는 정맥내 제제를 1일 2회 8 mL 제공받는 80 kg 환자는 1일에 활성 성분 8 mg을 제공받는다. 글루쿠론산, L-락트산, 아세트산, 시트르산 또는 정맥내 투여에 허용가능한 pH 범위에서 합리적 완충 용량을 갖는 임의의 제약상 허용되는 산/염기는 완충제로서 사용될 수 있다. 투여될 약물의 용해도에 따라 제제의 적절한 완충제 및 pH의 선택은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 행해진다.
- [0138] 화학식 I, 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물은 단독요법, 및 항혈전제 (항응고제 및 혈소판 응집 억제제), 혈전

용해제 (플라스미노겐 활성화제), 다른 전섬유소용해 활성 물질, 혈압강하제, 혈당 조절제, 지질-저하제 및 항 부정맥제를 포함한 다른 치료제와의 조합 둘 다를 투여될 수 있다.

[0139] 인자 XIa 억제제 또는 이중 인자 XIa/혈장 칼리크레인 억제제는 또한 다른 인자 XIa 억제제, 트롬빈 억제제, 트롬빈 수용체 길항제, 인자 VIIa 억제제, 인자 Xa 억제제, 인자 IXa 억제제, 인자 XIIa 억제제, 아데노신 디포스페이트 항혈소판제 (예를 들어, P2Y12 길항제), 피브리노겐 수용체 길항제 (예를 들어 불안정형 헵심증을 치료 또는 예방하기 위한 또는 혈관성형술 후 재폐색 및 재협착을 방지하기 위한), 다른 항응고제 예컨대 아스피린을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 적합한 항응고제, 및 혈전용해제 예컨대 플라스미노겐 활성화제 또는 스트렙토키나제와 공-투여되어 다양한 혈관 병리상태의 치료에서 상승작용적 효과를 달성할 수 있다. 이러한 항응고제는, 예를 들어, 아픽사반, 다비가트란, 칸그렐로르, 티카그렐로르, 보라팍사르, 클로피도그렐, 에독사반, 미포메르센, 프라수그렐, 리바룩사반 및 세물로파린을 포함한다. 예를 들어, 관상 동맥 질환을 앓고 있는 환자, 및 혈관성형술 수술을 받은 환자는 피브리노겐 수용체 길항제 및 트롬빈 억제제의 공투여로부터 이익을 얻을 수 있다. 인자 XIa 억제제는 혈전 형성 후에 먼저 투여될 수 있고, 조직 플라스미노겐 활성화제 또는 다른 플라스미노겐 활성화제는 그 후에 투여된다.

[0140] 대안적으로 또는 추가적으로, 1종 이상의 추가의 약리학적 활성제는 본 발명의 화합물과 조합되어 투여될 수 있다. 추가의 활성제 (또는 작용제)는 본 발명의 화합물과 상이한, 투여 후 제약 활성 형태로 전환되는 전구약물을 포함한, 신체에서 활성인 제약 활성제 (또는 활성제들)를 의미하는 것으로 의도되고, 또한 이러한 형태가 시판되거나 달리 화학적으로 가능한 경우에 상기 추가의 활성제의 유리-산, 유리-염기 및 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일반적으로, 항고혈압제, 추가의 이노제, 항아테롬성동맥경화제 예컨대 지질 변형 화합물, 항당뇨병제 및/또는 항비만제를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 임의의 적합한 추가의 활성제 또는 활성제들은 단일 투여 제제 (고정 용량 약물 조합물)에서 본 발명의 화합물과 임의로 조합되어 사용될 수 있거나, 활성제의 동시 또는 순차적 투여 (개별 활성제의 공-투여)를 가능하게 하는 1종 이상의 개별 투여 제제로 환자에게 투여될 수 있다. 사용될 수 있는 추가의 활성제의 예는 안지오텐신 전환 효소 억제제 (예를 들어, 알라세프릴, 베나제프릴, 캅토프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 델라프릴, 에날라프릴, 에날라프릴라트, 포시노프릴, 이미다프릴, 리시노프릴, 모벨티프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 스피라프릴, 테모카프릴, 또는 트란돌라프릴); 안지오텐신 수용체 차단제 또는 ARB로서 또한 공지된 안지오텐신 II 수용체 길항제 (이는 유리-염기, 유리-산, 염 또는 전구-약물 형태일 수 있음), 예컨대 아질사르탄, 예를 들어, 아질사르탄 메독소밀 포타슘 (에다비(EDARBI)®), 칸데사르탄, 예를 들어, 칸데사르탄 실렉세틸 (아타칸드(ATACAND)®), 에프로사르탄, 예를 들어, 에프로사르탄 메실레이트 (테베탄(TEVETAN)®), 이르베사르탄 (아바프로(AVAPRO)®), 로사르탄, 예를 들어, 로사르탄 포타슘 (코자(COZAAR)®), 올메사르탄, 예를 들어, 올메사르탄 메독소밀 (베니카(BENICAR)®), 텔미사르탄 (미카르디스(MICARDIS)®), 발사르탄 (디오반(DIOVAN)®), 및 티아지드-유사 이노제와 조합되어 사용되는 이들 약물 중 임의의 것 예컨대 히드로클로로티아지드 (예를 들어, 하이자(HYZAAR)®, 디오반 HCT®, 아타칸드 HCT® 등); 칼슘 보존성 이노제 예컨대 아밀로리드 HCl, 스피로노락톤, 에플레레논, 트리아메텐 (각각 HCTZ 함유 또는 무함유); 중성 엔도캡티다제 억제제 (예를 들어, 티오르판 및 포스포라미돈); 알도스테론 길항제; 알도스테론 신타제 억제제; 레닌 억제제; 에날크레인; RO 42-5892; A 65317; CP 80794; ES 1005; ES 8891; SQ 34017; 알리스키렌 (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-카르바모일-2-메틸프로필)-5-아미노-4-히드록시-2,7-디이소프로필-8-[4-메톡시-3-(3-메톡시프로폭시)-페닐]-옥탄아미드 헤미푸마레이트) SPP600, SPP630 및 SPP635); 엔도텔린 수용체 길항제; 혈관확장제 (예를 들어 니트로프루시드); 칼슘 채널 차단제 (예를 들어, 암로디핀, 니페디핀, 베라파밀, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 갈로파밀, 닐루디핀, 니모디핀, 니카르디핀); 칼슘 채널 활성화제 (예를 들어, 니코란딜, 피나시딜, 크로마칼림, 미녹시딜, 아프릴칼림, 로프라졸람); 교감신경차단제; 베타-아드레날린성 차단 약물 (예를 들어, 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 카르베딜롤, 메토프롤롤, 메토프롤롤 타르테이트, 나돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 티몰롤); 알파 아드레날린성 차단 약물 (예를 들어, 독사조신, 프라조신 또는 알파 메틸도파); 중추성 알파 아드레날린성 효능제; 말초 혈관확장제 (예를 들어 히드랄라진); 지질 강하제, 예를 들어, HMG-CoA 리덕타제 억제제 예컨대 심바스타틴 및 로바스타틴 (이는 락톤 전구-약물 형태로 조코르(ZOCOR)® 및 메바코르(MEVACOR)®로 시판되고 투여 후 억제제로서 기능함), 및 디히드록시 개방 고리 산 HMG-CoA 리덕타제 억제제의 제약상 허용되는 염 예컨대 아토르바스타틴 (특히 리피토르(LIPITOR)®로 판매되는 칼슘 염), 로수바스타틴 (특히 크레스토르(CRESTOR)®로 판매되는 칼슘 염), 프라바스타틴 (특히 프라바콜(PRAVACHOL)®로 판매되는 나트륨 염), 및 플루바스타틴 (특히 레스콜(LESCOL)®로 판매되는 나트륨 염); 콜레스테롤 흡수 억제제 예컨대 에제티미브 (제티아(ZETIA)®), 및 임의의 다른 지질 강하제 예컨대 상기 언급된 HMG-CoA 리덕타제 억제제, 및 특히 심바스타틴 (비토린(VYTORIN)®) 또는 아토르바스타틴 칼슘과 조합된 에제티미브; 즉시-방출 또는 제어 방출 형태의 니아신, 및 특히 DP 길항제 예컨대 라로피프란트 및/또는 HMG-CoA 리덕타제 억제제와 조

합된 니아신; 니아신 수용체 효능제 예컨대 아시피복스 및 아시프란, 뿐만 아니라 니아신 수용체 부분 효능제; 인슐린 감작제 및 당뇨병의 치료를 위한 관련 화합물을 포함한 대사 변경제 예컨대 비구아리드 (예를 들어, 메트포르민), 메글리티니드 (예를 들어, 레파글리니드, 나테글리니드), 솔포닐우레아 (예를 들어, 클로르프로파미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리부리드, 톨라자미드, 톨부타미드), 글리타존으로서 또한 지칭되는 티아졸리딘디온 (예를 들어, 피오글리타존, 로시글리타존), 알파 글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아카르보스, 미글리톨), 디펩티딜 펩티다제 억제제, (예를 들어, 시타글립틴 (자누비아(JANUVIA)®), 알로글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 두토글립틴, 게미글립틴), 맥각 알칼로이드 (예를 들어, 브로모크립틴), 조합 의약 예컨대 자누메트(JANUMET)® (시타글립틴과 메트포르민), 및 주사가능한 당뇨병 의약 예컨대 엑세나티드 및 프람린티드 아세테이트; 글루코스 흡수의 억제제, 예컨대 소듐-글루코스 수송체 (SGLT) 억제제 및 그의 다양한 이소형, 예컨대 SGLT-1, SGLT-2 (예를 들어, ASP-1941, TS-071, BI-10773, 토폴글리플로진, LX-4211, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 에르투글리플로진, 이프라글리플로진 및 레모글리플로진), 및 SGLT-3; 또는 디아족시드를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 상기 언급된 질환의 예방 또는 치료에 유익한 다른 약물과 함께; 및 화학적으로 가능한 경우에 상기 의약제의 유리-산, 유리-염기, 및 제약상 허용되는 염 형태, 전구-약물 형태, 예를 들어, 전구-약물의 에스테르, 및 염을 포함하여 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 상기 언급된 제약 약물의 상표명으로는 활성제(들)의 시판 형태의 예시가 제공되며; 이러한 제약 약물은 본 발명의 화합물과 함께 공동 또는 순차적 투여를 위한 개별 투여 형태로 사용될 수 있거나, 또는 그 안의 활성제(들)는 본 발명의 화합물을 포함한 고정 용량 약물 조합물로 사용될 수 있다.

[0141] 다른 적합한 항혈소판제, 항응고제, 또는 혈전용해제와 조합된 본 발명의 인자 XIa 억제제 또는 인자 XIa/혈장 칼리크레인 억제제의 전형적 용량은 추가의 항혈소판제, 항응고제, 또는 혈전용해제의 공투여 없이 투여된 인자 XIa 억제제의 용량과 동일할 수 있거나, 또는 환자의 치료적 필요에 따라, 추가의 항혈소판제, 항응고제 또는 혈전용해제의 공투여 없이 투여된 트롬빈 억제제의 용량보다 실질적으로 적을 수 있다.

[0142] 화합물은 치료 유효량으로 포유동물에게 투여된다. "치료 유효량"은 포유동물에게 단독으로 또는 추가의 치료제와 조합되어 투여될 경우에, 숙주에서 혈전색전성 및/또는 염증성 질환 상태를 치료 (즉, 예방, 억제 또는 호전)하거나 질환의 진행을 치료하는데 유효한 본 발명의 화합물의 양을 의미한다.

[0143] 본 발명의 화합물은 바람직하게는 단독으로 치료 유효량으로 포유동물에게 투여된다. 그러나, 본 발명의 화합물은 또한, 하기 정의된 바와 같은, 추가의 치료제와 조합되어 치료 유효량으로 포유동물에게 투여될 수 있다. 조합되어 투여되는 경우에, 화합물의 조합물은 반드시 아니지만, 바람직하게는 상승작용적 조합물이다. 예를 들어 문헌 [Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22, 27-55]에 의해 기재된 바와 같이, 상승작용은 조합되어 투여되는 경우의 화합물의 효과 (이 경우에, 목적 표적의 억제)가 개별적으로 단일 작용제로서 투여되는 경우의 화합물 각각의 상가적 효과보다 큰 경우에 일어난다. 일반적으로, 상승작용적 효과는 화합물의 준최적 농도에서 가장 명백하게 입증된다. 상승작용은 개별 성분과 비교하여 보다 낮은 세포독성, 증가된 항응고제 효과, 또는 조합물의 일부 다른 유익한 효과의 관점에서 있을 수 있다.

[0144] "조합되어 투여되는" 또는 "조합 요법"은 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 치료될 포유동물에게 공동으로 투여되는 것을 의미한다. 조합되어 투여되는 경우에, 각각의 성분은 동시에 투여될 수 있거나 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각각의 성분은 개별적으로, 그러나 목적하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여될 수 있다.

[0145] 본 발명은 본 발명의 몇몇 측면의 예시로서 의도되는 실시예에 개시된 구체적 실시양태에 의한 범주 내에 제한되지는 않으며, 기능적으로 동등한 임의의 실시양태는 본 발명의 범주 내에 있다. 사실상, 본원에 나타내고 기재한 것에 더하여 본 발명의 다양한 변형이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이며, 첨부된 청구범위의 범주 내에 있는 것으로 의도된다.

[0146] 본 명세서를 위해서, 하기 약어는 나타낸 의미를 갖는다:

[0147] Ac 아세틸

[0148] ACN 아세토니트릴

[0149] AcOH 또는 HOAc 아세트산

[0150] aq 수성

[0151] Bn 벤질

[0152]	Boc 또는 BOC	tert-부톡시카르보닐
[0153]	Bu	부틸
[0154]	Bz	벤조일
[0155]	cBu	시클로부틸
[0156]	Cbz	벤질옥시카르보닐
[0157]	cPr	시클로프로필
[0158]	DAST	(디에틸아미노)황 트리플루오라이드
[0159]	dba	디벤질리덴아세톤
[0160]	DCE	1,2-디클로로에탄
[0161]	DCM	디클로로메탄
[0162]	DEA	디에탄올아민
[0163]	DIBAL 또는 Dibal-H	디이소부틸알루미늄 히드라이드
[0164]	DIEA 또는 휘니그(Hunig) 염기	N,N-디이소프로필에틸아민
[0165]	DMA	1,2-디메틸아세트아미드
[0166]	DMAP	4-디메틸아미노피리딘
[0167]	DMF	디메틸포름아미드
[0168]	DMP	데스-마르틴 피아이오디난 (1,1,1-트리아세 톡시)-1,1-디히드로-1,2-벤즈아이오독솔- 3(1H)-온
[0169]	DMSO	디메틸 술폭시드
[0170]	dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
[0171]	dtbpf	1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센
[0172]	EDC	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이 미드
[0173]	ESI	전기분무 이온화
[0174]	Et	에틸
[0175]	EtOH	에탄올
[0176]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0177]	g	그램
[0178]	h	시간
[0179]	HATU	N,N,N',N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아 졸-1-일)우라늄 헥사플루오로포스페이트
[0180]	HMDS	1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔
[0181]	HOBt	1-히드록시벤조트리아졸
[0182]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0183]	IPA	이소프로판올
[0184]	iPr	이소프로필

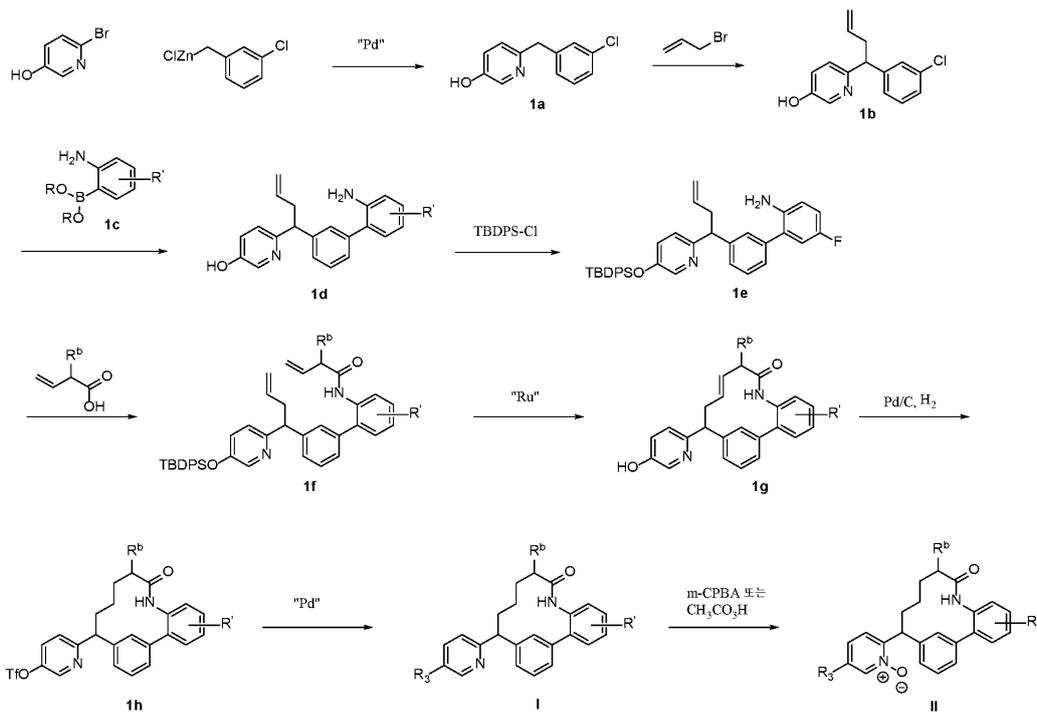
[0185]	LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
[0186]	LDA	리튬 디이소프로필아미드
[0187]	LHMDS, LiHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
[0188]	mCPBA	m-클로로퍼옥시벤조산
[0189]	Me	메틸
[0190]	MeOH	메탄올
[0191]	mg	밀리그램
[0192]	min	분
[0193]	μL	마이크로리터
[0194]	mL	밀리리터
[0195]	mmol	밀리몰
[0196]	MOM	메톡시메틸
[0197]	MS	질량 분광측정법
[0198]	MTBE	메틸 tert-부틸 에테르
[0199]	NCS	N-클로로숙신이미드
[0200]	NMR	핵 자기 공명 분광분석법
[0201]	Ph	페닐
[0202]	PMB	p-메톡시벤질
[0203]	Pr	프로필
[0204]	ROESY	회전-프레임 오버하우저 분광분석법
[0205]	rac	라세미 혼합물
[0206]	RT 또는 rt	실온 (주위, 약 25°C)
[0207]	SEM	2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸
[0208]	SEM-C1	(2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란
[0209]	SFC	초임계 유체 크로마토그래피
[0210]	TBAF	tert-부틸 암모늄 플루오라이드
[0211]	TBS 또는 TBDMS	tert-부틸디메틸 실릴
[0212]	TBSCl	tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
[0213]	TBDPS	tert-부틸디페닐실릴
[0214]	TBDPSCl	tert-부틸디페닐실릴 클로라이드
[0215]	tBu	tert-부틸
[0216]	tBu X-phos	2-디-tert-부틸포스피노-2',4',6'-트리아이소 프로필비페닐
[0217]	TEA	트리에틸아민 (Et <sub>3</sub> N)
[0218]	Tf	트리플루오로메탄술폰산 무수물
[0219]	TFA	트리플루오로아세트산



[0240] 본 발명의 화합물은 통상적인 기술을 사용하거나, 또는 하기 일반적 합성 반응식에 약술된 방법론에 따라 제조할 수 있다.

[0241] 본 발명의 복수의 실시양태는 승온에서 용매 예컨대 테트라히드라푸란 중 촉매 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재 하에 2개의 용이하게 입수가 가능한 화합물의 네기시 교차 커플링 반응으로부터 합성되는 중간체 1a로부터 화합물 I 및 II의 제조를 도시하는 반응식 1에 요약된다. 염기 예컨대 리튬 디이소프로필아미드 및 알릴 브로마이드에 의한 중간체 1b의 알릴화는 중간체 1b를 제공한다. 중간체 1d는 승온에서 물 및 또 다른 용매 예컨대 THF 또는 디옥산의 혼합물 중 전촉매 예컨대 클로로(2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐] 팔라듐(II) 메틸-*tert*-부틸 에테르 부가물 및 염기 예컨대 인산칼륨의 존재 하에 중간체 1b 및 보로네이트 또는 보론산 1c의 팔라듐 촉매된 스즈키-미야우라 커플링에 의해 제조된다. 보호 기 예컨대 *tert*-부틸디페닐실릴 기에 의한 중간체 1d의 히드록실 기의 보호에 이은 1e와 3-부텐산 또는 치환된 3-부텐산과의 아미드 커플링은 중간체 1f로 이어진다. 주위 온도 또는 승온에서 용매 예컨대 톨루엔 또는 디클로로에탄 중 촉매 예컨대 Zhan 촉매-1B에 의해 매개된 1f의 분자내 올레핀 복분해는 고리를 폐쇄하고; 계내 또는 후처리 후 탈보호는 중간체 1g을 제공한다. 폐놀의 페닐 트리플레이트 1h로의 변환에 이은 보로네이트 또는 보론산과의 또 다른 팔라듐 촉매된 스즈키-미야우라 커플링은 화합물 I을 제공한다. 대안적으로, 화합물 I은 팔라듐 촉매의 존재 하에 트리플레이트 1h의 보론산으로의 원-포트-2-단계 변환에 이은 후속적인 아릴 할라이드 또는 트리플레이트와의 스즈키-미야우라 커플링에 의해 합성될 수 있다. 주위 온도에서 용매 예컨대 아세트산 또는 디클로로메탄 중 산화제 예컨대 mCPBA, 퍼아세트산 또는 옥손에 의한 화합물 I의 최종 산화는 피리딘 N-옥시드 II를 완성한다.

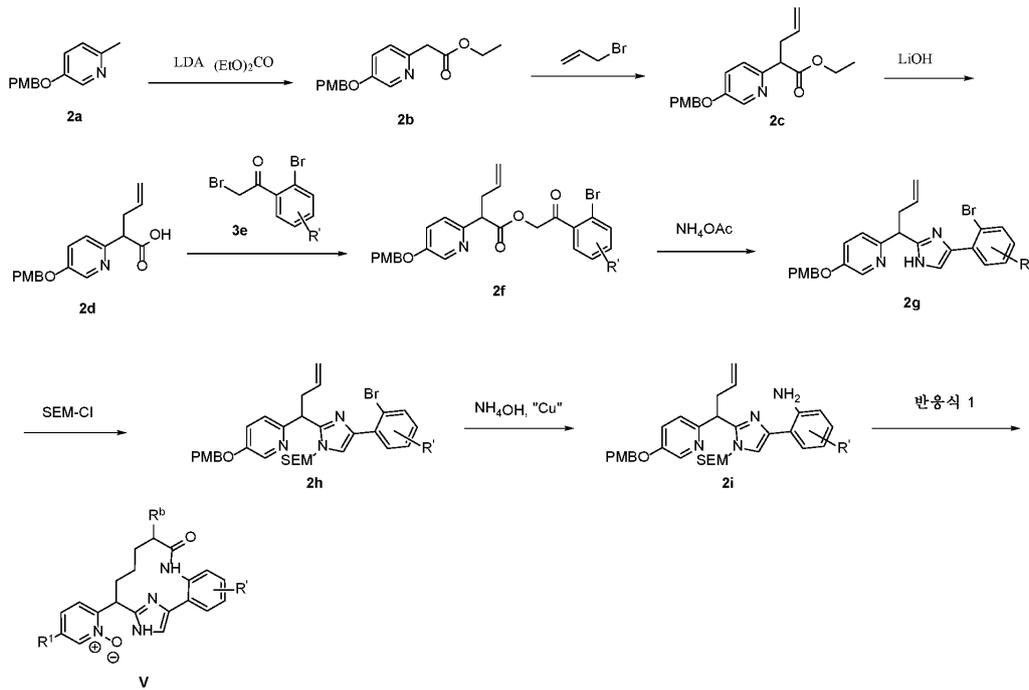
[0242] 반응식 1



[0243]

[0244] 본 발명의 이미다졸 B 고리를 갖는 대표적인 매크로사이클은 반응식 2에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 염기 예컨대 리튬 디이소프로필아미드를 사용한 파라-메톡시벤질 보호된 2-메틸-5-히드록시피리딘 2a의 탈양성자화에 이은 디에틸 카르보네이트를 사용한 켄칭으로 에스테르 2b를 수득한다. 염기 및 알릴 브로마이드의 존재 하에 2b의 알릴화에 이은 염기 예컨대 수산화리튬에 의한 비누화는 카르복실산 2d를 생성한다. 용매 예컨대 DMF 중 염기 예컨대 탄산세슘에 의해 매개된, 2d와 알파-브로모 케톤 2e의 반응은 중간체 2f를 제공한다. 승온에서 용매 예컨대 톨루엔, 또는 톨루엔 및 아세트산의 혼합된 용매 중 초과량의 아세트산암모늄을 사용한 2f의 축합으로 이미다졸 2g을 수득한다. SEM 기를 사용한 이미다졸 NH의 보호 및 구리 전촉매 예컨대 구리(I) 아이오다이드 및 리간드 예컨대 L-프롤린을 사용한 브로모의 아미노 기로의 전환은 중간체 2i를 제공한다. III의 합성은 반응식 1에 기재된 후속 단계를 따름으로써 달성된다.

[0245] 반응식 2

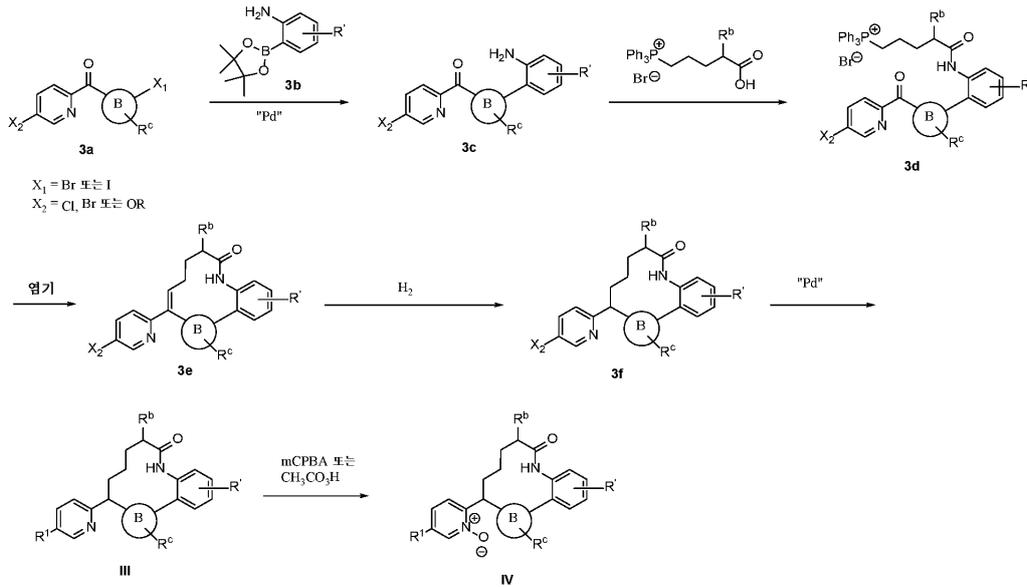


[0246]

[0247]

보다 일반적으로, 페닐, 치환된 페닐, 5/6원 헤테로사이클 또는 치환된 5/6원 헤테로사이클 B 고리를 함유하는 대표적인 매크로사이클은 반응식 3에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 승온에서 물 및 디옥산 또는 THF의 혼합된 용매 중 팔라듐 전촉매 예컨대  $PdCl_2(dppf)$  및 염기 예컨대 인산칼륨의 존재 하에 중간체 케톤 3a와 보론산 또는 에스테르 3b의 스즈키-미야우라 커플링은 3c를 제공한다. 펩티드 커플링 시약 예컨대 HATU에 의해 매개된 3c와 (4-카르복시부틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 사이의 아마이드 결합 형성으로 3d를 수득하고, 이는 실온에서 약 0.02 M 이하의 농도에서 용매 예컨대 THF 중 염기 예컨대 LHMDS의 초과 당량으로의 처리 시 3e를 제공한다. 라니 니켈 또는 바나듐 오염된 탄소 상 백금에 의해 촉매된 클로로피리딘 모이어티의 존재 하에 알켄의 선택적 수소화는 3f를 제공한다. 화합물 III의 합성은 3f와 보론산 또는 에스테르의 후속적 스즈키-미야우라 커플링에 의해 달성된다. 대안적으로, 3f는 보론산 또는 에스테르로 전환될 수 있고, 이는 촉매의 존재 하에 아릴 할라이드 또는 트리플레이트와 반응하여 화합물 III을 제공한다.  $X_2$ 가 알콕실 기인 경우에, 그것은 스즈키-미야우라 커플링 전에 상응하는 트리플레이트로 변환된다. IV의 N-옥시드 V로의 산화는 반응식 3에 기재된다.

[0248] 반응식 3



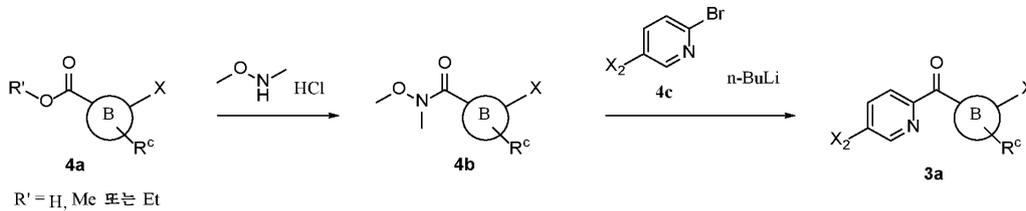
[0249]

[0250]

중간체 케톤 3a는 반응식 4에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 상업적으로 입수가능하거나, 또는 상업적으로 입수가능한 물질로부터 합성된 카르복실산 (4a)은, 펩티드 커플링 시약의 존재 하에 상응하는 웨인랩 아마이드로 전환되어 4b를 제공한다. 대안적으로, 4b는 에스테르 (4a)와 N,O-디메틸히드록실아민 및 적합한 유기마그네슘 시약 또는 리튬 아마이드 염기와의 반응으로부터 합성될 수 있다. (*Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 5461-5464.) 웨인랩 아마이드 4b를 치환된 2-브로모피리딘 (4c)의 금속-할로젠 교환으로부터 생성된 음이온 및 강염기 예컨대 n-BuLi로 처리하여 상응하는 케톤 3a를 제공한다.

[0251]

반응식 4

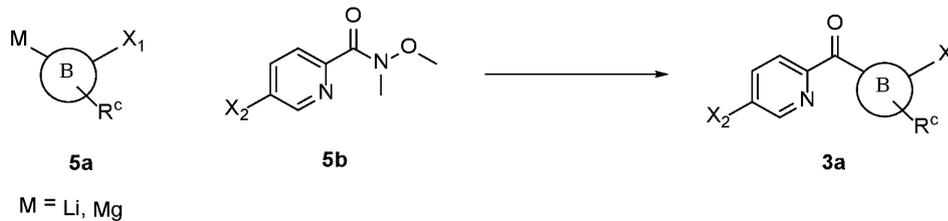


[0252]

대안적으로, 케톤 3a는 4-치환된 피콜린산 (5b)의 웨인랩 아마이드와, 탈양성자화에 의해 생성된 유기금속 친핵체 (5a)의 반응 또는 상응하는 아렌 또는 헤테로아렌과 유기금속 염기 예컨대 n-BuLi의 금속-할로젠 교환으로부터 제조할 수 있다 (반응식 5).

[0254]

반응식 5



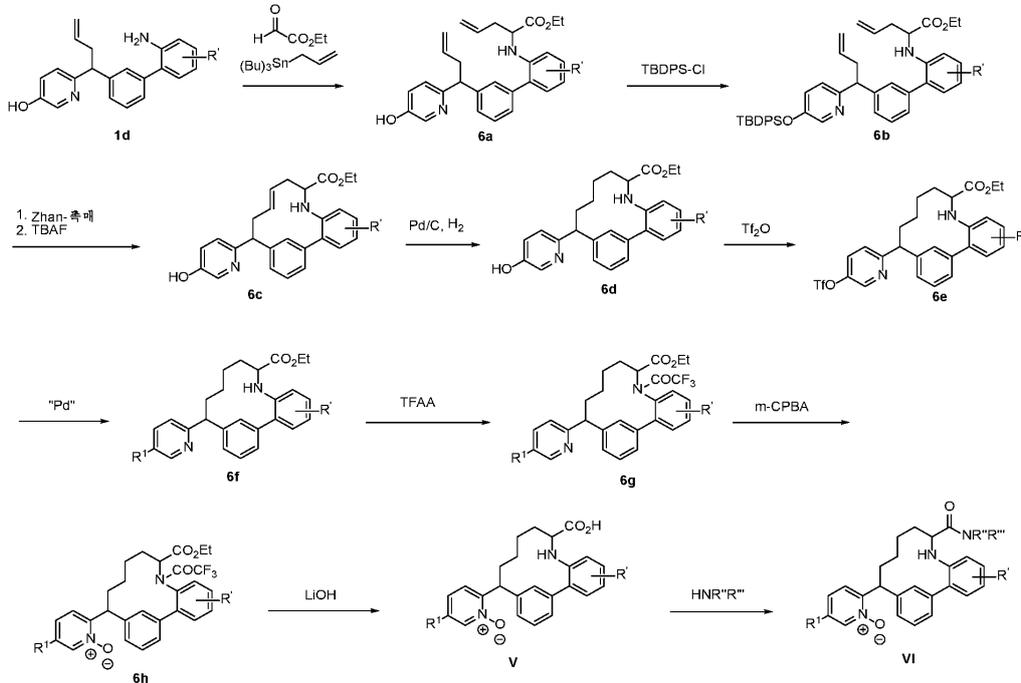
[0255]

[0256]

본 발명의 또 다른 실시양태에서, 일반 구조 V 및 VI를 갖는 마크로사이클은 반응식 6에 나타난 바와 같이 중간체 1d로부터 제조할 수 있다. 약산 예컨대 말레산의 존재 하에 아닐린 1d와 에틸 2-옥소아세테이트 및 알릴트 리부틸주석의 반응 (*Zhao et al., Synthesis* 2006, 19, 3189.)은 6a를 제공한다. TBDPS를 사용한 히드록실기의 보호에 이은 루테늄 촉매 예컨대 Zhan 촉매에 의해 촉매된 폐환 복분해 반응 및 TBDPS 보호의 제거는 6c를 제공한다. 6c의 수소화 및 히드록실기의 트리플레이트로의 전환은 6e를 제공한다. 6e의 보론산 또는 에스테르와의 스킵키-미야우라 커플링은 중간체 6f를 제공한다. 트리플루오로아세틸기를 사용한 아닐린의 보호에 이

은 산화제 예컨대 mCPBA 또는 퍼아세트산에 의한 피리딘의 산화는 피리딘 N-옥시드 6h를 제공한다. 승온에서 물, 메탄올 및 THF의 혼합된 용매 중 염기 예컨대 수산화리튬으로의 6h의 처리는 에틸 에스테르의 가수분해 및 아닐린 상의 트리플루오로아세틸 보호의 제거를 유발하여 아미노산 V를 제공한다. 화합물 VI는 펩티드 커플링 시약 예컨대 HATU의 존재 하에 V와 아민의 커플링에 의해 제조할 수 있다.

[0257] 반응식 6



[0258]

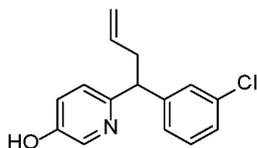
[0259] 부분입체이성질체의 분리는 목적 최종 화합물의 제조의 다양한 단계에서 실행될 수 있지만; 그것은 전형적으로 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)를 사용하여 최종 생성물 상에서 실행된다. 거울상이성질체의 분리는 다양한 키랄 칼럼을 사용하는 SFC에 의해 달성된다. 절대 배위는 특정 배위를 갖는 화합물이 그의 상응하는 거울상이성질체보다 강력하다는 가정을 기반으로 하여, X선 공-결정 구조에 의해 또는 거울상이성질체의 한 쌍 사이의 FXIa Ki 값의 비교에 의해 직접적으로 부여된다.

[0260] 정제용 박층 크로마토그래피 (PTLC)는 20 x 20cm 플레이트 (500  $\mu\text{m}$  - 1500  $\mu\text{m}$  두꺼운 실리카 겔) 상에서 실행되었다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피는 달리 명시하지 않는 한 헥산/에틸 아세테이트 또는 DCM/MeOH 구배로 용리하고, 실리카 겔로 사전-패킹된 칼럼을 사용하는 ISCO 플래쉬 크로마토그래피 시스템 상에서 실행되었다.

[0261] 중간체

[0262] 중간체 1

[0263] 6-(1-(3-클로로페닐)부트-3-엔-1-일)피리딘-3-올



[0264]

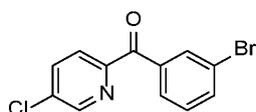
[0265] 단계 A: 6-(3-클로로벤질)피리딘-3-올: 자기 교반 막대가 들은 깨끗한 건조 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-5-히드록시피리딘 (4.2 g, 24.14 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.79 g, 2.414 mmol)을 첨가하였다. 이것을 고무 격막으로 밀봉하고 질소로 3회 퍼징하였다. 플라스크에 캐놀라를 통해 THF (탈기됨, 100 mL)를 옮기고, 이것을 교반하여 용액을 형성하였다. 용액에 캐놀라를 통해 3-클로로벤질아연 클로라이드 (THF 중 0.5 M, 100 mL, 50.0 mmol)를 옮겼다. 플라스크를 예열된 오일 조 내로 65°C에서 병합하고, 4시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각되도록 하고, 밤새 숙성시켰다. 반응물을 염화암모늄 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨

상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL)으로 연화처리하고, 여과하고, DCM (2x10 mL)으로 헹구어 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 220 (M+H).

[0266] 단계 B: 5-(2-클로로-5-니트로페닐)디히드로푸란-2(3H)-온: -78℃에서 THF (40 mL) 중 6-(3-클로로벤질)피리딘-3-올 (1.4 g, 6.37 mmol)의 용액에 LDA (THF 중 2 M, 8.60 mL, 17.21 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반하고, THF (5 mL) 중 알릴 브로마이드 (0.56 mL, 6.47 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하고 3시간에 걸쳐 교반하면서 실온으로 가온되도록 하였다. 이것을 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 260 (M+H).

[0267] 중간체 2

[0268] (3-브로모페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메타논



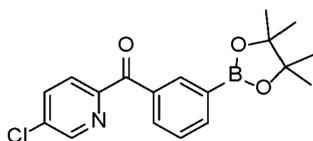
[0269]

[0270] 단계 A: 3-브로모-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드: 0℃에서 디클로로메탄 (398 mL) 중 3-브로모벤조산 (40 g, 199 mmol), N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (23.29 g, 239 mmol) 및 트리에틸아민 (83 mL, 597 mmol)의 혼합물에 EDC (49.6 g, 259 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고 2시간에 걸쳐 교반하면서 실온으로 가온되도록 하였다. 이것을 순차적으로 염산 (1 M, 100 mL), 수성 중탄산나트륨 (포화, 100 mL) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 이것을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 246, 248 (M+H).

[0271] 단계 B: (3-브로모페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메타논: -78℃에서 무수 톨루엔 (512 mL) 중 2-브로모-5-클로로피리딘 (21.68 g, 113 mmol)의 교반 용액에 n-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M) (49.0 mL, 123 mmol)을 1시간의 기간에 걸쳐 시린지 펌프에 의해 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 90분 동안 교반하였다. 무수 톨루엔 (80 mL) 중 3-브로모-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드 (25 g, 102 mmol)의 용액을 혼합물에 30분의 기간에 걸쳐 시린지 펌프에 의해 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 추가로 2시간 동안 교반하고, 0℃로 가온하였다. 염산의 용액 (1 M, 100 mL)을 반응물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 수성 중탄산나트륨 (포화)을 첨가하여 혼합물의 pH를 약 9로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 = 9:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 296, 298 (M+H).

[0272] 중간체 3

[0273] (5-클로로피리딘-2-일)(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메타논



[0274]

[0275] 디옥산 (60 mL) 중 (3-브로모페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메타논 (4.00 g, 13.48 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (4.10 g, 16.20 mmol), 아세트산칼륨 (2.00 g, 20.00 mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.00 g, 1.35 mmol)의 혼합물을 85℃에서 4.5시간 동안 교반하였다. 이것을 수성 염화암모늄 (포화, 50 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 50:1에서 10:1로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H),

8.06 - 7.95 (m., 3H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.28 (s, 12H).

[0276] 중간체 4

[0277] (3-브로모-5-플루오로페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메타논

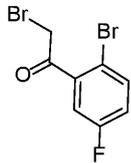


[0278]

[0279] 표제 화합물을 중간체 2의 합성에 기재된 절차에 의해 3-브로모-5-플루오로벤조산으로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 314, 316 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 - 8.14 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

[0280] 중간체 5

[0281] 2-브로모-1-(2-브로모-5-플루오로페닐)에탄-1-온

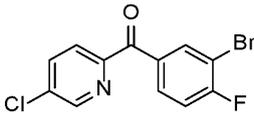


[0282]

[0283] 0°C에서 디에틸 에테르 (50 mL) 중 1-(2-브로모-5-플루오로페닐)에탄-1-온 (5 g, 23.04 mmol) 및 HBr (48% w/w 수성, 0.2 mL, 1.768 mmol)의 교반 용액에 브로민 (1.2 mL, 23.29 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 분리 깔때기로 옮기고, 물 (50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 디에틸 에테르 (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-20% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0284] 중간체 6

[0285] (3-브로모-4-플루오로페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메타논

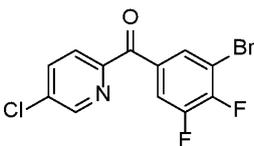


[0286]

[0287] 표제 화합물을 중간체 2의 합성에 기재된 절차에 의해 3-브로모-4-플루오로벤조산으로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 314, 316 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.6, 7.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8.6 Hz, 1H).

[0288] 중간체 7

[0289] (3-브로모-4,5-디플루오로페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메타논

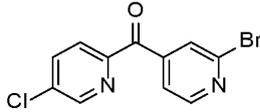


[0290]

[0291] 중간체 7을 중간체 2의 합성에 기재된 절차에 의해 3-브로모-4,5-디플루오로벤조산으로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 332, 334 (M+H).

[0292] 중간체 8

[0293] (2-브로모피리딘-4-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄논



[0294]

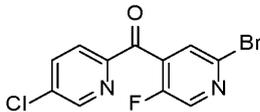
[0295] 단계 A: (2-브로모피리딘-4-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄올: 질소 하에 -78℃에서 무수 THF 10 mL 중 2-브로모-5-클로로피리딘 (3.41 g, 17.74 mmol)의 용액을 무수 THF (50 mL) 중 n-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 7.10 mL, 17.74 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, THF 20 mL 중 2-브로모피리딘-4-카르복스알데히드 (3.0 g, 16.13 mmol)의 용액을 한 번에 첨가하였다. 이것을 10분 동안 교반하고, 드라이 아이스-아세톤 조를 빙수 배치로 대체하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 포화 수성 염화암모늄으로 킨칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 299, 301 (M+H).

[0296] 단계 B: (2-브로모피리딘-4-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄논: DCM (40 mL) 중 (2-브로모피리딘-4-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄올 (1.3 g, 4.34 mmol)의 용액을 이산화망가니즈 (3.77 g, 43.4 mmol)와 함께 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 고체 케이크를 DCM 중 10% 메탄올 (100 mL)로 행구었다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 297, 299 (M+H).

[0297] 대안적으로, 중간체 8을 중간체 2의 합성에 기재된 절차에 의해 2-브로모이소니코틴산으로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 297, 299 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

[0298] 중간체 9

[0299] (2-브로모-5-플루오로피리딘-4-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄논



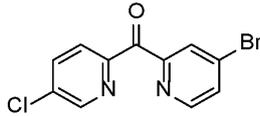
[0300]

[0301] 단계 A: (2-브로모-5-플루오로피리딘-4-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄올: -78℃에서 톨루엔 100 mL 중 2,4-디브로모-5-플루오로피리딘 (7.53 g, 29.5 mmol)의 용액에 n-부틸리튬의 용액 (2.5 M, 7 mL, 17.50 mmol)을 적가하였다. 이것을 15분 동안 교반하고, 용액에 톨루엔 30 mL 중 5-클로로피리딘알데히드 (3.8 g, 26.8 mmol)의 용액을 시린지에 의해 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이것을 0℃로 가온되도록 한 후, 이것을 포화 수성 염화암모늄으로 킨칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (목적 이성질체가 우위인 9:1 비율을 갖는 2개의 위치-이성질체의 혼합물로서임)을 수득하였다. 이것을 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 317, 319 (M+H).

[0302] 단계 B: (2-브로모-5-플루오로피리딘-4-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄논: DCM (50 mL) 중 상기 생성물 (3.8 g, 10.77 mmol)의 용액을 이산화망가니즈 (9.36 g, 108 mmol)와 함께 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 셀라이트의 패드를 통한 여과에 의해 제거하고, MeOH (7 N)/DCM 중 10% 암모니아 (3x50 mL)로 행구었다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 MeOH (7 N)/DCM 중 20% 암모니아 중에 용해시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH (7 N)/DCM 중 0-2% 암모니아로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 315, 317 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H).

[0303] 중간체 10

[0304] (4-브로모피리딘-2-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄논

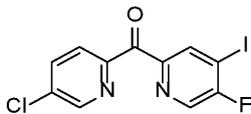


[0305]

[0306] 표제 화합물을 중간체 9의 합성에 기재된 절차에 의해 2,4-디브로모피리딘으로부터 제조하였다. 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 메탄올 (7 N) 중 0-5% NH<sub>3</sub>으로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 297, 299 (M+H).

[0307] 중간체 11

[0308] (5-클로로피리딘-2-일)(5-플루오로-4-아이오도피리딘-2-일)메탄논



[0309]

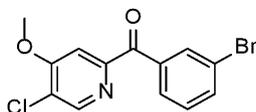
[0310] 단계 A: (5-클로로피리딘-2-일)(5-플루오로피리딘-2-일)메탄논: 표제 화합물을 중간체 9의 합성에 기재된 절차에 의해 2-브로모-5-플루오로피리딘으로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 237.0 [M+H].

[0311] 단계 B: (5-클로로피리딘-2-일)(5-플루오로-4-아이오도피리딘-2-일)메탄올: THF (30 mL) 중 (5-클로로피리딘-2-일)(5-플루오로피리딘-2-일)메탄논 (3.00 g, 12.68 mmol)의 용액에 -78°C에서 LDA의 용액 (THF 중 2 M, 8.24 mL, 16.48 mmol)을 첨가하였다. 이것을 30분 동안 교반하고, 아이오딘 (3.86 g, 15.21 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄 (20 mL)으로 켄칭하였다. 이것을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc: 석유 에테르 = 1:8에서 1:5 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 365.0 [M+H].

[0312] 단계 C: (5-클로로피리딘-2-일)(5-플루오로-4-아이오도피리딘-2-일)메탄논: DCM (6 mL) 중 (5-클로로피리딘-2-일)(5-플루오로-4-아이오도피리딘-2-일)메탄올 (580 mg, 1.591 mmol)의 용액에 산화망가니즈 (IV) (1383 mg, 15.91 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 셀라이트의 패드를 통한 여과에 의해 제거하고, DCM (30 mL)으로 행구었다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 363.0 [M+H].

[0313] 중간체 12

[0314] (3-브로모페닐)(5-클로로-4-메톡시피리딘-2-일)메탄논



[0315]

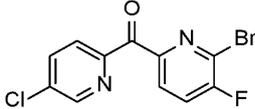
[0316] 단계 A: 2-브로모-5-클로로-4-메톡시피리딘: DCM (30 mL) 및 MeOH (3 mL) 중 2-브로모-5-클로로피리딘-4-올 (7.80 g, 37.40 mmol)의 용액에 0°C에서 TMS-디아조메탄 (94 mL, 187 mmol, 헥산 중 2 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 고체 침전을 셀라이트의 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르: EtOAc = 1:0-3:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).

[0317] 단계 B: (3-브로모페닐)(5-클로로-4-메톡시피리딘-2-일)메탄논: -78°C에서 톨루엔 (200 mL) 중 2-브로모-5-클로로-4-메톡시피리딘 (5.50 g, 24.72 mmol)의 교반 용액에 n-BuLi의 용액 (10.88 mL, 27.20 mmol, 헥산 중 2.5

M)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 3-브로모-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드 (7.24 g, 29.70 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반하면서 온도를 실온으로 상승하도록 하였다. 이것을 포화 수성 염화암모늄 (100 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르: EtOAc = 50:1-5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 325.9, 327.9 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

[0318] 중간체 13

[0319] (6-브로모-5-플루오로피리딘-2-일)(5-클로로피리딘-2-일)메타논

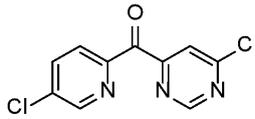


[0320]

[0321] 표제 화합물을 중간체 2의 합성에 기재된 절차에 의해 6-브로모-5-플루오로피리딘으로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 315, 317 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.6, 7.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8.6 Hz, 1H).

[0322] 중간체 14

[0323] (5-클로로피리딘-2-일)(6-클로로피리미딘-4-일)메타논



[0324]

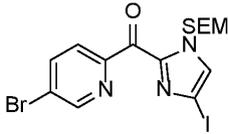
[0325] 단계 A: 6-클로로피리미딘-4-카르보닐 클로라이드: 0℃에서 EtOAc (30 mL) 중 6-히드록시피리미딘-4-카르복실산 (2.00 g, 14.28 mmol) 및 옥살릴 디클로라이드 (1.81 g, 14.28 mmol)의 용액에 몇 방울의 DMF (0.5 mL, 6.46 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0326] 단계 B: 6-클로로-N-메톡시-N-메틸피리미딘-4-카르복스아미드: 0℃에서 DCM (300 mL) 중 6-클로로피리미딘-4-카르보닐 클로라이드 (26.60 g, 150 mmol) 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (17.59 g, 180 mmol)의 용액에 DIEA (52.50 mL, 301 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 이것을 물 (200 mL)로 희석하고, DCM (300 mL x 4)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르: EtOAc = 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 202.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.03 (s, 1 H), 7.58 (brs, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H).

[0327] 단계 C: (5-클로로피리딘-2-일)(6-클로로피리미딘-4-일)메타논: n-BuLi의 용액 (39.9 mL, 100 mmol, 헥산 중 2.5 M)을 -78℃에서 톨루엔 (150 mL) 중 2-브로모-5-클로로피리딘 (19.18 g, 100 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 다음, 톨루엔 (50 mL) 중 5-클로로-N-메톡시-N-메틸피리미딘아미드 (10 g, 49.80 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 포화 염화암모늄 (200 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르: EtOAc = 12:1에서 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 254.0 (M+H), <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.16 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.89 - 7.99 (m, 2 H).

[0328] 중간체 15

[0329] (5-브로모피리딘-2-일)(4-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)메타논



[0330]

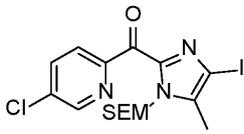
[0331] 단계 A: 4-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸: 0°C에서 DMF (200 mL) 중 NaH (4.21 g, 105 mmol, 60%wt)의 현탁액에 4-아이오도-1H-이미다졸 (17 g, 88 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 이것을 1시간 동안 교반하고, SEM-Cl (16.07 g, 96 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 빙수 (200 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3x50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1에서 3:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 325 (M+H).

[0332] 단계 B: 5-브로모-N-메톡시-N-메틸피롤리딘아미드: 0°C에서 DCM (200 mL) 중 5-브로모피롤리딘산 (15 g, 74.3 mmol)의 용액에 EDC (21.35 g, 111 mmol), N,0-디메틸히드록실아민 히드록로라이드 (10.86 g, 111 mmol) 및 피리딘 (15.01 mL, 186 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (250 mL)로 희석하고, 1N HCl (50 mL)에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 245, 247 (M+H).

[0333] 단계 C: (5-브로모피리딘-2-일)(4-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)메타논: -78°C에서 THF (100 mL) 중 4-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸 (15.88 g, 49.0 mmol)의 용액에 LDA의 용액 (26.5 mL, 53.0 mmol, THF 중 2 M)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, THF (20 mL) 중 5-브로모-N-메톡시-N-메틸피롤리딘아미드 (10 g, 40.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하고, 이것을 포화 수성 염화암모늄 (10 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (150 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

[0334] 중간체 16

[0335] (5-클로로피리딘-2-일)(4-아이오도-5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)메타논



[0336]

[0337] 단계 A: 4-아이오도-5-메틸-1H-이미다졸: 디옥산 (51 ml) 중 4-메틸-1H-이미다졸 (5.4 g, 65.8 mmol) 및 아이오딘 (16.69 g, 65.8 mmol)의 용액을 NaOH (132 ml, 132 mmol)로 1시간 동안 처리하였다. 대부분의 유기 용매를 감압 하에 제거하였다. 이것을 포화 염화암모늄에 의해 중화시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 50 mL로 연화처리하고, 10분 동안 숙성시켰다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

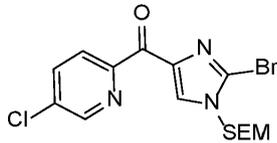
[0338] 단계 B: 4-아이오도-5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸: 0°C에서 DMF (24 ml) 중 5-아이오도-4-메틸-1H-이미다졸 (4.42 g, 21.25 mmol)의 용액에 NaH (60%wt, 1.020 g, 25.5 mmol)를 첨가하였다. 이것을 15분 동안 교반하고, SEM-Cl (4.52 ml, 25.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 추가로 30분 동안 교반하면서 실온으로 가온하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄 (50 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3 x 100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피

(MeOH/DCM 중 0-5% 7 N NH<sub>3</sub>으로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 338.9; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ 7.47 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.45 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.03 (s, 9 H). 구조를 ROESY에 의해 확인하였다. 5-아이오도-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸을 부산물로서 단리시켰다.

[0339] 단계 C: (5-클로로피리딘-2-일)(4-아이오도-5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)메탄올: -78℃에서 무수 THF 10 mL 중 4-아이오도-5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸 (1 g, 2.96 mmol)의 용액에 LDA의 용액 (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2 M) (1.8 mL, 3.60 mmol)을 첨가하였다. 이것을 10분 동안 교반하고, THF 5 mL 중 5-클로로-N-메톡시-N-메틸피롤리나미드 (0.712 g, 3.55 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 30분 동안 교반하면서 0℃로 가온하였다. 이것을 포화 수성 염화암모늄으로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-4% 메탄올 구배로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 477.8.

[0340] 중간체 17

[0341] (2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄올



[0342]

[0343] 단계 A: 2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸: DMF (15 mL) 중 2-브로모-1H-이미다졸 (1 g, 6.80 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 0℃에서 NaH (0.272 g, 6.80 mmol, 60%wt)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 SEM-Cl (1.207 mL, 6.80 mmol)을 첨가하고, 이것을 20℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이것을 조심스럽게 0℃에서 물 (15 mL)로 퀀칭하고, 혼합물을 EtOAc (20 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 277, 279 (M+H)

[0344] 단계 B: (2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄올: -78℃에서 드라이 아이스-아세톤 조에 의해 냉각된 THF (100 mL) 중 2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸 (15.53 g, 56.0 mmol)의 교반 용액에 LDA의 용액 (30.2 mL, 60.3 mmol, THF 중 2 M)을 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 5-클로로피롤리나미드 (6.1 g, 43.1 mmol)를 반응 용액에 첨가하였다. 첨가한 후, 조를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 이것을 포화 수성 염화암모늄 (100 mL)으로 퀀칭하고, 혼합물을 EtOAc (100 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 1:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 418, 420 (M+H).

[0345] 단계 C: (2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄올: DCM (150 mL) 중 옥살릴 디클로라이드 (5.71 g, 45.0 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 -78℃에서 DMSO (6.76 g, 87 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, (2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄올 (14.5 g, 34.6 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, TEA (19.30 mL, 138 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 12시간 동안 교반하였다. 이것을 빙수 (100 mL)로 퀀칭하고, EtOAc (100 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 3:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 416, 418 (M+H).

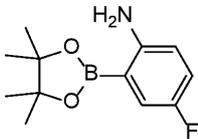
[0346] 단계 D: (2-브로모-1H-이미다졸-5-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄올: 0℃에서 DCM (150 mL) 중 (2-브로모-1-

((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-일)(5-클로로피리딘-2-일)메타논 (15 g, 36.0 mmol)의 탈기된 용액에 질소 하에 TFA (30 mL, 389 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 286, 288 (M+H).

[0347] 단계 E: (2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-일)(5-클로로피리딘-2-일)메타논: DCM (150 mL) 중 (2-브로모-1H-이미다졸-5-일)(5-클로로피리딘-2-일)메타논 (10.3 g, 35.9 mmol) 및 SEM-Cl (8.3 mL, 46.7 mmol)의 탈기된 용액에, DIEA (18.8 mL, 108 mmol)를 질소 하에 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이것을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (200 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 3:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 416, 418 (M+H).

[0348] 중간체 18

[0349] 4-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린

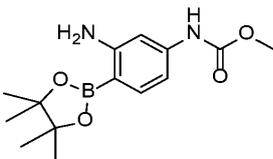


[0350]

[0351] 표제 화합물을 문헌 [Org. Lett., 2014, 16, 2916-2919]에 보고된 변형된 절차에 의해 제조하였다. 디옥산 (400 mL) 중 2-브로모-4-플루오로아닐린 (20 g, 105 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7.39 g, 10.53 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (40.4 g, 316 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (58.7 mL, 421 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 염화암모늄의 포화 수용액 (300 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM (300 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/석유 에테르 = 10: 90 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.42 (brs, 2H), 1.34 (s, 12H).

[0352] 중간체 19

[0353] 메틸 (3-아미노-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)카르바메이트



[0354]

[0355] 단계 A: 메틸 (4-브로모-3-니트로페닐)카르바메이트: 빙수조에 의해 냉각된 무수 THF (230 mL) 중 4-브로모-3-니트로아닐린 (11 g, 50.7 mmol)의 교반 혼합물에 NaH (미네랄 오일 중 60%wt, 2.43 g, 60.8 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 메틸 클로로포르메이트 (4.49 mL, 65.9 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 조 온도를 실온으로 가온되도록 하였다. 이것을 0°C로 냉각시키고, 물 (8 mL)로 조 심스럽게 쉐킷하였다. 혼합물을 염수 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2x100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).

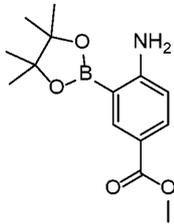
[0356] 단계 B: 메틸 (3-아미노-4-브로모페닐)카르바메이트: 에탄올 (195 mL)-물 (65.0 mL) 중 메틸 (4-브로모-3-니트로페닐)카르바메이트 (14.3 g, 52.0 mmol) 및 염화암모늄 (8.34 g, 156 mmol)의 교반 혼합물에 철 분말 (8.71 g, 156 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄 (300 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 분리 깔때기로 옮

기고, 디클로로메탄 (2x 80 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 = 1/1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 245, 247 (M+H).

[0357] 단계 C: 메틸 (3-아미노-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)카르바메이트: 자기 교반 막대를 갖는 둥근 바닥 플라스크 중 비스(피나콜레이토)디보론 (4.14 g, 16.32 mmol), 메틸 (3-아미노-4-브로모페닐)카르바메이트 (2.00 g, 8.16 mmol), 아세트산칼륨 (2.403 g, 24.48 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.666 g, 0.816 mmol)의 혼합물을 진공을 걸고, 질소로 3회 재충진 하였다. 탈기된 디옥산 (40.8 mL)을 후속적으로 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 하에 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 = 30% v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 293 (M+H).

[0358] 중간체 20

[0359] 메틸 4-아미노-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트

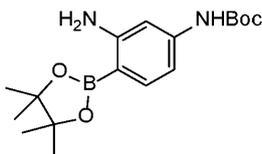


[0360]

[0361] 표제 화합물을 중간체 19 단계 C의 합성에 기재된 절차에 의해 메틸 4-아미노-3-브로모벤조에이트로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 278 (M+H).

[0362] 중간체 21

[0363] tert-부틸 (3-아미노-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)카르바메이트



[0364]

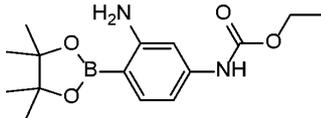
[0365] 단계 A: tert-부틸 (4-브로모-3-니트로페닐)카르바메이트: 0°C에서 THF (300 mL) 중 4-브로모-3-니트로아닐린 (20 g, 92 mmol), DMAP (5.63 g, 46.1 mmol) 및 Boc<sub>2</sub>O (24.14 g, 111 mmol)의 교반 혼합물에, DIEA (23.82 g, 184 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 염산 (1 M, 200 mL)을 반응물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 수성 중탄산나트륨 (포화, 2 x 200 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0366] 단계 B: tert-부틸 (3-아미노-4-브로모페닐)카르바메이트: 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 (4-브로모-3-니트로페닐)카르바메이트 (10 g, 31.5 mmol), EtOH (200 mL), 물 (40 mL), 암모늄 히드록소라이드 (16.87 g, 315 mmol) 및 철 분말 (17.61 g, 315 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하고, 이것을 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0367] 단계 C: tert-부틸 (3-아미노-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)카르바메이트: MeOH (300 mL) 중 tert-부틸 (3-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)카르바메이트 (28.50 g, 78.00 mmol) 및 Pd-C (2.50 g, 2.35 mmol)의 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 (500 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 335 [M+H]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.41 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 2H), 4.78 (brs, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (s, 12H).

[0368] 중간체 22

[0369] 에틸 (3-아미노-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)카르바메이트

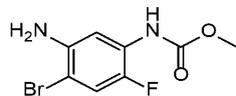


[0370]

[0371] 표제 화합물을 중간체 19의 합성에 기재된 절차에 의해 제조하였다. 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 15:1에서 5:1로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 307.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.58 - 6.41 (m, 2H), 4.79 (brs, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0372] 중간체 23

[0373] 메틸 (5-아미노-4-브로모-2-플루오로페닐)카르바메이트



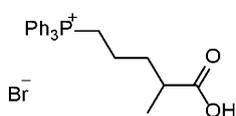
[0374]

[0375] 단계 A: 메틸 (4-브로모-2-플루오로-5-니트로페닐)카르바메이트: THF (100 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-5-니트로아닐린 (4.40 g, 18.72 mmol)의 용액에 DIEA (9.81 mL, 56.20 mmol) 및 메틸 클로로포름에이트 (5.31 g, 56.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 제거하고; 잔류물에 EtOAc (100 mL)를 첨가하고, 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 20:1 - 10:1로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.80 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.99 (brs, 1H), 3.84 (s, 3H).

[0376] 단계 B: 메틸 (5-아미노-4-브로모-2-플루오로페닐)카르바메이트: EtOH (60 mL) 및 물 (20 mL) 중 메틸 (4-브로모-2-플루오로-5-니트로페닐)카르바메이트 (3.70 g, 12.63 mmol)의 용액에 철 (1.41 g, 25.30 mmol) 및 염화암모늄 (2.70 g, 50.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 EtOAc (100 mL)를 첨가하고, 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 15:1로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 263, 265 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (brs, 1H), 7.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.77 (brs, 1H), 3.97 (brs, 2H), 3.78 (s, 3H).

[0377] 중간체 24

[0378] (4-카르복시펜틸)트리페닐포스포늄 브로마이드



[0379]

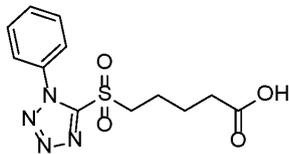
[0380] 단계 A: 디에틸 2-(3-브로모프로필)-2-메틸말로네이트: 질소 하에 THF (200 mL) 중 수소화나트륨 (12.63 g, 316 mmol, 60%wt)의 교반 현탁액에 0°C에서 THF (50 mL) 중 디에틸 2-메틸말로네이트 (50 g, 287 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이것을 0.5시간 동안 교반하고, 1,3-디브로모프로판 (87 g, 431 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70°C로 가열하고, 추가로 3시간 동안 교반하였다. 이것을 0°C로 냉각시키고, 물로 조심스럽게 켄칭하였다. 이것을 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100:1에서 30:1로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS: (ESI) m/z 295.2, 297.2 (M+H).

[0381] 단계 B: 5-브로모-2-메틸펜탄산: 아세트산 (55 mL) 중 디에틸 2-(3-브로모프로필)-2-메틸말로네이트 (48 g, 163 mmol)의 교반 용액에 브로민화수소 (52.60 g, 650 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 15시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 물 (50 mL)을 첨가하고, DCM (70 mL x 3)으로 추출하고, 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0382] 단계 C: (4-카르복시펜틸)트리페닐포스포늄 브로마이드: 톨루엔 (260 mL) 중 5-브로모-2-메틸펜탄산 (29 g, 149 mmol)의 교반 용액에 트리페닐포스핀 (46.80 g, 178 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 분리 깔때기로 옮겼다. 톨루엔 층을 분리하고, 생성물 층을 뜨거운 톨루엔 (30 mL x 5)으로 세척하였다. 이것을 분리하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 20:1로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS: (ESI) m/z 377.1 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 - 7.76 (m, 9H), 7.72 - 7.69 (m, 6H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 3H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0383] 중간체 25

[0384] 5-((1-페닐-1H-테트라졸-5-일)술포닐)펜탄산



[0385]

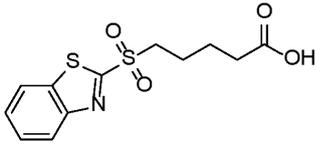
[0386] 단계 A: 에틸 5-((1-페닐-1H-테트라졸-5-일)티오)펜타노에이트: 아세톤 (40 mL) 중 1-페닐-1H-테트라졸-5-티올 (38 g, 213 mmol) 및 에틸 5-브로모펜타노에이트 (49.00 g, 235 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29.50 g, 213 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 이것을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 100:1에서 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS: (ESI) m/z 307.0 (M+H).

[0387] 단계 B: 5-((1-페닐-1H-테트라졸-5-일)티오)펜탄산: THF (200 mL) 및 물 (160 mL) 중 에틸 5-((1-페닐-1H-테트라졸-5-일)티오)펜타노에이트 (65 g, 212 mmol)의 교반 용액에 LiOH (20.32 g, 849 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수성 HCl (1 N)을 첨가하여 pH를 5로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS: (ESI) m/z 279.0 (M+H).

[0388] 단계 C: 5-((1-페닐-1H-테트라졸-5-일)술포닐)펜탄산: EtOH (100 mL) 중 5-((1-페닐-1H-테트라졸-5-일)티오)펜탄산 (26 g, 93 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 몰리브데넘산암모늄 4수화물 (11.55 g, 9.34 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 과산화수소 (635 g, 5605 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이것을 DCM (200 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (0.5 M, 200 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS: (ESI) m/z 311.0 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51-7.68 (m, 5H), 3.67-3.75 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93-2.04 (m, 2H), 1.79 (q, J = 7.4 Hz, 2H).

[0389] 중간체 26

[0390] 5-(벤조[D]티아졸-2-일술포닐)펜탄산

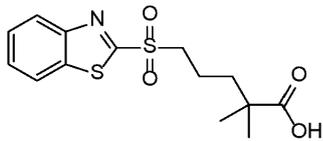


[0391]

[0392] 표제 화합물을 중간체 25의 합성에 기재된 절차에 의해 벤조[d]티아졸-2-티올로부터 제조하였다. MS: (ESI) m/z 300.0 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H).

[0393] 중간체 27

[0394] 5-(벤조[D]티아졸-2-일술포닐)-2,2-디메틸펜탄산



[0395]

[0396] 단계 A: 메틸 5-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-2-메틸펜타노에이트: -78°C에서 THF (1500 mL) 중 메틸 5-(벤조[d]티아졸-2-일티오)펜타노에이트 (120 g, 426 mmol)의 용액에 LDA의 용액(299 mL, 597 mmol, THF 중 2 M)을 적가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (78 mL, 1258 mmol)을 첨가하였다. 이것을 추가로 2시간 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄 (500 mL)으로 토크닝하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, EtOAc (800 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc 20:1에서 10:1, 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 1.2, 7.2, 8.2 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 3H), 3.26-3.34 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 1H), 1.77-1.84 (m, 3H), 1.56-1.61 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

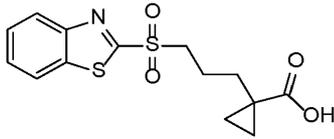
[0397] 단계 B: 메틸 5-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-2,2-디메틸펜타노에이트: -78°C에서 THF (45 mL) 중 메틸 5-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-2-메틸펜타노에이트 (3 g, 10.16 mmol)의 용액에 LDA의 용액 (6.60 mL, 13.20 mmol, THF 중 2 M)을 적가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (2.51 mL, 40.30 mmol)을 첨가하였다. 이것을 0.5시간 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄 (30 mL)으로 토크닝하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0398] 단계 C: 5-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-2,2-디메틸펜탄산: THF (55 mL) 및 물 (55 mL) 중 메틸 5-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-2,2-디메틸펜타노에이트 (5.50 g, 17.77 mmol)의 용액에 20°C에서 LiOH (3.41 g, 142 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 교반하고, HCl (1 M)을 첨가하여 pH를 5로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 296.2 (M+H).

[0399] 단계 D: 5-(벤조[d]티아졸-2-일술포닐)-2,2-디메틸펜탄산: 0°C에서 EtOH (5 mL) 중 5-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-2,2-디메틸펜탄산 (4.90 g, 16.59 mmol)의 용액에 몰리브데넘산암모늄 4수화물 (2.05 g, 1.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 과산화수소 (113 g, 995 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. 물 (80 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 티오황산나트륨 (80 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 328.0 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 - 8.19 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 2.04 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 6H).

[0400] 중간체 28

[0401] 1-(3-(벤조[D]티아졸-2-일술포닐)프로필)시클로프로판-1-카르복실산



[0402]

[0403] 단계 A: tert-부틸 1-(3-브로모프로필)시클로프로판카르복실레이트: THF (300 mL) 중 디이소프로필아민 (12.52 g, 124 mmol)의 용액에 n-BuLi (49.5 mL, 124 mmol, hexan 중 2.5M)를 -10°C에서 천천히 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물을 -10°C에서 0.5시간 동안 교반하고, -70°C로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 tert-부틸 시클로프로판카르복실레이트 (16 g, 113 mmol)에 이어서 1,3-디브로모프로판 (45.4 g, 225 mmol)을 적가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 서서히 3시간 동안 25°C로 가온하였다. 이것을 포화 수성 염화암모늄 용액 (150 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (150 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.40 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.73-0.76 (m, 2H), 0.62 (dd, J = 1.8, 2.7 Hz, 2H).

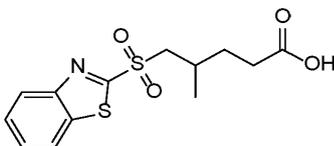
[0404] 단계 B: tert-부틸 1-(3-(벤조[d]티아졸-2-일티오)프로필)시클로프로판카르복실레이트: 아세톤 (30 mL) 중 벤조[d]티아졸-2-티올 (2.67 g, 15.96 mmol) 및 tert-부틸 1-(3-브로모프로필)시클로프로판카르복실레이트 (4 g, 6.08 mmol, 40% 순도)의 용액에 25°C에서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.20 g, 30.4 mmol)을 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 고체를 셀라이트의 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc 20:1에서 10:1까지)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 350.0 (M+H).

[0405] 단계 C: 1-(3-(벤조[d]티아졸-2-일티오)프로필)시클로프로판카르복실산: EtOAc (40 mL) 중 tert-부틸 1-(3-(벤조[d]티아졸-2-일티오)프로필)시클로프로판카르복실레이트 (5.5 g, 15.74 mmol)의 교반 용액에 에틸 아세테이트 중 HCl의 용액 (4 M, 40 mL, 40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 80 mL 석유 에테르로 연화처리하였다. 고체를 여과하고 석유 에테르 (20 mL x2)로 헹구어 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 294.0 (M+H).

[0406] 단계 D: 1-(3-(벤조[d]티아졸-2-일술포닐)프로필)시클로프로판카르복실산: 0°C에서 THF (60 mL) 중 1-(3-(벤조[d]티아졸-2-일티오)프로필)시클로프로판카르복실산 (4 g, 13.63 mmol)의 용액에 몰리브덴삼암모늄 4수화물 (1.685 g, 1.363 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 과산화수소 (15.46 g, 136 mmol)를 천천히 혼합물 내로 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고, 이것을 수성 티오황산나트륨 (100 mL, 50% 용액)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (70 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (40 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 348.1 (M+Na); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.17-8.23 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 1H), 7.53-7.66 (m, 2H), 3.40-3.57 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.24-1.32 (m, 2H), 0.74-0.81 (m, 1H), 0.74-0.81 (m, 1H).

[0407] 중간체 29

[0408] 5-(벤조[D]티아졸-2-일술포닐)-4-메틸펜탄산



[0409]

[0410] 단계 A: 1,3-디브로모-2-메틸프로판: 2-메틸프로판-1,3-디올 (10 g, 111 mmol)을 0°C에서 트리브로모포스핀 (21.08 mL, 222 mmol)에 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼

합물을 실온으로 냉각시키고, 0℃에서 탄산나트륨 (2.0 L)의 냉각 수용액에 부었다. 혼합물을 DCM (500 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0411] 단계 B: 트리에틸 4-브로모-3-메틸부탄-1,1,1-트리카르복실레이트: DMF (130 mL) 중 트리에틸 메탄트리카르복실레이트 (12 g, 51.7 mmol), 1,3-디브로모-2-메틸프로판 (13.39 g, 62.0 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.86 g, 56.8 mmol)의 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (300 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (150 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 EtOAc = 0%에서 2%, 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 6H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 9H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0412] 단계 C: 5-브로모-4-메틸펜탄산: AcOH (60 mL) 중 트리에틸 4-브로모-3-메틸부탄-1,1,1-트리카르복실레이트 (8.5 g, 23.15 mmol)의 용액에 HBr (18.73 g, 93 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 120℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 EtOAc (150 mL)를 첨가하고, 염수 (100 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0413] 단계 D: 메틸 5-브로모-4-메틸펜타노에이트: MeOH (50 mL) 중 5-브로모-4-메틸펜탄산 (4.7 g, 24.10 mmol)의 용액에 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.642 mL, 12.05 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하였다. 수성 중탄산나트륨을 첨가하여 용액의 pH를 7-8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

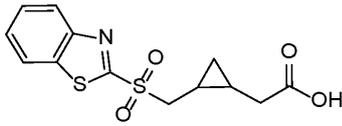
[0414] 단계 E: 메틸 5-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-4-메틸펜타노에이트: 아세토니트릴 (100 mL) 중 메틸 5-브로모-4-메틸펜타노에이트 (4.2 g, 20.09 mmol), 벤조[d]티아졸-2-티올 (5.04 g, 30.1 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.16 g, 30.1 mmol)의 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이것을 물 (300 mL)로 켄칭하고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (석유 에테르 = 0%-6% 중 EtOAc, 구배) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 296.1 (M+H);

[0415] 단계 F: 5-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-4-메틸펜탄산: THF (80 mL) 중 메틸 5-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-4-메틸펜타노에이트 (5.28 g, 17.87 mmol)의 용액에 LiOH의 수용액 (2 N, 13.40 mL, 26.8 mmol)을 첨가하였다. 이것을 3시간 동안 교반하고, 물 (200 mL)로 희석하였다. 용액의 pH를 수성 HCl (1 N)을 첨가하여 4-5로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (80 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (120 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0416] 단계 G: 5-(벤조[d]티아졸-2-일술폴닐)-4-메틸펜탄산: 0℃에서 THF (50 mL) 및 물 (25 mL) 중 5-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-4-메틸펜탄산 (5.03 g, 17.88 mmol)의 교반 혼합물에 옥손 (29.1 g, 47.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이것을 빙수 (100 mL)로 희석하고, 포화 수성 티오황산나트륨으로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (150 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 314.0 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.21 (dd, J = 1.3, 7.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 5.0, 14.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 7.6, 14.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.17 (d, J = 4.0 Hz, 3H).

[0417] 중간체 30

[0418] 시스-2-(2-((벤조[D]티아졸-2-일술포닐)메틸)시클로프로필)아세트산



[0419]

[0420] 단계 A: 벤질 2-디아조아세테이트: 질소 하에 0°C에서 1:1 물/DCM (166 ml) 중 벤질 2-아미노아세테이트 히드록로라이드 (10 g, 49.6 mmol)의 교반 2상 혼합물에 물 (6 mL) 중 아질산나트륨 (6.84 g, 99 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 밤새 가온하였다. 이것을 중탄산나트륨 (포화, 100 mL)으로 희석하고, 디클로로메탄 (100 mL x3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (3:1 EtOAc/EtOH 및 헥산, 0에서 30% 구배로 용리함)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 208.1 (M+32).

[0421] 단계 B: 시스-벤질 2-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)시클로프로판-1-카르복실레이트 및 트랜스-벤질 2-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)시클로프로판-1-카르복실레이트: DCM (35.2 ml) 중 tert-부틸 부트-3-에노에이트 (3.5 g, 24.61 mmol) 및 아세트산로듐 (II) (1.088 g, 4.92 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 벤질 2-디아조아세테이트 (4.77 g, 27.1 mmol)를 적가하고, 밤새 교반을 계속 되도록 하였다. 생성된 용액을 셀라이트의 패드로 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (3:1 EtOAc/EtOH 및 헥산, 0에서 20% 구배로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 이성질체 A (시스, 보다 빠른 용리) MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 313.1 (M+Na). 이성질체 B (트랜스, 보다 느린 용리) MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 313.1 (M+Na).

[0422] 단계 C: 시스-2-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)시클로프로판-1-카르복실산: MeOH (21 ml) 중 시스-벤질 2-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)시클로프로판-1-카르복실레이트 (1.22 g, 4.20 mmol) 및 탄소 상 팔라듐 촉매 (0.447 g, 0.420 mmol)의 혼합물을 수소의 대기압 하에 7시간 동안 교반하였으며, 그 시점에 이것을 셀라이트의 패드로 여과하였다. 여과물을 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 201.1 (M+H).

[0423] 단계 D: 시스-tert-부틸 2-(2-(히드록시메틸)시클로프로필)아세테이트: 질소의 분위기 하에 교반하며 THF (35.2 ml) 중 시스-2-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)시클로프로판-1-카르복실산 (704 mg, 3.52 mmol)의 용액에 보란 (THF 중 1 M, 8.79 ml, 8.79 mmol)을 천천히 첨가하였다. 이것을 6시간 동안 진행되도록 하고, 그 시점에 용액을 0°C로 냉각시키고, 버블링이 멈출때까지 물 (250 uL)에 이어서 MeOH (5 mL)를 첨가하였다. 용액을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (3:1 EtOAc/EtOH 및 헥산, 0에서 40%의 구배 용리, 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 187.1 (M+H).

[0424] 단계 E: 시스-부틸 2-(2-(브로모메틸)시클로프로필)아세테이트: DCM (14.40 ml) 중 시스-tert-부틸 2-(2-(히드록시메틸)시클로프로필)아세테이트 (322 mg, 1.729 mmol)의 교반 혼합물에 트리페닐포스핀 (680 mg, 2.59 mmol)에 이어서 사브로민화탄소 (860 mg, 2.59 mmol)를 첨가하였다. 이것을 24시간 동안 교반하였으며, 그 시점에 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 아세톤 (50 mL)을 첨가한 후, 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 193.0 (M-56).

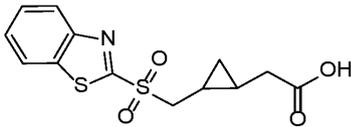
[0425] 단계 F: 시스-tert-부틸 2-(2-((벤조[d]티아졸-2-일티오)메틸)시클로프로필)아세테이트: 벤조[d]티아졸-2-티올 (434 mg, 2.59 mmol) 및 탄산칼륨 (359 mg, 2.59 mmol)의 혼합물을 아세톤 (6.92 mL) 중에서 질소 하에 10분 동안 교반하였다. 아세톤 (6.9 ml) 중 시스-부틸 2-(2-(브로모메틸)시클로프로필)아세테이트 (431 mg, 1.730 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 밤새 진행되도록 하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (3:1 EtOAc/EtOH 및 헥산, 0에서 5% 구배로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 336.1 (M+H).

[0426] 단계 G: 시스-2-(2-((벤조[d]티아졸-2-일티오)메틸)시클로프로필)아세트산: 1:1 DCM/TFA (17.88 mL) 중 시스-tert-부틸 2-(2-((벤조[d]티아졸-2-일티오)메틸)시클로프로필)아세테이트 (300 mg, 0.894 mmol)의 용액을 1시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 280.0 (M+H).

[0427] 단계 H: 시스-2-(2-((벤조[d]티아졸-2-일술폴닐)메틸)시클로프로필)아세트산: THF (14.7 mL) 중 시스-2-(2-((벤조[d]티아졸-2-일티오)메틸)시클로프로필)아세트산 (215 mg, 0.770 mmol)의 교반 용액에 물 (7.3 mL) 중 옥손 (1419 mg, 2.309 mmol)의 용액을 첨가하고 밤새 계속되도록 하였다. 혼합물을 아황산나트륨 (포화, 125 mL)으로 켄칭한 다음, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 수용액을 다시 3:1 클로로포름/IPA (100 mL x2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 추가로 6시간 동안 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 311.9 (M+H).

[0428] 중간체 31

[0429] 트랜스-2-(2-((벤조[D]티아졸-2-일술폴닐)메틸)시클로프로필)아세트산

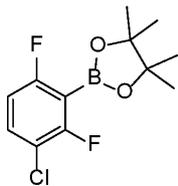


[0430]

[0431] 중간체 30을 중간체 29의 합성에 기재된 절차에 의해 트랜스-벤질 2-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)시클로프로판-1-카르복실레이트로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 311.9 (M+H).

[0432] 중간체 32

[0433] 2-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

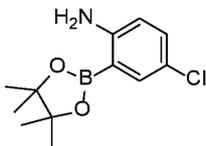


[0434]

[0435] 무수 THF (150 mL) 중 1-클로로-2,4-디플루오로벤젠 (10 g, 67.3 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 26.9 mL, 67.3 mmol)을 -78°C에서 적가하였다. 이 기간에, 온도를 -65°C 미만으로 제어하였다. 첨가한 후, 혼합물을 -78°C에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 2-이소프로폭시-비스피나콜레이트디보론 (25.05 g, 135 mmol)을 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온 (25°C)으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (150 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르 (100 mL)로 1시간 동안 연화처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.09 (s, 12H).

[0436] 중간체 33

[0437] 4-클로로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린

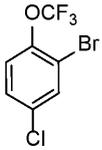


[0438]

[0439] 표제 화합물을 중간체 18의 합성에 기재된 절차에 의해 2-브로모-4-클로로아닐린으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z: 254 [M+H].

[0440] 중간체 34

[0441] 2-브로모-4-클로로-1-(트리플루오로메톡시)벤젠

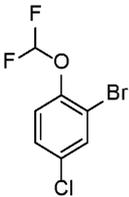


[0442]

[0443] 아세트니트릴 (60 mL) 및 물 (6 mL) 중 5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)아닐린 (1.00 g, 4.73 mmol)의 교반 용액에 브로민화구리 (II) (1.48 g, 6.62 mmol) 및 이소펜틸 니트라이트 (0.95 g, 8.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (200 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (60 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (60 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (s, 1H).

[0444] 중간체 35

[0445] 2-브로모-4-클로로-1-(디플루오로메톡시)벤젠

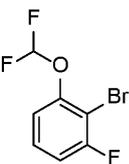


[0446]

[0447] -78°C에서 질소 하에 아세트니트릴 (15 mL) 및 물 (15 mL) 중 2-브로모-4-클로로페놀 (500 mg, 2.41 mmol) 및 KOH (2.71 g, 48.2 mmol)의 교반 혼합물에 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트 (1.29 g, 4.82 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 30분 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 석유 에테르 (100 mL)로 추출하였다. 유기 분획을 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.15 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 73.2 Hz, 1H).

[0448] 중간체 36

[0449] 2-브로모-1-(디플루오로메톡시)-3-플루오로벤젠

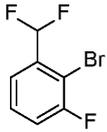


[0450]

[0451] DMF (30 mL) 중 2-브로모-3-플루오로페놀 (6.00 g, 31.40 mmol)의 교반 혼합물에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.21 g, 37.70 mmol) 및 소듐 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트 (5.75 g, 37.70 mmol)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 70°C에서 15시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 석유 에테르 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 직접 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34 - 7.23 (m, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 6.54 (t, J = 73.0 Hz, 1H).

[0452] 중간체 37

[0453] 2-브로모-1-(디플루오로메틸)-3-플루오로벤젠

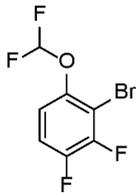


[0454]

[0455] N<sub>2</sub> 분위기 하에 DCM (70 mL) 중 2-브로모-3-플루오로벤즈알데히드 (2.00 g, 9.85 mmol)의 교반 혼합물에 0℃에서 DAST (1.65 mL, 12.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 이것을 25℃로 가온되도록 하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0-5% EtOAc로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 60.0 Hz, 1H).

[0456] 중간체 38

[0457] 2-브로모-1-(디플루오로메톡시)-3,4-디플루오로벤젠



[0458]

[0459] 단계 A: 1,2-디플루오로-4-(메톡시메톡시)벤젠: -10℃에서 DCM (80 mL) 중 3,4-디플루오로페놀 (5.00 g, 38.40 mmol)의 교반 혼합물에 DIEA (13.43 mL, 77 mmol)에 이어서 MOM-Cl (5.84 mL, 77.00 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 20℃로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 수성 염화암모늄 (포화, 100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (150 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 수성 HCl (1M, 100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 대 석유 에테르: EtOAc = 20:1로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.89 (ddd, J = 2.9, 6.7, 11.9 Hz, 1H), 6.74 (dtd, J = 1.8, 3.2, 9.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.49 (s, 3H).

[0460] 단계 B: 2-브로모-3,4-디플루오로-1-(메톡시메톡시)벤젠: THF (80 mL) 중 1,2-디플루오로-4-(메톡시메톡시)벤젠 (5.20 g, 29.90 mmol)의 교반 혼합물에 n-BuLi (14.33 mL, 35.80 mmol, 헥산 중 2.5 M)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 60분 동안 교반하고, 이어서 Br<sub>2</sub> (1.85 mL, 35.80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하고, 수성 염화암모늄 (포화, 100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (200 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (200 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

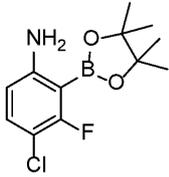
[0461] 단계 C: 2-브로모-3,4-디플루오로페놀: THF (40 mL) 중 2-브로모-3,4-디플루오로-1-(메톡시메톡시)벤젠 (7.00 g, 27.70 mmol)의 교반 혼합물에 수성 HCl (46.10 mL, 277 mmol, 6 M)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물 (100 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 디에틸 에테르 (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (200 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0462] 단계 D: 2-브로모-1-(디플루오로메톡시)-3,4-디플루오로벤젠: 아세토니트릴 (100 mL) 및 물 (100 mL) 중 2-브로모-3,4-디플루오로페놀 (6.30 g, 25.60 mmol) 및 수산화칼륨 (28.80 g, 512 mmol)의 교반 혼합물에 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트 (13.68 g, 51.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하고, 물 (200 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 디에틸 에테르 (500 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (500 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을

실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.17 (dt, J = 8.3, 9.2 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.51 (t, J = 72.0 Hz, 1H).

[0463] 중간체 39

[0464] 4-클로로-3-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린

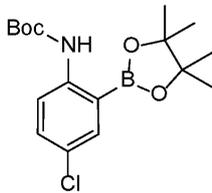


[0465]

[0466] 표제 화합물을 중간체 19 단계 C의 합성에 기재된 절차에 의해 2-브로모-4-클로로-3-플루오로아닐린으로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 272 (M+H).

[0467] 중간체 40

[0468] (5-클로로피리딘-2-일)(5-플루오로-4-아이오도피리딘-2-일)메탄논

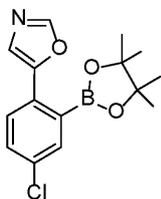


[0469]

[0470] 톨루엔 (80 mL) 중 중간체 33 (6.00 g, 23.67 mmol)의 용액에 Boc<sub>2</sub>O (16.48 mL, 71.0 mmol) 및 TEA (16.49 mL, 118 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 80°C에서 13시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (80 mL)로 켄칭하였다. 이것을 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (10% EtOAc/석유 에테르 구배로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34(dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.36 (s, 12H).

[0471] 중간체 41

[0472] 5-(4-클로로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)옥사졸



[0473]

[0474] 단계 A: 2-브로모-4-클로로-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드: 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-4-클로로벤조산 (10 g, 42.5 mmol), DCM (150 mL), HATU (19.38 g, 51.0 mmol), N,O-디메틸히드록실아민 히드록로라이드 (12.43 g, 127 mmol) 및 삼에틸아민 (29.6 mL, 212 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL)로 켄칭하고, DCM (100 mLx3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 278, 280 [M+H].

[0475] 단계 B: 2-브로모-4-클로로벤즈알데히드: 무수 THF (150 mL) 중 2-브로모-4-클로로-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드

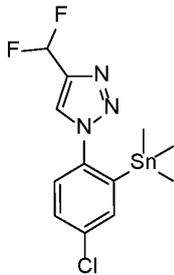
(11 g, 39.5 mmol)의 용액에 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (톨루엔 중 1 M, 71.1 mL, 71.1 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 포화 타르타르산나트륨갈륨 용액 (300 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (200 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. 이것을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0476] 단계 C: 5-(2-브로모-4-클로로페닐)옥사졸: 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-4-클로로벤즈알데히드 (8.00 g, 36.5 mmol), MeOH (200 mL), 1-((이소시아노메틸)술포닐)-4-메틸벤젠 (10.68 g, 54.7 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.11 g, 109 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-10% 에틸 아세테이트/석유 에테르로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 258, 260 [M+H].

[0477] 단계 D: 5-(4-클로로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)옥사졸: 표제 화합물을 중간체 19의 합성에 기재된 절차에 의해 5-(2-브로모-4-클로로페닐)옥사졸로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 306 [M+H].

[0478] 중간체 42

[0479] 1-(4-클로로-2-(트리메틸스탄닐)페닐)-4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸



[0480]

[0481] 단계 A: 1-아지도-2-브로모-4-클로로벤젠: -5℃에서 HCl (36.5%wt, 30 mL, 365 mmol) 및 물 (100 mL) 중 2-브로모-4-클로로아닐린 (5g, 24.22 mmol)의 현탁액에, 물 (10 mL) 중 아질산나트륨 (1.838 g, 26.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -5℃에서 1시간 동안 교반하고, 현탁액이 투명한 용액으로 되었다. 물 (10 mL) 중 아지드화나트륨 (1.732 g, 26.6 mmol)의 용액을 반응물에 적가하였다. 첨가하는 동안 용액으로부터 고체가 침전되었다. 이것을 -5℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (70 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨 (20 mL), 물 (40 mL) 및 염수 (50 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0482] 단계 B: (1-(2-브로모-4-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올: 둥근 바닥 플라스크에 1-아지도-2-브로모-4-클로로벤젠 (5 g, 21.51 mmol), 프로프-2-인-1-올 (2.412 g, 43.0 mmol), 소듐 (R)-2-((S)-1,2-디히드록시에틸)-4-히드록시-5-옥소-2,5-디히드로푸란-3-올레이트 (2.130 g, 10.75 mmol), 황산구리 (II) (1.716 g, 10.75 mmol), THF (60 mL) 및 물 (60 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 물 (100 mL)을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-40% EtOAc/석유 에테르로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 288, 290 [M+H].

[0483] 단계 C: 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드: 둥근 바닥 플라스크에 (1-(2-브로모-4-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올 (5 g, 12.48 mmol), DCM (100 mL) 및 산화망가니즈 (IV) (10.85 g, 125 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/석유 에테르로 용리함, 40 분, 건조 로딩)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 286, 288 [M+H].

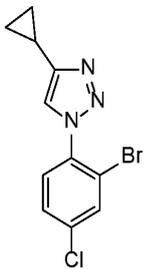
[0484] 단계 D: 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸: DCM (20 mL) 중 1-(2-브로모-4-클

로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드 (1.6 g, 5.58 mmol)의 용액에 DAST (1.476 mL, 11.17 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화 수성 중탄산나트륨 (20 mL) 및 물 (50 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (3x20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z: 308, 310 [M+H].

[0485] 단계 E: 1-(4-클로로-2-(트리메틸스탄닐)페닐)-4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸: 톨루엔 (30 mL) 중 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸 (1.8 g, 4.38 mmol) 및 1,1,1,2,2,2-헥사메틸디스탄난 (4.30 g, 13.13 mmol)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (1.011 g, 0.875 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 120℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-10% EtOAc/석유 에테르로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z: 394 [M+H].

[0486] 중간체 43

[0487] 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸

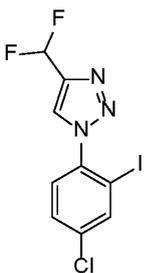


[0488]

[0489] 톨루엔 (12 mL) 중 1-아지도-2-브로모-4-클로로벤젠 (660 mg, 2.84 mmol)의 교반 혼합물에 시클로프로필아세틸렌 (0.360 mL, 4.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (20-50% EtOAc/헥산으로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 298, 300 (M+H).

[0490] 중간체 44

[0491] 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸



[0492]

[0493] 단계 A: 1-아지도-4-클로로-2-아이오도벤젠: 빙수조 중 에틸 아세테이트 (80 mL) 및 물 (10 mL) 중 4-클로로-2-아이오도아닐린 (10 g, 39.5 mmol)의 용액에 HCl (37%, 22.03 mL, 268 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 용액에 물 (15 mL) 중 아질산나트륨 (2.132 mL, 67.1 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고; 물 (16 mL) 중 아지드화나트륨 (4.36 g, 67.1 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 빙수조에서 교반하고, 실온으로 밤새 가온되도록 하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (150 mL), 수성 중탄산나트륨 (포화, 150 mL) 및 염수 (100 mL)로 후속적으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-5% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0494] 단계 B: (1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올: DMF (44.7 mL) 중 1-아지도-4-클로로-

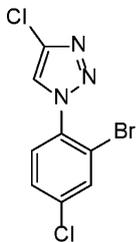
2-아이오도벤젠 (5.0 g, 17.9 mmol), 프로파르길 알콜 (1.003 g, 17.89 mmol)의 혼합물에 황산제2구리 (1 M) (3.58 mL, 3.58 mmol) 및 아스코르브산나트륨 (1 M) (3.58 mL, 3.58 mmol)을 후속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2 x 50 mL) 및 수성 중탄산나트륨 (40 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 10% MeOH/DCM으로 연화처리하고, 30분 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 공기 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 336 (M+H).

[0495] 단계 C: 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드: 데스-마르틴 피아이오디난 (6.92 g, 16.31 mmol)을 실온에서 디클로로메탄 (68.0 mL) 중 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올 (4.56 g, 13.59 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 90분 동안 교반하고, 수성 티오황산나트륨 (포화, 50 mL) 및 수성 중탄산나트륨 (포화, 50 mL)의 혼합물로 켄칭하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (2x50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (포화, 100 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-25% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 333 (M+H).

[0496] 단계 D: 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸: 0℃에서 디클로로메탄 (30.0 mL) 중 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드 (1.5 g, 4.50 mmol)의 용액에 디에틸아미노설피드 트리플루오라이드 (2.90 g, 17.99 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (30 mL)으로 희석하고, 수성 중탄산나트륨 (포화, 30 mL)으로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (1:3 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 356 (M+H).

[0497] 중간체 45

[0498] 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸



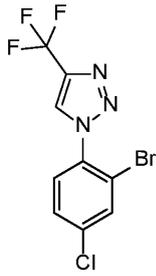
[0499]

[0500] 단계 A: 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-4-(트리부틸스탄닐)-1H-1,2,3-트리아졸: 톨루엔 (12 mL) 중 1-아지도-2-브로모-4-클로로벤젠 (660 mg, 2.84 mmol)의 교반 용액에 트리부틸스탄닐아세틸렌 (1073 mg, 3.41 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 5-20% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0501] 단계 B: 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸: 아세토니트릴 (15 mL) 중 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-4-(트리부틸스탄닐)-1H-1,2,3-트리아졸 (1.0 g, 1.826 mmol)의 교반 용액에 NCS (0.366 g, 2.74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 292, 294 (M+H).

[0502] 중간체 46

[0503] 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸

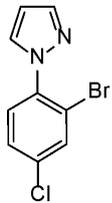


[0504]

[0505] 과량의 3,3,3-트리플루오로프로핀을 실온에서 30분 동안 아세트니트릴 (43.0 mL) 중 1-아지도-2-브로모-4-클로로벤젠 (4.0 g, 17.21 mmol) 및 산화구리 (I) (0.246 g, 1.721 mmol)의 교반 혼합물 내로 버블링하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% 에틸 아세이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 326, 328 (M+H).

[0506] 중간체 47

[0507] 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-1H-피라졸

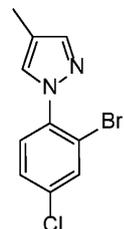


[0508]

[0509] DMF (30 mL) 중 2-브로모-4-클로로-1-플루오로벤젠 (6.00 g, 28.60 mmol)의 교반 혼합물에 실온에서 1H-피라졸 (2.15 g, 31.50 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.33 g, 71.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 수성 염화암모늄 (포화, 30 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (포화, 20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.54 - 7.38 (m, 2H), 6.55 - 6.45 (m, 1H).

[0510] 중간체 48

[0511] 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-4-메틸-1H-피라졸

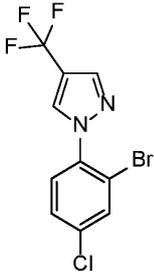


[0512]

[0513] 표제 화합물을 중간체 47의 합성에 기재된 절차에 의해 4-메틸-1H-피라졸로부터 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 2.17 (s, 3H).

[0514] 중간체 49

[0515] 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸

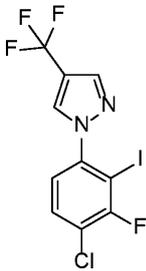


[0516]

[0517] 표제 화합물을 중간체 47의 합성에 기재된 절차에 의해 4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 325, 327 (M+H).

[0518] 중간체 50

[0519] 1-(4-클로로-3-플루오로-2-아이오도페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸

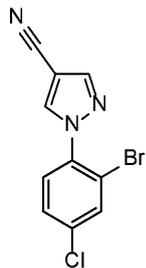


[0520]

[0521] 표제 화합물을 중간체 47의 합성에 기재된 절차에 의해 4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 및 1-클로로-2,4-디플루오로-3-아이오벤젠으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 391.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96-8.03 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45-7.57 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 1H).

[0522] 중간체 51

[0523] 1-(2-브로모-4-클로로페닐)-1H-피라졸-4-카르보니트릴

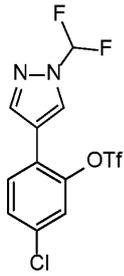


[0524]

[0525] 표제 화합물을 중간체 47의 합성에 기재된 절차에 의해 1H-피라졸-4-카르보니트릴로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 282, 284 (M+H).

[0526] 중간체 52

[0527] 5-클로로-2-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐 트리플루오로메탄술포네이트



[0528]

[0529] 단계 A: 5-클로로-2-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페놀: 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (282 mg, 1.157 mmol), 2-브로모-5-클로로페놀 (200 mg, 0.964 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (79 mg, 0.096 mmol)을 압력 방출 바이알 중에서 혼합하고, 탈기하고, 질소 (3x)로 재충전하였다. 디옥산 (6 mL) 및 삼염기성 인산칼륨 (3M 수성) (1 mL)을 후속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 245 (M+H).

[0530] 단계 B: 5-클로로-2-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐 트리플루오로메탄술포네이트: 0°C에서 디클로로메탄 (2 mL) 중 5-클로로-2-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페놀 (90 mg, 0.368 mmol) 및 휘니그 염기 (0.193 mL, 1.104 mmol)의 혼합물에 트리플루오로메탄술포닉 무수물 (DCM 중 1M) (0.552 mL, 0.552 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 377 (M+H).

[0531] 중간체 53

[0532] 메틸 (3-아미노-4-브로모-5-플루오로페닐)카르바메이트



[0533]

[0534] 단계 A: 2-플루오로-4,6-디니트로페놀: 0°C에서 DCM (100 mL) 중 2-플루오로페놀 (10 g, 89 mmol)의 교반 용액에 질산 (10.48 mL, 223 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 수성 NaOH (2 M)로 켄칭하여 pH 5로 조정하였다. 이것을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL x 5)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0535] 단계 B: 2-브로모-1-플루오로-3,5-디니트로벤젠: DMF (40 mL) 및 톨루엔 (300 mL) 중 2-플루오로-4,6-디니트로페놀 (16 g, 79 mmol)의 교반 용액에 PBr<sub>3</sub> (11.20 mL, 119 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 110°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (200 mL)로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 이것을 물 (100 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0536] 단계 C: 4-브로모-3-플루오로-5-니트로아닐린: AcOH (400 mL, 6987 mmol) 중 2-브로모-1-플루오로-3,5-디니트로벤젠 (18 g, 67.90 mmol)의 교반 용액에 철 (11.38 g, 204 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이것을 수성 NaOH (2 M)로 켄칭하여 pH 8로 조정하였다. 이것을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (500 mL x 3)로 추출하고, 염수 (500 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유: EtOAc = 100:1에서

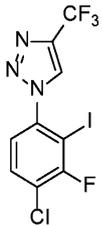
3:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.93 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 4.15 (brs, 2H).

[0537] 단계 D: 메틸 (4-브로모-3-플루오로-5-니트로페닐)카르바메이트: DCM (250 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-5-니트로아닐린 (12 g, 35.70 mmol) 및 DIEA (18.73 mL, 107 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 메틸 클로로포르메이트 (8.44 mL, 107 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (200 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 100:1에서 3:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.02 (brs, 1H), 3.82 (s, 3H).

[0538] 단계 E: 메틸 (3-아미노-4-브로모-5-플루오로페닐)카르바메이트: EtOH (90 mL) 및 물 (30 mL) 중 메틸 (4-브로모-3-플루오로-5-니트로페닐)카르바메이트 (9.50 g, 29.20 mmol)의 용액에 철 (3.26 g, 58.4 mmol), 염화암모늄 (6.24 g, 117 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 고체를 EtOH (20 mL x 2) 및 물 (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.74 (brs, 1H), 6.57 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.25 (brs, 2H), 3.76 (s, 3H).

[0539] 중간체 54

[0540] 1-(4-클로로-3-플루오로-2-아이오도페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸



[0541]

[0542] 단계 A: 1-아지도-4-클로로-3-플루오로-2-아이오도벤젠: EtOAc (6.9 mL) 중 4-클로로-3-플루오로-2-아이오도아닐린 (300 mg, 1.105 mmol)의 용액에 0℃에서 물 (6.9 mL) 중 HCl (37%wt, 2.3 mL, 27.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이 현탁액에 물 (0.5 mL) 중 아질산나트륨 (84 mg, 1.216 mmol)의 용액을 3분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하였다. 물 0.5 mL 중 아지드화나트륨 (79 mg, 1.216 mmol)의 용액을 상기 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 질소 하에 빙수조에서 교반하고, 실온으로 밤새 가온되도록 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0543] 단계 B: 1-(4-클로로-3-플루오로-2-아이오도페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸: 3,3,3-트리플루오로프로핀 (104 mg, 1.105 mmol)을 아세트니트릴 (2.8 mL) 중 1-아지도-4-클로로-3-플루오로-2-아이오도벤젠 (329 mg, 1.105 mmol) 및 산화구리 (I) (15.81 mg, 0.111 mmol)의 교반 혼합물 내로 10분 동안 버블링하였다. 이어서, 반응 용기를 마개를 막고 밀봉하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 10% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 391.6 (M+H).

[0544] 중간체 55

[0545] 메틸 (3-아미노-4-(2-(5-브로모피콜리노일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)페닐)카르바메이트



[0546]

[0547]

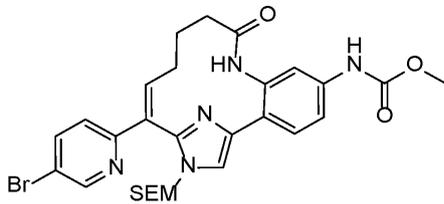
중간체 15 (40 g, 79 mmol), 중간체 19 (25.3 g, 87 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (4.55 g, 3.94 mmol), DMF (354 mL) 및 삼염기성 인산칼륨 (50.1 g, 236 mmol)의 혼합물을 60°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 (3x100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-60% EtOAc/헥산 구배로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 546, 548 [M+H].

[0548]

중간체 56

[0549]

메틸 (3-아미노-4-(2-(5-브로모피콜리노일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)페닐)카르바메이트



[0550]

[0551]

단계 A: (5-((2-(2-(5-브로모피콜리노일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)-5-((메톡시카르보닐)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜틸)트리페닐포스포늄 브로마이드: DCM (230 mL) 중 중간체 55 (36.5 g, 66.8 mmol), (4-카르복시부틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 (32.6 g, 73.5 mmol)의 혼합물에 DIEA (35.0 mL, 200 mmol) 및 HATU (30.5 g, 80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-6% MeOH/DCM 구배로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 890, 892 [M+H].

[0552]

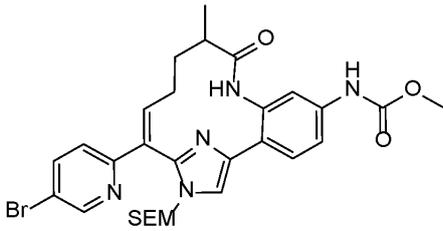
단계 B: 메틸 ((1Z,8Z)-9-(5-브로모피리딘-2-일)-4-옥소-11-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-11H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트: 0°C에서 탈기된 THF (3000 mL) 중 (5-((2-(2-(5-브로모피콜리노일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)-5-((메톡시카르보닐)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜틸)트리페닐포스포늄 브로마이드의 용액에 탄산세슘 (50 g, 153 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류 슬러리에 디에틸 에테르 100 mL 및 물 20 mL를 첨가하고, 1시간 동안 숙성하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르 (2x50 mL)로 행구어 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 612, 614 [M+H]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 5H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 0.95 - 0.83 (m, 2H), 0.77 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H).

[0553]

중간체 57

[0554]

메틸 ((1<sup>2</sup>Z,8Z)-9-(5-브로모피리딘-2-일)-5-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트



[0555]

[0556]

단계 A: (5-((2-(2-(5-브로모피리노일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)-5-((메톡시카르보닐)아미노)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소헵틸)트리페닐포스포늄 브로마이드: DCM (50 mL) 중 중간체 55 (5.00 g, 9.15 mmol), (4-카르복시헵틸) 트리페닐포스포늄 브로마이드 (4.18 g, 9.15 mmol) 및 DIEA (15.98 mL, 91 mmol)의 교반 혼합물에 30°C에서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포피난 2,4,6-트리옥시드 (11.64 g, 18.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이것을 물로 희석하고, EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (DCM: CH<sub>3</sub>OH = 50:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 904.2, 906.2 (M-Br).

[0557]

단계 B: 메틸 ((1<sup>2</sup><sub>Z</sub>,8z)-9-(5-브로모피리딘-2-일)-5-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트: 표제 화합물을 중간체 56 단계 B의 합성에 기재된 절차에 의해 제조하였다. 생성물을 실리카 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1에서 2:1, 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 626.2, 628.2 (M+H).

[0558]

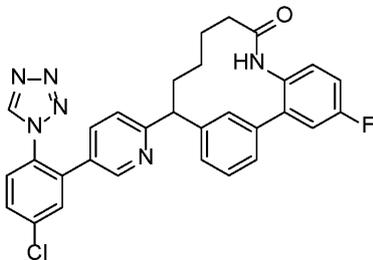
실시에

[0559]

실시에 1 (라세미체), 1-a 및 1-b

[0560]

9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)- 디벤제나시클로노나판-4-온



[0561]

[0562]

1A: 6-(1-(2'-아미노-5'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)부트-3-엔-1-일)피리딘-3-올: 6-(3-클로로벤질)피리딘-3-올 (5.00 g, 19.25 mmol), 메틸 (3-아미노-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)카르바메이트 (5.48 g, 23.10 mmol), Pd-Xphos 전촉매 (0.796 g, 0.963 mmol) 및 탈기된 디옥산 (77 mL)을 자기 교반 막대를 갖는 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 혼합물에 인산칼륨의 탈기된 수용액 (3 M, 19.3 mL, 57.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 오일 조에서 80°C에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 335 (M+H).

[0563]

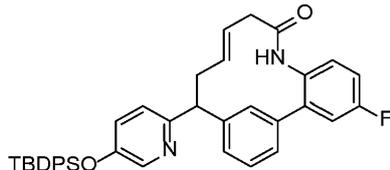
1B: 3'-(1-(5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피리딘-2-일)부트-3-엔-1-일)-5-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-아민: DCM (5 mL) 중 1A (550 mg, 1.645 mmol) 및 TEA (0.48 mL, 3.44 mmol)의 용액에, TBDPS-Cl (0.5 mL, 1.946 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이것을 직접 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 573 (M+H).

[0564]

1C: N-(3'-(1-(5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피리딘-2-일)부트-3-엔-1-일)-5-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)부

트-3-엔아미드: 디클로로메탄 (28.8 mL) 중 부트-3-엔산 (0.588 mL, 6.91 mmol), 1B (3.3 g, 5.76 mmol) 및 휘니그 염기 (10.06 mL, 57.6 mmol)의 교반 혼합물에, 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트릭소사트리포스포리난-2,4,6-트릭소이드 (에틸 아세테이트 중 50%, 7.33 g, 11.52 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 DCM (20 mL)으로 희석하고, 수성 중탄산나트륨 (포화, 15 mL)으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 = 30% v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 641 (M+H).

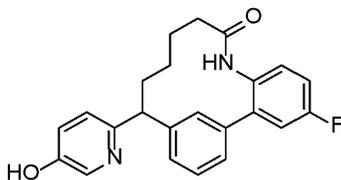
[0565] 1D: (E)-9-(5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-6-엔-4-온:



[0566]

[0567] 탈기된 톨루엔 (281 mL)을 500 mL 둥근 바닥 플라스크 중 1C (3.6 g, 5.62 mmol), Zhan 촉매-1B (0.824 g, 1.123 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 1수화물 (0.855 g, 4.49 mmol)의 혼합물에 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄 (400 mL)으로 희석하였다. 용액을 수성 중탄산나트륨 (포화, 100 mL)으로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 613 (M+H).

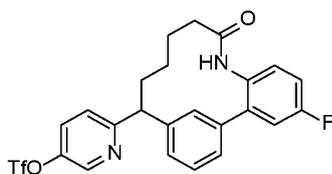
[0568] 1E: 2<sup>5</sup>-플루오로-9-(5-히드록시피리딘-2-일)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-온:



[0569]

[0570] 1D (600 mg, 0.979 mmol), Pd(OH)<sub>2</sub> (탄소 상 20 wt%, 68.7 mg, 0.098 mmol) 및 메탄올 (9.8 mL)의 혼합물을 수소 풍선 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 THF (9.4 mL) 중에 용해시키고, TBAF (THF 중 1 M, 1.9 mL, 1.9 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 이것을 염화암모늄 (10 mL)으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOH-EtOH (3:1)/헥산으로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 377 (M+H).

[0571] 1F: 6-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트:

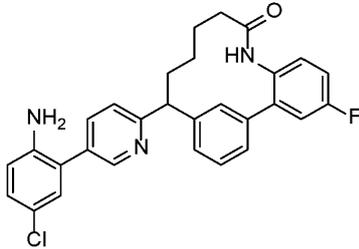


[0572]

[0573] DCM (9.3 mL) 중 1E (350 mg, 0.930 mmol) 및 휘니그 염기 (487 μL, 2.79 mmol)의 교반 혼합물에 Tf<sub>2</sub>O (DCM 중 1 M, 1.4 mL, 1.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄

(10 mL)으로 희석하고, 수성 중탄산나트륨 (포화, 10 mL)으로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산으로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 509 (M+H).

[0574] 1G: 9-(5-(2-아미노-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-온:



[0575]

[0576] 자기 교반 막대를 갖는 마이크로웨이브 바이알에 1F (100 mg, 0.197 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (32.1 mg, 0.039 mmol), 4-클로로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (59.8 mg, 0.236 mmol), CsF (90.0 mg, 0.590 mmol) 및 탈기된 디옥산 (2.4 mL)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 오일 조에서 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-EtOH (3:1)/헥산으로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 486 (M+H).

[0577] 실시예 1

[0578] 9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-온

[0579] 실시예 1-a: (S)-9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-온

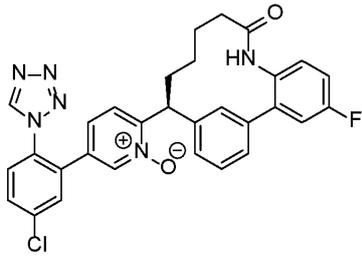
[0580] 실시예 1-b: (R)-9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-온

[0581] 아세트산 (1 mL) 중 1G (95 mg, 0.195 mmol), 아지드화나트륨 (38.1 mg, 0.586 mmol) 및 트리메틸 오르토포르메이트 (65 μl, 0.586 mmol)의 용액을 90°C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 이것을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 중탄산나트륨에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 EtOAc-EtOH (3:1)로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 539 (M+H).

[0582] 라세미체를 키랄 역상 SFC (OJ, 21x250 mm, 40% MeOH-MeCN (2:1)/CO<sub>2</sub>, 60 mL/분, 100 bar, 35°C)에 의해 분리하여 실시예 1-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 1-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. 절대 배위를 근접한 유사체의 생물학적 데이터 및 X선 구조를 기반으로 하여 부여하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 539 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.40 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.55-7.63 (m, 3 H); 7.46-7.50 (m, 2 H); 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1 H); 7.17-7.23 (m, 3 H); 7.07-7.12 (m, 3 H); 6.71 (s, 1 H); 4.15 (t, J = 7.7 Hz, 1 H); 2.25-2.29 (m, 2 H); 2.14 (t, J = 6.9 Hz, 2 H); 1.72-1.78 (m, 1 H); 1.44-1.47 (m, 2 H); 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

[0583] 실시예 2-a

[0584] (S) 5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0585]

[0586]

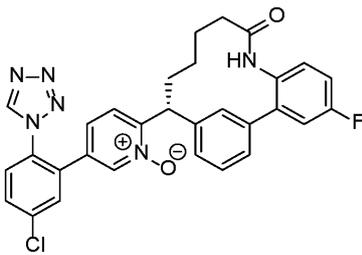
DCM (1 mL) 중 실시예 1-a (35 mg, 0.065 mmol)의 용액에 m-CPBA (22.4 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이것을 직접 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-EtOH (3:1)/헥산으로 용리함)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 555 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.68 (s, 1 H); 9.53 (s, 1 H); 8.20 (s, 1 H); 7.89 (s, 1 H); 7.83 (s, 2 H); 7.60 (s, 1 H); 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 7.32-7.37 (m, 2 H); 7.21-7.28 (m, 3 H); 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1 H); 4.56 (d, J = 12.8 Hz, 1 H); 2.27 (t, J = 9.6 Hz, 1 H); 1.82-2.04 (m, 4 H); 1.47 (m, 1 H); 1.20 (m, 1 H); 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

[0587]

실시예 2-b

[0588]

(R) 5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0589]

[0590]

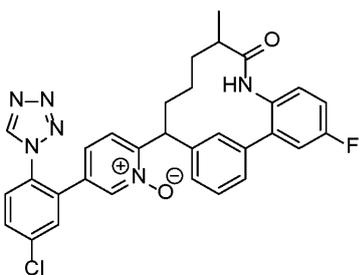
실시예 2-b를 실시예 2-a에 기재된 절차에 의해 실시예 1-b로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 555 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.68 (s, 1 H); 9.53 (s, 1 H); 8.20 (s, 1 H); 7.89 (s, 1 H); 7.83 (s, 2 H); 7.60 (s, 1 H); 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 7.32-7.37 (m, 2 H); 7.21-7.28 (m, 3 H); 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1 H); 4.56 (d, J = 12.8 Hz, 1 H); 2.27 (t, J = 9.6 Hz, 1 H); 1.82-2.04 (m, 4 H); 1.47 (m, 1 H); 1.20 (m, 1 H); 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

[0591]

실시예 3 (라세미체), 3-a, 3-b, 3-c 및 3-d

[0592]

5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0593]

[0594]

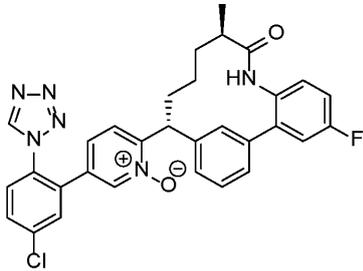
실시예 3을 실시예 1 및 2에 기재된 절차에 의해 1C의 합성에서 부트-3-엔산을 2-메틸부트-3-엔산으로 대체함으로써 제조하였다.

[0595]

4개의 부분입체이성질체를 키랄 역상 HPLC (IC-H, 4.6x250 mm, 50% MeOH/CO<sub>2</sub>, 2.4 mL/분, 100 bar, 40°C)에 의

해 분리하였다. 절대 배위를 X선 및 <sup>1</sup>H NMR 분광학적 데이터를 기반으로 하여 부여하였다.

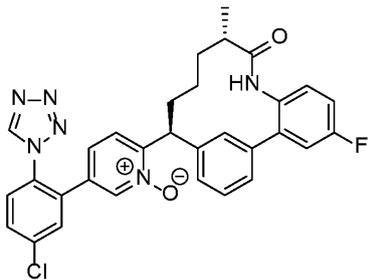
[0596] 실시예 3-a: 5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-((5R,9R)-2<sup>5</sup>-플루오로-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



[0597]

[0598] 실시예 3-a를 피크 1로서 단리시켰다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 569 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.67 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.94 (m, 1H); 1.70 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.25 (m, 3H); 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

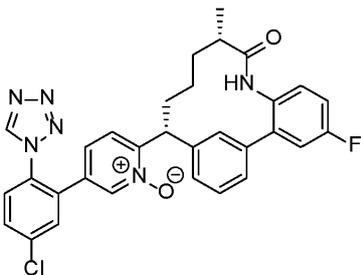
[0599] 실시예 3-b: 5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-((5S,9S)-2<sup>5</sup>-플루오로-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



[0600]

[0601] 실시예 3-b를 피크 2로서 단리시켰다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 569 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.67 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H); 1.70 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.25 (m, 3H); 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0602] 실시예 3-c: 5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-((5S,9R)-2<sup>5</sup>-플루오로-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:

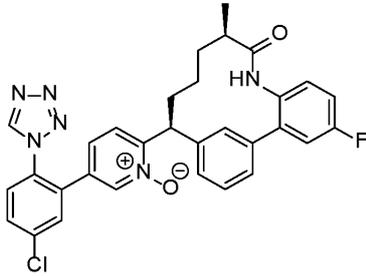


[0603]

[0604] 실시예 3-c를 피크 3으로서 단리시켰다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 569 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.65 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H),

7.21 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 1.85 (br s, 4H), 1.18-1.36 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0605] 실시예 3-d: 5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-((5R,9S)-2<sup>5</sup>-플루오로-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:

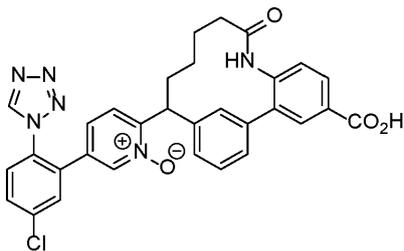


[0606]

[0607] 실시예 3-d를 피크 4로서 단리시켰다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 569 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.65 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.21 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 1.85 (br s, 4H), 1.18-1.36 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

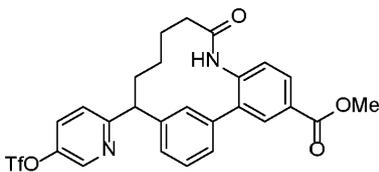
[0608] 실시예 4 (라세미체), 4-a 및 4-b

[0609] 2-(2<sup>5</sup>-카르복시-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드



[0610]

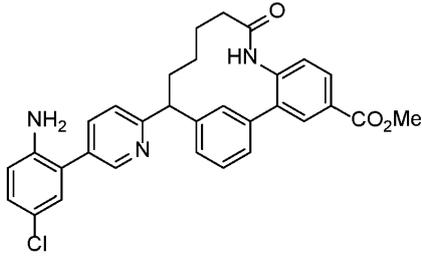
[0611] 4A: 메틸 4-옥소-9-(5-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)피리딘-2-일)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>5</sup>-카르복실레이트:



[0612]

[0613] 4A를 출발 물질로서 중간체 1 및 중간체 20을 사용하여 1F의 합성과 동일한 합성 경로에 의해 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 549 (M+H).

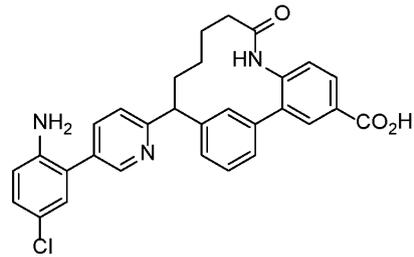
[0614] 4B: 메틸 9-(5-(2-아미노-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>5</sup>-카르복실레이트:



[0615]

[0616] 4B를 1G의 합성에 기재된 절차에 의해 4A로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 526 (M+H).

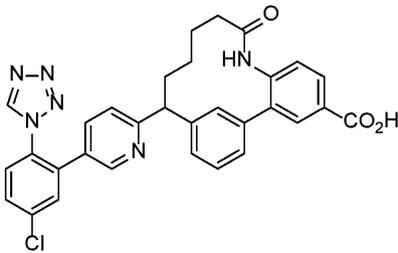
[0617] 4C: 9-(5-(2-아미노-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>5</sup>-카르복실산:



[0618]

[0619] MeOH (760 μl) 및 THF (760 μl) 중 4B (80 mg, 0.152 mmol)의 용액에 수산화나트륨의 수용액 (3 M, 152 μl, 0.456 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, HCl (1 M)을 사용하여 pH 5로 중화시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 추가로 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 512 (M+H).

[0620] 4D: 9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>5</sup>-카르복실산:



[0621]

[0622] 4D를 1H의 합성에 기재된 절차에 의해 4C로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 565 (M+H).

[0623] 실시예 4:

[0624] DCM (1 mL) 중 4D (73 mg, 0.129 mmol)의 용액에 m-CPBA (96 mg, 0.388 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체가 침전되었다. 이것을 여과하고, 고체를 DCM (5 mL)으로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 565 (M+H).

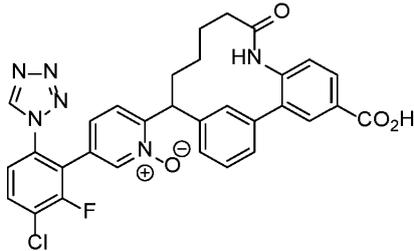
[0625] 실시예 4의 라세미 샘플을 키랄 분리 (웰크 30x250 mm, 60% MeOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>, 70 mL/분, 100 bar, 35°C)에 적용하였다. 두 거울상이성질체 모두의 분획을 개별적으로 수집하고, 감압 하에 농축시켰다. 보다 느린 용리로부터의 잔류물을 농축시키고, 한 방울의 5% 시트르산 용액 및 두 방울의 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>로 중화시킨 후, 이것을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-20% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 실시예 4-a를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 581 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.05 (br s, 1H), 9.73-9.75 (m, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (d,

1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 6.94 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 2.32 (t, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.80 (br s, 1H), 1.47 (br s, 1H), 1.23 (br s, 1H), 1.02 (m, 1H).

[0626] 보다 빠른 용리액으로부터의 잔류물을 50% DCM/메탄올 2 mL 중에 용해시키고, 두 방울의 1 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 및 한 방울의 5% 시트르산 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-20% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 실시예 4-b를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 581 (M+H).

[0627] 실시예 5 (라세미체), 5-a 및 5-b

[0628] 2-(2<sup>5</sup>-카르복시-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드



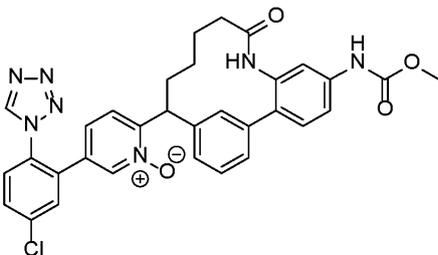
[0629]

[0630] 실시예 5를 실시예 4의 합성에 기재된 절차에 의해 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 599 (M+H).

[0631] 실시예 5의 라세미 샘플을 SFC (OD-H, 2 x 25 cm, 30% MeOH (NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 60 mL/분, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 5-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 5-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 599 (M+H).

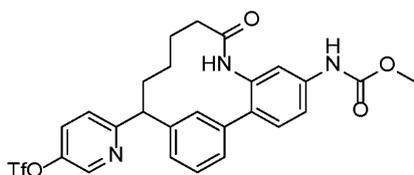
[0632] 실시예 6 (라세미체), 6-a 및 6-b

[0633] 5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0634]

[0635] 6A: 6-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트:



[0636]

[0637] 6A를 출발 물질로서 중간체 1 및 중간체 19를 사용하여 1F의 합성과 동일한 합성 경로에 의해 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 564 (M+H).

[0638] 실시예 6:

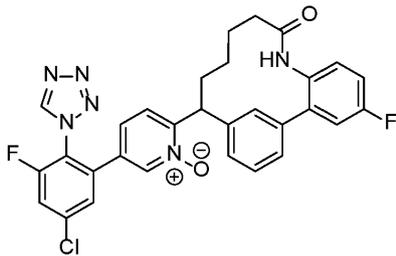
[0639] 실시예 6을 실시예 1 및 실시예 2의 합성에 기재된 합성 경로를 따라 6A로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 610

(M+H).

[0640] 실시예 6의 라세미 샘플을 SFC (IC, 30x250 mm, 80% 2:1 MeOH: MeCN/CO<sub>2</sub>, 70 mL/분, 100 bar, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 6-a (보다 느린 용리) 및 실시예 6-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 610 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.81 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.29(m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.02 (m, 1H).

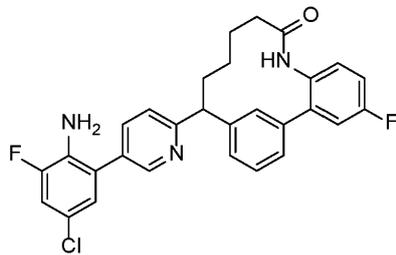
[0641] 실시예 7-a 및 7-b

[0642] 5-(5-클로로-3-플루오로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0643]

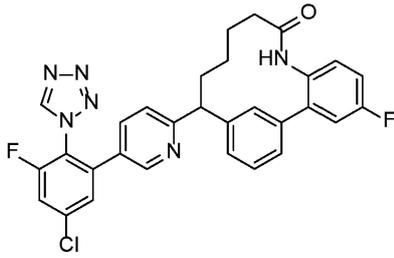
[0644] 7A: 9-(5-(2-아미노-5-클로로-3-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-온:



[0645]

[0646] 바이알에 1F (110 mg, 0.216 mmol), 아세트산칼륨 (42.5 mg, 0.433 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (71.4 mg, 0.281 mmol), 및 클로로(2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) (15.98 mg, 0.022 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 이것을 탈기하고, 질소로 3회 재충전하였다. 탈기된 디옥산 (2.4 mL)을 후속적으로 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 탈기된 디옥산 (1 mL) 중 2-브로모-4-클로로-6-플루오로아닐린 (72.8 mg, 0.324 mmol) 및 클로로(2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) (15.98 mg, 0.022 mmol)의 용액을 첨가하고, 이어서 수성 삼염기성 인산칼륨 (3 M, 0.22 mL, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각되도록 하고, 빠른 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-EtOH (3:1)/ 헥산 = 40% v/v로 용리함)에 의해 직접 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 504 (M+H).

[0647] 7B: 9-(5-(5-클로로-3-플루오로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-온:



[0648]

[0649] 아세트산 (1 mL) 중 7A (36 mg, 0.071 mmol) 및 트리메틸 오르토포르메이트 (7.58 mg, 0.071 mmol)의 교반 혼합물에, 아지드화나트륨 (4.64 mg, 0.071 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-EtOH (3:1)/ 헥산 = 30%에서 70% v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 557 (M+H).

[0650] 실시예 7:

[0651] m-CPBA (11.15 mg, 0.065 mmol)를 디클로로메탄 (1 mL) 중 7B (18 mg, 0.032 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-EtOH (3:1)/ 헥산 = 30에서 100% v/v로 용리함)에 의해 직접 정제하여 라세미 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 573 (M+H).

[0652] 실시예 7의 라세미 샘플을 SFC (IC, 21 x 250 mm, 50% MeOH: MeCN (2:1)/CO<sub>2</sub>, 60 mL/분, 100 bar, 35°C)에 의해 키랄 분리에 적용하여 실시예 7-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 7-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 573 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>): δ 9.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.68 (t, 1H), 2.38 (t, 1H), 2.11 (t, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.91 (d, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.23 (m, 1H).

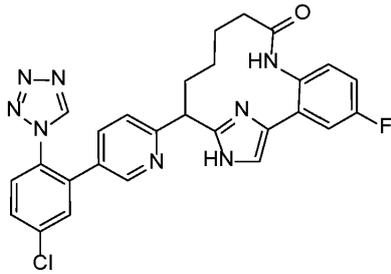
[0653] 상기 기재된 절차 및 적절한 출발 물질을 사용하여 하기 화합물을 합성하고 LC/MS에 의해 특정화하였다.

Ex	구조	명칭	MS (M+1)
8		5,5-(3-클로로-2-플루오로-6-(1 <i>h</i> -테트라졸-1-일)페닐)-2-(2 <sup>5</sup> -플루오로-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드	587
9		2-(2 <sup>5</sup> -카르복시-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드	565

[0654]

[0655] 실시예 10 (라세미체), 10a 및 10b

[0656] (Z)-9-(5-(5-클로로-2-(1*H*-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-4-온



[0657]

[0658]

10A: 5-((4-(4-메톡시벤질)옥시)-2-메틸피리딘: 0℃에서 DMF (150 mL) 중 6-메틸피리딘-3-올 (10 g, 92 mmol)의 교반 혼합물에, NaH (5.50 g, 137 mmol, 60%wt)를 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 0℃에서 질소 하에 30분 동안 교반하였다. PMB-Cl (14.86 mL, 110 mmol)을 반응물에 적가하고, 이것을 2시간에 걸쳐 교반하면서 실온으로 가온되도록 하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄 (200 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 4:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 230 (M+H).

[0659]

10B: 에틸 2-(5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)아세테이트: -78℃에서 무수 THF (140 mL) 중 10A (7 g, 30.5 mmol)의 교반 혼합물에, LDA의 용액 (30.5 mL, 61.1 mmol, THF 중 2M)을 첨가하였다. 이것을 45분 동안 교반하고, 디에틸 카르보네이트 (5.52 mL, 45.8 mmol)를 반응 혼합물에 적가하였다. 이것을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄 (20 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1에서 3:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.36 - 8.22 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.09 - 4.96 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0660]

10C: 에틸 2-(5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)펜트-4-에노에이트: -78℃에서 THF (100 mL) 중 10B (6 g, 19.91 mmol)의 교반 혼합물에 LDA의 용액 (11.45 mL, 22.90 mmol, THF 중 2 M)을 첨가하였다. 이것을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 알릴 브로마이드 (1.9 mL, 21.90 mmol)를 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물을 20℃로 가온되도록 하고, 추가로 1시간 동안 교반한 후, 이것을 수성 포화 염화암모늄 (60 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, EtOAc (3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (포화, 60 mL)로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 342.1 (M+H).

[0661]

10D: 2-(5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)펜트-4-엔산: MeOH (25 mL) / THF (25 mL) / 물 (25 mL)의 공용매 중 10C (8.6 g, 25.2 mmol), 수산화리튬 일수화물 (5.29 g, 126 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl (수성 1 M)을 사용하여 pH 5로 산성화시키고, 이것을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (포화, 60 mL)로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 314 (M+H).

[0662]

10E: 2-(2-브로모-5-플루오로페닐)-2-옥소에틸 2-(5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)펜트-4-에노에이트: 아세트니트릴 (20 mL) 중 10D (2.0 g, 6.38 mmol), 2-브로모-1-(2-브로모-5-플루오로페닐)에탄-1-온 (2.267 g, 7.66 mmol), 및 DIEA (2.2 mL, 12.5 mmol)의 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1에서 3:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 528, 530 (M+H);

[0663]

10F: 2-(1-(4-(2-브로모-5-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)부트-3-엔-1-일)-5-((4-메톡시벤즈-일)옥시)피리딘: 밀봉된 마이크로웨이브 바이알 중 10E (2.2 g, 4.16 mmol), 아세트산암모늄 (2.74 mL, 41.6 mmol) 및 톨루엔 (25 mL) / HOAc (5 mL)의 공용매의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 140℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL) 및 염수 (포화, 50 mL)로 세척하고,

감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 20:1에서 5:1로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 508, 510 (M+H).

[0664] 10G:

2-(1-(4-(2-브로모-5-플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)부트-3-엔-1-일)-5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘: 0°C에서 DMF (15 mL) 중 10F (1.7 g, 3.34 mmol)의 현탁액에 DMF (3 mL) 중 DIEA (0.7 mL, 4.0 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. DMF (3 mL) 중 SEM-Cl (0.65 mL, 3.68 mmol)의 용액을 반응 용액에 첨가하였다. 이것을 0°C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 30:1에서 5:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 638, 640 (M+H).

[0665] 10H: 4-플루오로-2-(2-(1-(5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)부트-3-엔-1-일)-1-((2-(트리메틸 실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)아닐린: 10G (1.7 g, 2.66 mmol), DMSO (17 mL), 탄산칼륨 (1.104 g, 7.99 mmol), 아이오딘화구리 (I) (0.051 g, 0.266 mmol) 및 L-프롤린 (0.092 g, 0.799 mmol)을 건조 밀봉 튜브에 첨가하였다. 질소의 스트림을 혼합물을 통해 2분 동안 버블링한 다음, 수산화암모늄 (0.414 g, 2.95 mmol)을 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고, 오일 조에서 90°C에서 20시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 반응물을 물 (20 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1에서 3:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 575 (M+H).

[0666] 10I: N-(4-플루오로-2-(2-(1-(5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)부트-3-엔-1-일)-1-((2-(트리 메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)페닐)부트-3-엔아미드: DMF (10 mL) 중 10H (600 mg, 1.044 mmol), 부트-3-엔산 (108 mg, 1.253 mmol)의 용액에, DIEA (0.547 mL, 3.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리안-2,4,6-트리옥시드 (1329 mg, 2.088 mmol) (에틸 아세테이트 중 50% wt)를 적가하였다. 반응물을 5분 동안 교반하고, 이것을 1.5시간 동안 30°C로 가온되도록 하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 수성 중탄산나트륨의 용액 (포화, 20 mL)을 첨가하였다. 이것을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (포화, 20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0~30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 643 (M+H).

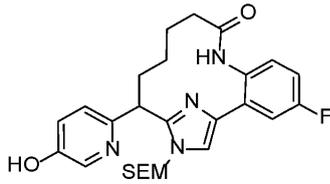
[0667] 10J: (1<sup>Z</sup>,6E)-2<sup>5</sup>-플루오로-9-(5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-6-엔-4-온:



[0668]

[0669] DCE (45 mL) 중 10I (825 mg, 1.283 mmol)의 용액에 (3개의 관으로 나뉘어짐), 그룹스 II ((1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로 (페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀)루테늄) (3 x 109 mg, 0.385 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 30분 동안 교반하였다. 합한 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1에서 2:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 615 (M+H).

[0670] 10K: (Z)-2<sup>5</sup>-플루오로-9-(5-히드록시피리딘-2-일)-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-4-온:



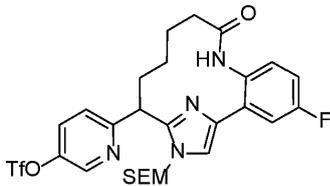
[0671]

[0672]

10J (500 mg, 0.813 mmol), 10% Pd/C (173 mg, 0.163 mmol) 및 MeOH (20 mL)의 혼합물을 H<sub>2</sub> (1 atm) 하에 30°C에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 497 (M+H)

[0673]

10L: (Z)-6-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트:



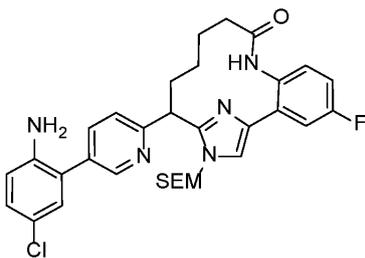
[0674]

[0675]

0°C에서 DCM (8 mL) 중 10K (500 mg, 1.007 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.421 mL, 3.02 mmol)의 용액에, 트리플산 무수물 (1.510 mL, 1.510 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 5:1에서 1:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 12.02 (m, 1H), 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 5.4, 8.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.8, 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.9, 9.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (dt, J = 2.8, 8.5 Hz, 1H), 5.10 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 4.44 (dd, J = 3.6, 11.7 Hz, 1H), 3.32 (dt, J = 6.7, 10.0 Hz, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.62 (m, 2H), 1.36 - 1.19 (m, 1H), 0.83 - 0.61 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

[0676]

10M: (Z)-9-(5-(2-아미노-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-4-온:



[0677]

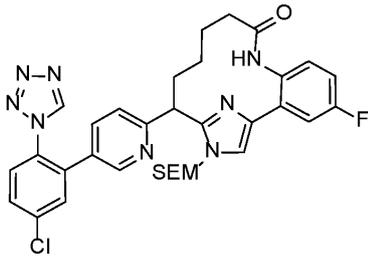
[0678]

밀봉된 튜브 중 DMF (10 mL) 중 10L (400 mg, 0.636 mmol)의 용액에, 4-클로로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (323 mg, 1.272 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (405 mg, 1.909 mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (46.6 mg, 0.064 mmol)를 첨가하였다. 튜브를 마개를 막고, 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 질소 하에 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O (30 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 5:1에서 1:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 606 (M+H).

[0679]

10N: (Z)-9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메

틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-4-온:



[0680]

[0681]

HOAc (10 mL) 중 10M (390 mg, 0.643 mmol)의 용액에, 트리메틸 오르토포르메이트 (1365 mg, 12.87 mmol) 및 아지드화나트륨 (836 mg, 12.87 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 13시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaNO<sub>2</sub> (30 mL)로 켄칭하고, 포화 수성 중탄산나트륨을 사용하여 pH 7로 조정하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 3:1에서 1:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 659 (M+H).

[0682]

실시예 10:

[0683]

25°C에서 DCM (8 mL) 및 TFA (4 mL, 51.9 mmol) 중 10N (250 mg, 0.265 mmol)의 용액에, (R)-2-아미노-3-메르 캅토프로판산 (161 mg, 1.327 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이것을 감압 하에 농축 시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 라세미 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 529 (M+H).

[0684]

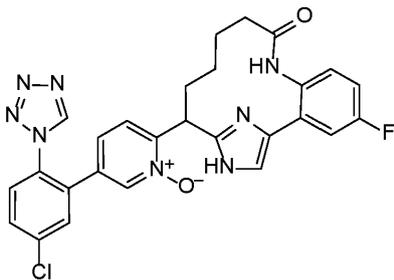
라세미 실시예 10의 샘플을 SFC (AS, 250mm x 30mm, 5um, 40% MeOH / CO<sub>2</sub>, 60 mL/분)에 의해 키랄 분리에 적용 하여 실시예 10-a (보다 느린 용리) 및 실시예 10-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 529 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 9.28 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.50-7.30 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.30-1.90 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.05 (m, 1H).

[0685]

실시예 11 (라세미체), 11a 및 11b

[0686]

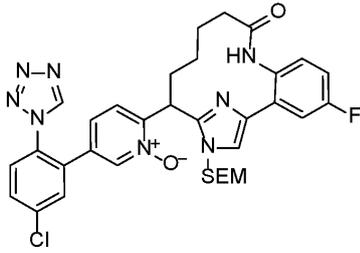
(Z)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0687]

[0688]

11A: (Z)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



[0689]

[0690]

퍼아세트산 (아세트산 중 10%, 20 mL, 0.531 mmol) 중 10N (350 mg, 0.531 mmol)의 혼합물을 25℃에서 13시간 동안 교반하였다. 반응물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (포화, 40 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 675 (M+H)

[0691]

실시예 11:

[0692]

DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol) 중 11A (25 mg, 0.037 mmol) 및 (R)-2-아미노-3-메르캅토프로판산 (22.43 mg, 0.185 mmol)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 라세미 생성물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 545 (M+H).

[0693]

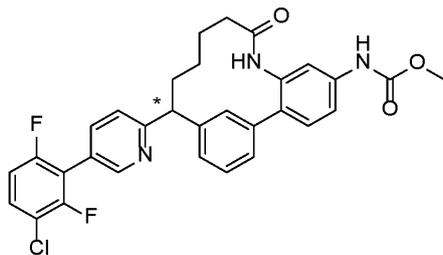
실시예 11의 샘플을 SFC (OJ, 4.6 x 50 mm, 3 um. 메탄올 (0.05% 디에틸아민)/CO<sub>2</sub>, 4 mL/분, 40℃)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 11-a (보다 느린 용리) 및 실시예 11-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 545 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 2.55 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.38 - 2.10 (m, 3H), 1.85 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 1.09 (m, 1H).

[0694]

실시예 12

[0695]

메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트



[0696]

[0697]

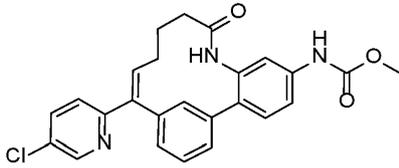
12A: 메틸 (2-아미노-3'-(5-클로로피콜리노일)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트: 자기 교반 막대를 갖는 둥근 바닥 플라스크에, 중간체 19 (2.483 g, 8.50 mmol), 중간체 2 (2.1 g, 7.08 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.578 g, 0.708 mmol)을 채웠다. 이것을 탈기하고, 질소로 3회 재충전하였다. 탈기된 THF (28.3 mL) 및 수성 삼염기성 인산칼륨 (3 M, 7.08 mL)을 후속적으로 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 이것을 에틸 아세테이트 (60 mL)로 희석하고, 물 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 이것을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 = 25%에서 80%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 382 (M+H).

[0698]

12B: (5-((3'-(5-클로로피콜리노일)-4-((메톡시카르보닐)아미노)-[1,1'-비페닐]-2-일)아미노)-5-옥소헨틸)트리페닐포스포늄 브로마이드: DMF (58.9 mL) 중 (4-카르복시부틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 (6.94 g, 15.66 mmol), 12A (4.6 g, 12.05 mmol) 및 휘니그 염기 (6.31 mL, 36.1 mmol)의 교반 용액에 HATU (5.96 g, 15.66

mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 6%로 용리함)을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 726 (M).

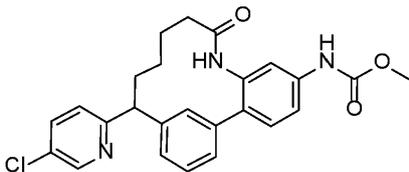
[0699] 12C: 메틸 (E)-(9-(5-클로로피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트



[0700]

[0701] LiHMDS의 용액 (THF 중 1 M, 68.1 mL, 68.1 mmol)을 무수 THF (681 mL) 중 12B (11 g, 13.63 mmol)의 교반 혼합물에 0°C에서 1시간의 기간에 걸쳐 시린지 펌프에 의해 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이것을 수성 염화암모늄 (포화, 100 mL) 및 물 (100 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (20 mL) 및 메탄올 (5 mL)의 혼합물 중에서 슬러리화하고, 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5%로 용리함)에 의해 정제하여 또 다른 배치의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 448 (M+H).

[0702] 12D: 메틸 (9-(5-클로로피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2-일)카르바메이트:



[0703]

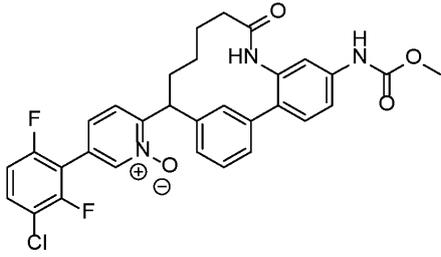
[0704] 12C (3.0 g, 6.70 mmol), 균질한 Rh 촉매 (0.2 g) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올 (80 mL)의 혼합물을 오토클레이브에서 수소 (200 psi) 하에 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 7%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 450 (M+H).

[0705] 실시예 12:

[0706] 자기 교반 막대를 갖는 바이알에, 비스(피나콜레이토)디보론 (183 mg, 0.720 mmol), 12D (270 mg, 0.600 mmol), 아세트산칼륨 (177 mg, 1.800 mmol) 및 2 세대 Xphos 전촉매 (47.2 mg, 0.060 mmol)를 첨가하였다. 이것을 탈기하고, 질소로 3회 재충전하였다. 바이알에 탈기된 디옥산 (6 mL)을 첨가하고, 혼합물을 85°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물에 디옥산 (6 mL) 중 1-브로모-3-클로로-2,6-디플루오로벤젠 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (49.1 mg, 0.060 mmol)의 용액에 이어서 수성 삼염기성 인산칼륨 (3 M, 0.600 mL, 1.80 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 재충전하고, 이것을 85°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-EtOH (3:1)/ 헥산 = 45%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 562 (M+H).

[0707] 실시예 13 (라세미체), 13-a 및 13-b

[0708] 5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0709]

[0710]

디클로로메탄 (4 mL) 중 실시예 12 (198 mg, 0.352 mmol)의 교반 혼합물에, m-CPBA (237 mg, 1.057 mmol)를 첨가하였다. 이것을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-EtOH (3:1)/ 헥산 = 55%로 용리함)에 의해 정제하여 라세미 생성물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 578 (M+H).

[0711]

라세미 실시예 13의 샘플을 SFC (IC, 21 x 250 mm, 70% 메탄올-MeCN (2:1)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 70 mL/분, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 13-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 13-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 597 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>): δ 8.50 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.42 (t, 1H), 2.07-2.15 (m, 3H), 1.98 (d, 1H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.40-1.45 (m, 1H), 1.28-1.30 (m, 1H).

[0712]

실시예 12에 기재된 절차 및 적절한 출발 물질을 사용하여 하기 화합물을 합성하고 LC/MS에 의해 특징화하였다.

Ex	구조	명칭	MS (M+H)
14		메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2 <sup>4</sup> -일)카르바메이트	609
15		메틸 (9-(5-(5-클로로-2-시아노페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2 <sup>4</sup> -일)카르바메이트	550
16		메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2 <sup>4</sup> -일)카르바메이트	593
17		메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2 <sup>4</sup> -일)카르바메이트	591
18		메틸 (9-(5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2 <sup>4</sup> -일)카르바메이트	575

[0713]

<p>19</p>		<p>메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(옥사졸-5-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	<p>592</p>
<p>20</p>		<p>메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(4-(디플루오로메틸)-1<i>h</i>-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	<p>642</p>
<p>21</p>		<p>메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(4-클로로-1<i>h</i>-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	<p>626</p>
<p>22</p>		<p>메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(4-시클로프로필-1<i>h</i>-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	<p>632</p>
<p>23</p>		<p>메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1<i>h</i>-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	<p>660</p>
<p>24</p>		<p>메틸 (9-(5-(3-클로로-2-플루오로-6-(4-(트리플루오로메틸)-1<i>h</i>-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	<p>678</p>

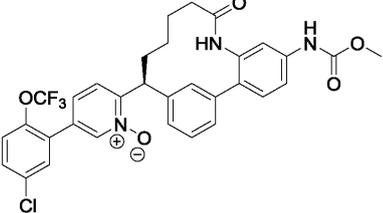
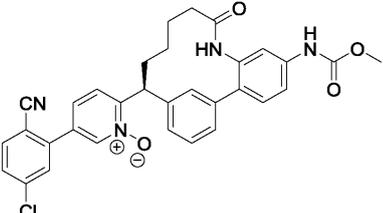
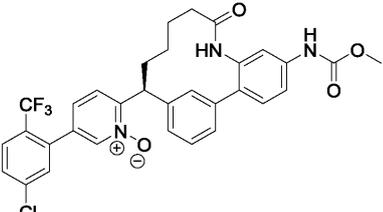
[0714]

		일)카르바메이트	
25		메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1 <i>h</i> -피라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤젠나시클로노나판-24-일)카르바메이트	659
26		메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(4-시아노-1 <i>h</i> -피라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤젠나시클로노나판-24-일)카르바메이트	616
27		메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(1-(디플루오로메틸)-1 <i>h</i> -피라졸-4-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤젠나시클로노나판-24-일)카르바메이트	641
28		메틸 (9-(5-(3-클로로-2-플루오로-6-(1 <i>h</i> -테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤젠나시클로노나판-24-일)카르바메이트	611
29		메틸 (9-(5-(5-플루오로-2-(1 <i>h</i> -테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤젠나시클로노나판-24-일)카르바메이트	577

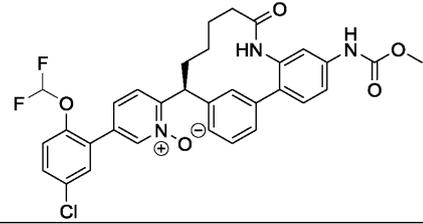
[0715]

[0716]

실시에 13에 기재된 절차 및 적절한 출발 물질을 사용하여 하기 화합물을 합성하고 LC/MS에 의해 특징화하였다.

Ex	구조 및 명칭	키랄 분리 SFC 조건	V
30	<p>(S)-5-(5-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC, 30 x 200 mm, 55% IPA (0.2% 디에틸아민) / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 70 mL/분, 35°C 보다 빠른 용리</p>	626.3
31	<p>(S)-5-(5-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OJ, 21 x 250 mm, 18% MeOH (0.2% 디에틸아민) / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 55 mL/분, 35°C 보다 느린 용리</p>	567.1
32	<p>(S)-5-(5-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC, 30 x 200 mm, 55% MeOH (0.2% 디에틸아민) / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 70 mL/분, 35°C 보다 빠른 용리</p>	610.3
33	<p>(S)-5-(5-(5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p>	<p>IC, 20 x 200 mm, 55% MeOH / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 65 mL/분, 35°C 보다 빠른 용리</p>	608.2

[0717]

			
34	(S)-5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-(2'-(메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤젠나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드	AS-H, 20 x 250 mm, 20% 에탄올 (DEA) / CO <sub>2</sub> , 100 bar, 70 mL/분, 35°C 보다 느린 용리	592.2
35	(S)-5-(5-클로로-2-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2'-(메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤젠나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드	OD, 21 x 200 mm, 40% MeOH / CO <sub>2</sub> , 100 bar, 55 mL/분, 35°C 보다 느린 용리	609.3

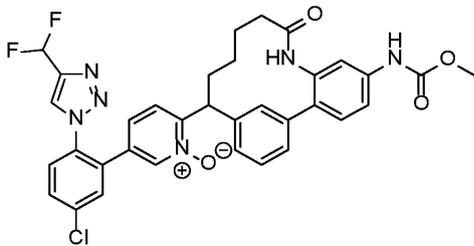
[0718]

[0719]

실시예 36 (라세미체), 36-a, 36-b

[0720]

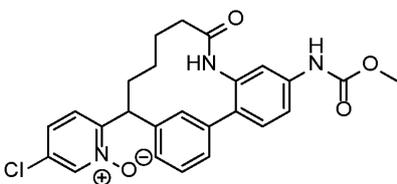
5-(5-클로로-2-(4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-(2'-(메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤젠나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0721]

[0722]

36: 5-클로로-2-(2'-(메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤젠나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



[0723]

[0724]

m-CPBA (345 mg, 2.000 mmol)를 디클로로메탄 (6.668 mL) 중 12D (300 mg, 0.667 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 7%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 466 (M+H).

[0725]

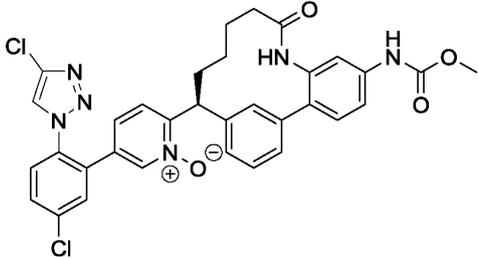
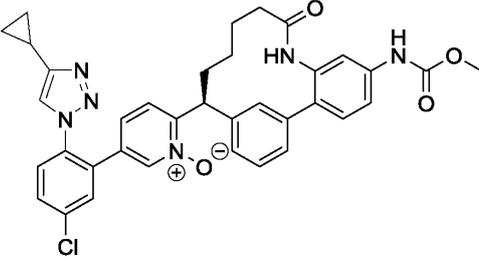
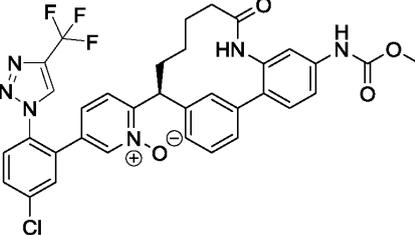
36B: 5-(5-클로로-2-(4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-(2'-(메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤젠나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드: 비스(피나콜레이트)디보론 (65.4 mg,

0.258 mmol), 36A (100 mg, 0.215 mmol), 아세트산칼륨 (63.2 mg, 0.644 mmol) 및 2 세대 XPHOS 전촉매 (16.89 mg, 0.021 mmol) 및 디옥산 (1.1 mL)을 압력 방출 바이알에서 혼합하고, 탈기하고, 질소 (3x)로 재충전하였다. 혼합물을 80°C에서 30분 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시켰다. 1-(4-클로로-2-아이오도페닐)-4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸 (99 mg, 0.279 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (17.57 mg, 0.021 mmol)을 반응 혼합물에 신속하게 첨가하고, 이어서 삼염기성 인산칼륨 (3 M 수성) (6.67 mL, 20.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, N<sub>2</sub> (3x)로 재충전하고, 1시간 동안 80°C에서 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 7%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 659 (M+H).

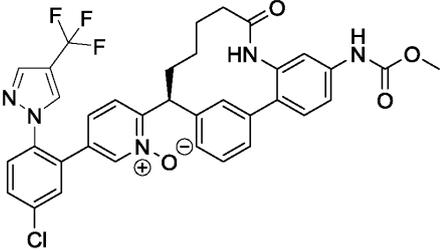
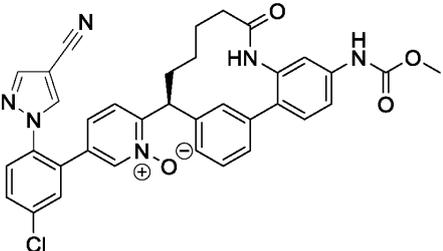
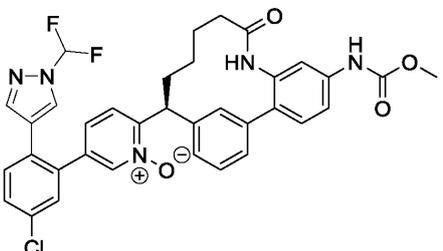
[0726] 라세미 실시예 36의 샘플을 SFC (OD, 21 x 200 mm, 45% MeOH / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 60 mL/분, 35°C)에 의한 키랄 분리기에 적용하여 실시예 36-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 36-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 659 (M+H).

[0727]

실시예 36에 기재된 절차 및 적절한 출발 물질을 사용하여 하기 화합물을 합성하고 LC/MS에 의해 특징화하였다.

Ex	구조 및 명칭	키랄 분리 SFC 조건	MS (M+H)
37	<p>(S)-5-(5-클로로-2-(4-클로로-1<i>H</i>-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OJ, 30 x 250 mm, 57% MeOH / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 55 mL/분, 35°C 보다 빠른 용리</p>	643.1
38	<p>(S)-5-(5-클로로-2-(4-시클로프로필-1<i>H</i>-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD, 21 x 200 mm, 45% MeOH / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 55 mL/분, 35°C 보다 느린 용리</p>	649.1
39	<p>(S)-5-(5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1<i>H</i>-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>(R,R) 웰크, 30 x 250 mm, 60% 2:1 MeOH: MeCN / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 70 mL/분, 35°C</p>	677.0

[0728]

<p>40</p>	<p>(S)-5-(5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC, 21 x 200 mm, 50% MeOH / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 55 mL/분, 35°C 보다 빠른 용리</p>	<p>676.1</p>
<p>41</p>	<p>(S)-5-(5-클로로-2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD, 30 x 250 mm, 55% MeOH/ CO<sub>2</sub>, 100 bar, 70 mL/분, 35°C 보다 느린 용리</p>	<p>633.2</p>
<p>42</p>	<p>(S)-5-(5-클로로-2-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>(R,R) 웰크, 30 x 250 mm, 60% 2:1 MeOH: MeCN / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 70 mL/분, 35°C 보다 빠른 용리</p>	<p>658.2</p>

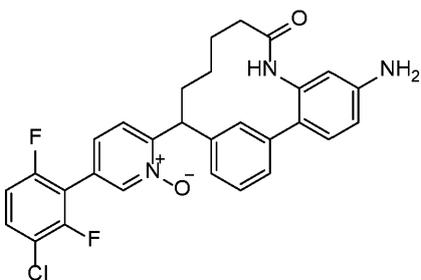
[0729]

[0730]

실시예 43 (라세미체), 43-a, 43-b

[0731]

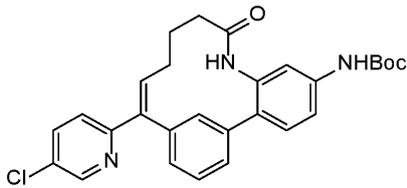
2-(2<sup>4</sup>-아미노-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드



[0732]

[0733]

43A: tert-부틸 (E)-(9-(5-클로로피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



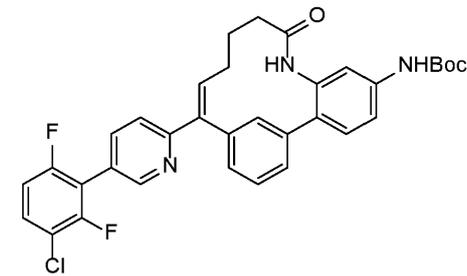
[0734]

[0735]

표제 화합물을 12C의 합성에 기재된 절차에 의해 중간체 2 및 중간체 21로부터 제조하였다. 이것을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 3:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 490 (M+H).

[0736]

43B: tert-부틸 (E)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



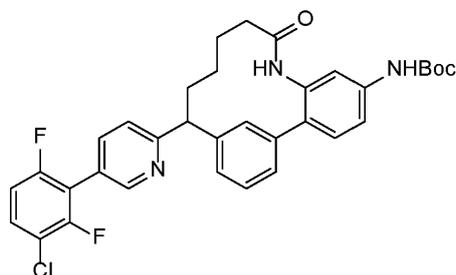
[0737]

[0738]

디옥산 (15 mL) 중 43A (266 mg, 0.543 mmol), 제2 세대 Xphos 전촉매 (42.7 mg, 0.054 mmol), 아세트산칼륨 (107 mg, 1.086 mmol) 및 비스(피나콜레이트)디보론 (207 mg, 0.814 mmol)의 혼합물을 질소 하에 30분 동안 100°C에서 교반하고, 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 디옥산 (1 mL) 중 제2 세대 Xphos 전촉매 (42.7 mg, 0.054 mmol), 2-브로모-4-클로로-1,3-디플루오로벤젠 (185 mg, 0.814 mmol)의 용액을 첨가하고, 이어서 수성 삼염기성 인산칼륨 (1 M, 1.086 mL, 1.086 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 염수 (2 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 3:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 602 (M+H).

[0739]

43C: tert-부틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



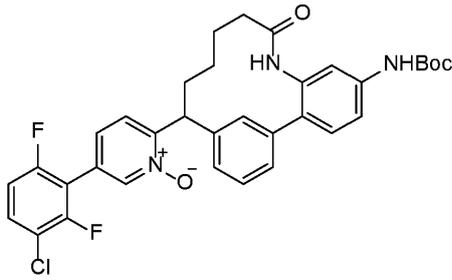
[0740]

[0741]

THF (2 mL) 중 43B (20 mg, 0.033 mmol) 및 라니-니켈 (7.80 mg, 0.133 mmol)의 혼합물을 H<sub>2</sub> (1 atm) 하에 25°C에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 604 (M+H).

[0742]

43D: 2-(2<sup>4</sup>-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드:



[0743]

[0744]

CHCl<sub>3</sub> (5 mL) 중 43C (100 mg, 0.166 mmol)의 혼합물에, m-CPBA (55.6 mg, 0.248 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 수성 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (포화, 5 mL)으로 켄칭하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 수성 탄산나트륨 (포화, 2 x 20 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 620 (M+H). 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0745]

실시예 43:

[0746]

25°C에서 DCM (5 mL) 중 43D (100 mg, 0.161 mmol)의 혼합물에 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 520 (M+H).

[0747]

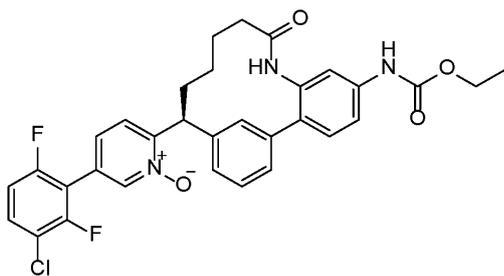
라세미 생성물의 샘플을 SFC (OJ, 250 x 30 mm I.D, 5 um; 에탄올 (0.05% 디에틸아민)/CO<sub>2</sub>, 구배, 60 mL/분, 40°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 43-a (보다 느린 이성질체) 및 실시예 43-b (보다 빠른 이성질체)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 520 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.49 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.69 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.23 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.05 - 2.19 (m, 3H), 1.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.43 - 1.62 (m, 2H), 1.30 (d, J = 9.5 Hz, 1H).

[0748]

실시예 44

[0749]

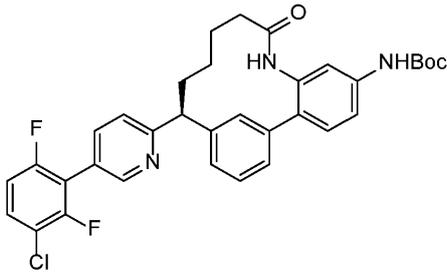
(S)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((에톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0750]

[0751]

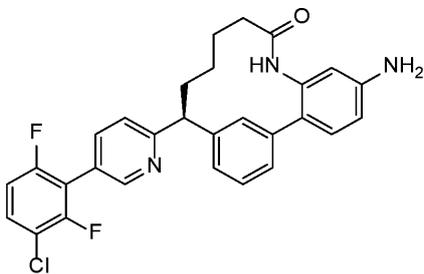
44A: tert-부틸 (S)-9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[0752]

[0753] 43C의 샘플을 SFC (칼럼: 키랄팩 AD 250 x 30 mm I.D, 10 um; 이동상: A: CO<sub>2</sub>, B: 에탄올 (0.05% DEA); 구배: 0.5분 동안 5% 유지, 이어서 3.5분에 B의 5% 내지 50% 및 50% 유지, 유량: 80 mL/분. 칼럼 온도: 40°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 목적 거울상이성질체 (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 604.1 (M+H).

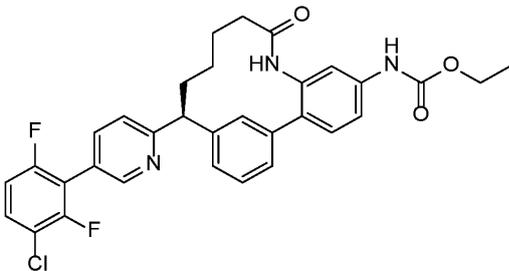
[0754] 44B: (S)-2<sup>4</sup>-아미노-9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-온



[0755]

[0756] DCM (0.5 mL) 중 44A (100 mg, 0.166 mmol)의 교반 용액에 25°C에서 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 504.1 (M+H).

[0757] 44C: 에틸 (S)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[0758]

[0759] DCM (3 mL) 중 44B (85 mg, 0.169 mmol) 및 DIEA (0.236 mL, 1.349 mmol)의 교반 용액에 25°C에서 에틸 클로로포르메이트 (27.5 mg, 0.253 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 수성 HCl (1 M, 20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 576.1 (M+H).

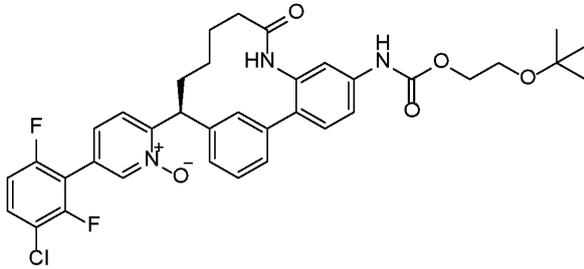
[0760] 실시예 44:

[0761] CHCl<sub>3</sub> (3 mL) 중 44C (85 mg, 0.125 mmol)의 교반 용액에 25°C에서 m-CPBA (42.2 mg, 0.188 mmol, 77% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.50 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 3H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.82 - 4.78 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 3H), 2.01

- 1.98 (m, 1H), 1.69 - 1.37 (m, 3H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[0762] 실시예 45

[0763] (S)-2-(2<sup>4</sup>-(((2-(TERT-부톡시)에톡시)카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드

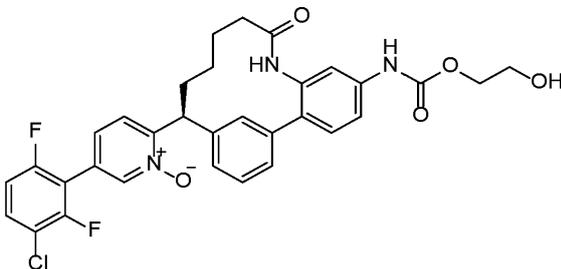


[0764]

[0765] 표제 화합물을 실시예 44의 합성에 기재된 절차에 의해 44B로부터 제조하였다. 이것을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.50 (s, 1H), 7.82 - 7.59 (m, 4H), 7.51 - 7.33 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.19 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.18 - 1.95 (m, 4H), 1.59 - 1.29 (m, 3H), 1.28 (s, 9H).

[0766] 실시예 46

[0767] (S)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-(((2-히드록시에톡시)카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드

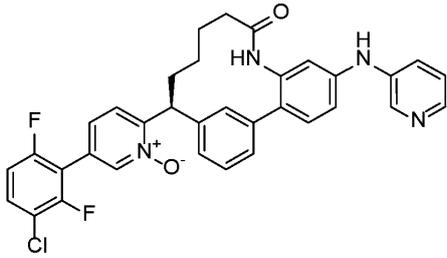


[0768]

[0769] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 중 실시예 45 (20 mg, 0.030 mmol)의 용액에 TFA (1 mL, 12.97 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 26°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.47 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.77 (m, 1H), 4.19 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.18 - 1.78 (m, 4H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.47 - 1.29 (m, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 1H).

[0770] 실시예 47

[0771] 5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(4-옥소-2<sup>4</sup>-(피리딘-3-일아미노)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0772]

[0773]

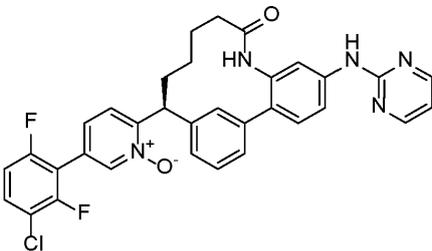
디옥산 (5 mL) 중 실시예 43 (50 mg, 0.096 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.761 mg, 1.923 μmol), Xantphos (2.226 mg, 3.85 μmol), 3-브로모피리딘 (22.79 mg, 0.144 mmol) 및 소듐 2-메틸프로판-2-올레이트 (9.24 mg, 0.096 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 질소 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄 (50 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하고 SFC (키랄팩 AS 250 x 30 mm, 이동상: A: CO<sub>2</sub>; B: 에탄올 (0.05% DEA); 구배: 0.5분 동안 5% 유지, 이어서 3.5분에서 B의 5% 내지 40% 및 40% 유지, 유량: 45 mL /분 칼럼 온도: 40°C)로 추가로 분리하여 표제 화합물 (보다 느린 용리)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.48 (s, 1H), 8.40 (s., 1H), 8.18 - 8.03 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.68 - 1.40 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 1H).

[0774]

실시예 48

[0775]

(S)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(4-옥소-2<sup>4</sup>-(피리미딘-2-일아미노)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0776]

[0777]

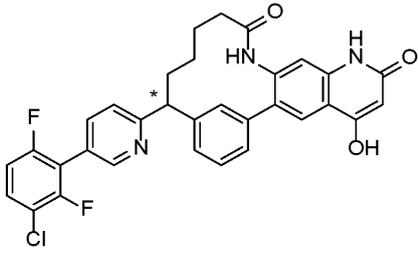
밀봉 튜브에 실시예 43-a (100 mg, 0.135 mmol), t-BuOH (1 mL), 2-클로로피리미딘 (77 mg, 0.673 mmol) 및 HCl/디옥산 (0.4 mL, 1.600 mmol, 4 M)을 채웠다. 혼합물을 85°C에서 질소 하에 16시간 동안 가열하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 5H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.81 - 4.77 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H).

[0778]

실시예 49

[0779]

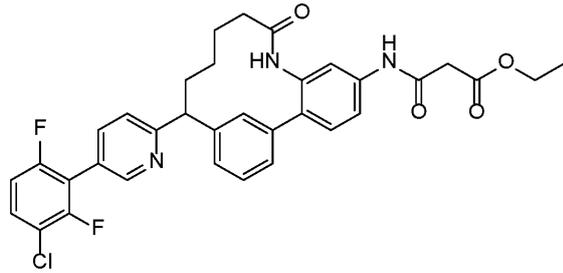
3-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>4</sup>-히드록시-1<sup>1</sup>,1<sup>2</sup>-디히드로-9-아자-1(6,7)-퀴놀리나-2(1,3)-벤제나시클로노나판-1<sup>2</sup>,8-디온



[0780]

[0781]

49A: 에틸 3-((9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)아미노)-3-옥소프로파노에이트:



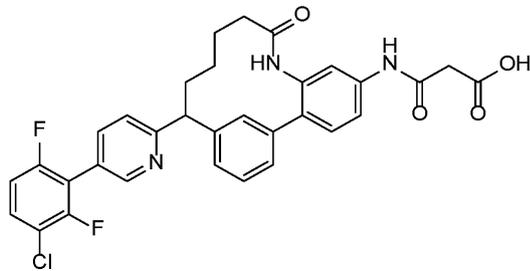
[0782]

[0783]

DCM (2 mL) 중 44B (40 mg, 0.079 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (41.0 mg, 0.317 mmol)의 교반 혼합물에 에틸 3-클로로-3-옥소프로파노에이트 (23.90 mg, 0.159 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이것을 DCM (50 mL)으로 희석하고, HCl (1M, 20 mL) 및 수성 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (석유 에테르: EtOAc = 1: 2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 618.2 (M+H).

[0784]

49B: 3-((9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-24-일)아미노)-3-옥소프로판산:



[0785]

[0786]

THF (2 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 49A (30 mg, 0.049 mmol)의 교반 혼합물에 수성 수산화리튬 (0.097 mL, 0.194 mmol, 2 M)을 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. HCl (1 M)을 첨가하여 pH = 3으로 조정하고, 혼합물을 EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 590.2 (M+H).

[0787]

실시예 49:

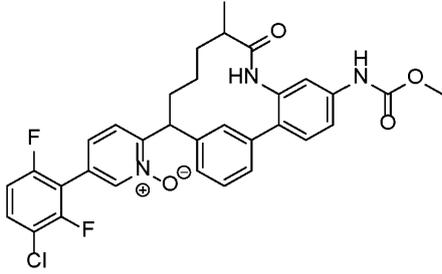
[0788]

이른 시약 (1 mL, 0.339 mmol) 중 49B (200 mg, 0.339 mmol)의 혼합물을 90°C에서 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (10 mL)에 부었다. 수성 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 572.2 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.41 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.39 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 1H), 1.54 - 1.49 (m, 1H), 1.31 - 1.08

(m, 2H).

[0789] 실시예 50 (라세미체), 50-a, 50-b, 50-c, 50-d

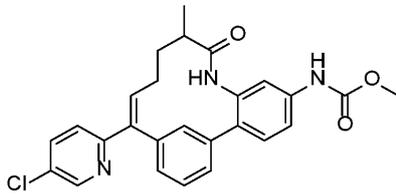
[0790] 5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0791]

[0792] 50A: (5-((3'-(5-클로로피콜리노일)-4-((메톡시카르보닐)아미노)-[1,1'-비페닐]-2-일)아미노)-4-메틸-5-옥소펜틸)트리페닐포스포늄 브로마이드: 실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 mL) 중 12A (6.9 g, 18.07 mmol), (4-카르복시펜틸) 트리페닐포스포늄 브로마이드 (10.74 g, 23.49 mmol) 및 휘니그 염기 (31.6 mL, 181 mmol)의 교반 혼합물에 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리안-2,4,6-트리옥시드 (EtOAc 중 50%) (23.00 g, 36.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이것을 농축시키고; 잔류물을 플래쉬 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 741 (M).

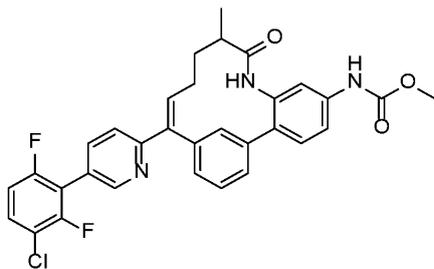
[0793] 50B: 메틸 (E)-(9-(5-클로로피리딘-2-일)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노- 나판-8-엔-24-일)카르바메이트:



[0794]

[0795] LiHMDS의 용액 (THF 중 1 M) (67.0 mL, 67.0 mmol)을 0°C에서 테트라히드로푸란 (609 mL) 중 50A (10.0 g, 12.2 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이것을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고, 수성 염화암모늄 (포화, 150 mL), 물 (150 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고; 잔류물을 디클로로메탄 (10 mL) - 메탄올 (5 mL)로 연화처리하였다. 침전물을 여과하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 462 (M+H).

[0796] 50C: 메틸 (E)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3), 2(1,2)-디벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:

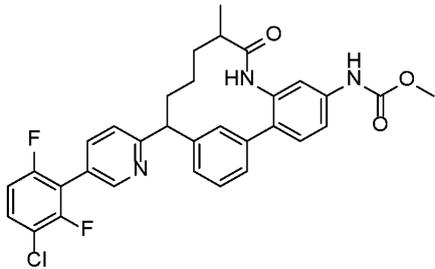


[0797]

[0798] 압력 방출 바이알 중 비스(피나콜레이토)디보론 (198 mg, 0.779 mmol), 50B (300 mg, 0.649 mmol), 아세트산칼륨 (191 mg, 1.948 mmol), 2 세대 XPHOS 전촉매 (51.1 mg, 0.065 mmol) 및 디옥산 (3.2 mL)의 혼합물을 탈기하

고, 질소 (3x)로 재충전하였다. 혼합물을 80℃에서 30분 동안 가열하였다. 이것을 실온으로 냉각시킨 다음, 1-브로모-3-클로로-2,6-디플루오로벤젠 (192 mg, 0.844 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)-페로센-팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 착물 (53.2 mg, 0.065 mmol) 및 수성 삼염기성 인산칼륨 (3 M, 0.649 mL, 1.948 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, 질소 (3x)로 재충전하였다. 이것을 80℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5에서 8% 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 574 (M+H).

[0799] 50D: 메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[0800]

[0801] 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 라니-니켈 (552 mg, 9.41 mmol) 및 50C (270 mg, 0.470 mmol)의 혼합물을 수소 (P = 40 Psi) 하에 파르 진탕기 상에서 15분 동안 진탕시켰다. 촉매를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하고 (주의 필요), 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 576 (M+H).

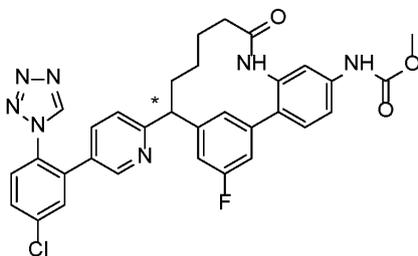
[0802] 실시예 50, 50-a, 50-b, 50-c, 50-d:

[0803] 디클로로메탄 (2.9 mL) 중 50D (165 mg, 0.286 mmol)를 m-CPBA (128 mg, 0.573 mmol)와 함께 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 592 (M+H).

[0804] 라세미 실시예 50의 샘플을 SFC (IC, 21 x 200 mm, 48% MeOH / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 58 mL/분, 35℃)에 의한 키랄 분리기에 적용하여 실시예 50-a (피크 1), 실시예 50-b (피크 2), 실시예 50-c (피크 3) 및 실시예 50-d (피크 4)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 592 (M+H).

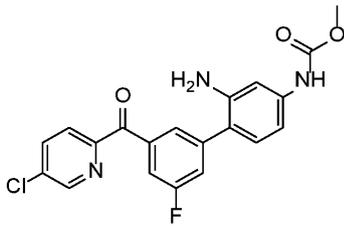
[0805] 실시예 51

[0806] 메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트



[0807]

[0808] 51A: 메틸 (2-아미노-3'-(5-클로로피콜리노일)-5'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트:

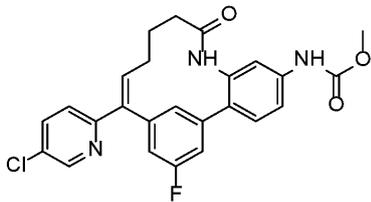


[0809]

[0810] 51A를 12A에 기재된 절차에 의해 중간체 19 및 중간체 4의 스즈키 커플링으로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 400 (M+H).

[0811] 51B: (5-((3'-(5-클로로피콜리노일)-5'-플루오로-4-((메톡시카르보닐)아미노)-[1,1'-비페닐]-2-일)아미노)-5-옥소펜틸)트리페닐포스포늄 브로마이드: DMF (50 mL) 중 51A (6.0 g, 15.01 mmol)의 용액에, (4-카르복시부틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 (7.98 g, 18.01 mmol), 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥사이드 (에틸 아세테이트 중 50%wt, 19.10 g, 30.0 mmol) 및 DIEA (7.86 mL, 45.0 mmol)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하고, 이것을 포화 수성 염화암모늄 (500 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (300 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL x 5)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 30:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 744 (M).

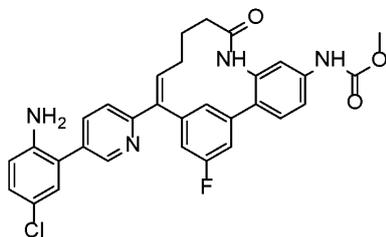
[0812] 51C: 메틸 (E)-(9-(5-(5-클로로피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[0813]

[0814] 51C를 12C의 합성에 기재된 절차에 의해 51B로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 466 (M+H).

[0815] 51D: 메틸 (E)-(9-(5-(2-아미노-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:

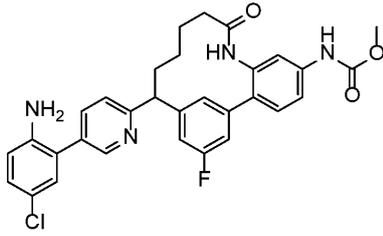


[0816]

[0817] 51C (230 mg, 0.494 mmol), 중간체 33 (250 mg, 0.987 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (205 mg, 1.481 mmol), 1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드 (32.2 mg, 0.049 mmol), THF (3 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물을 질소 하에 120°C에서 마이크로웨이브 반응기에서 40분 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 557 (M+H).

[0818] 51E: 메틸 (9-(5-(2-아미노-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클

로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[0819]

[0820]

THF (100 mL) 중 51D (200 mg, 0.359 mmol) 및 라니-니켈 (42.1 mg, 0.718 mmol)의 혼합물을 수소 풍선 하에 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 559 (M+H).

[0821]

실시예 51:

[0822]

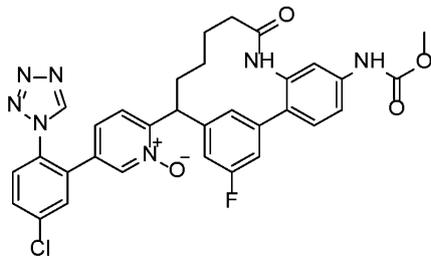
HOAc (5.0 mL) 중 51E (66 mg, 0.118 mmol)의 혼합물에, 트리메틸 오르토포르메이트 (251 mg, 2.361 mmol) 및 NaN<sub>3</sub> (46.1 mg, 0.708 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaNO<sub>2</sub> (7 mL)로 퀀칭하고, 중탄산나트륨 (포화)을 사용하여 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 612 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9.29 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.82 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.33 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.35 - 2.47 (m, 1H), 1.96 - 2.23 (m, 3H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.08 - 1.25 (m, 1H).

[0823]

실시예 52

[0824]

5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(1<sup>5</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0825]

[0826]

실시예 52를 실시예 13에 기재된 절차에 의해 실시예 51로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 628 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9.86 (m, 1H), 9.65 - 9.71 (m, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.51 (m, 4H), 7.03 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 1.67 - 2.06 (m, 4H), 1.32 - 1.56 (m, 1H), 1.11 - 1.30 (m, 1H), 0.97 (m, 1H).

[0827]

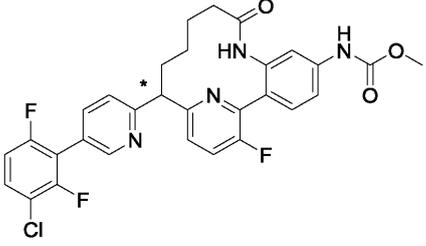
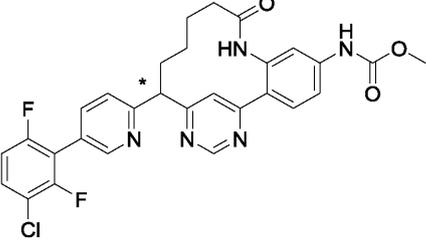
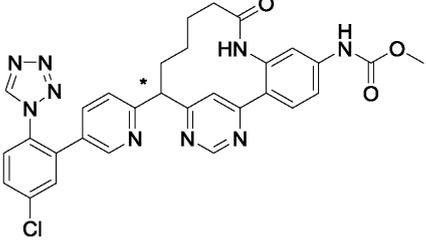
하기 화합물을 적절한 출발 물질을 사용하여 실시예 51에 기재된 절차에 의해 합성하였다. 이들을 LC/MS에 의해 특징화하였다.

Ex	구조	명칭	MS (M+H)
53		<p>메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	580
54		<p>메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>6</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	580
55		<p>메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>,1<sup>6</sup>-디플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	598
56		<p>9-(5-(5-클로로-2-(1<i>h</i>-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-4-온</p>	540
57		<p>메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(1<i>h</i>-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	613

[0828]

58		<p>메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	581
59		<p>9-(5-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>,2<sup>5</sup>-디플루오로-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-4-온</p>	576
60		<p>메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(4,2)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	581
61		<p>메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(4,2)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	613
62		<p>메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(4,2)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	563

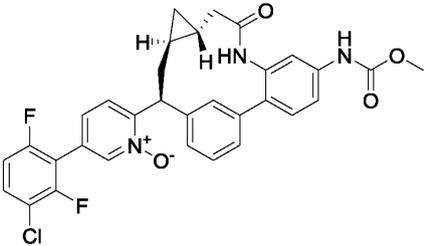
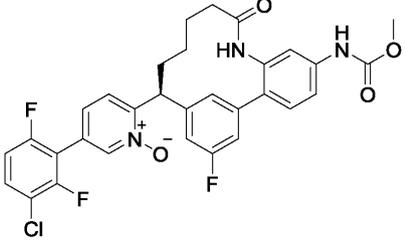
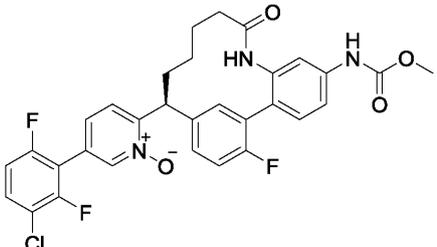
[0829]

63		<p>메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>3</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(2,6)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	581
64		<p>메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(4,6)-피리미디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	564
65		<p>메틸 (9-(5-(5-클로로-2-(1<i>h</i>-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(4,6)-피리미디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트</p>	596

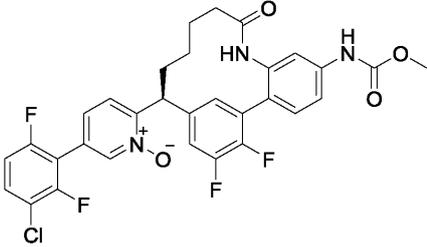
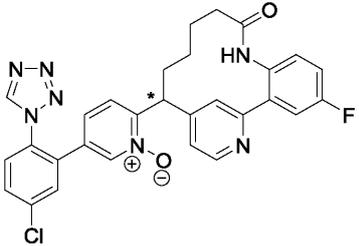
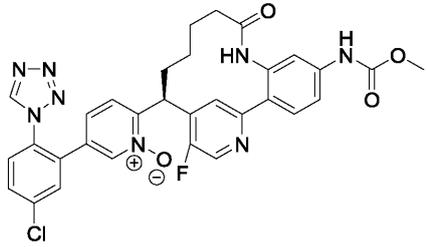
[0830]

[0831]

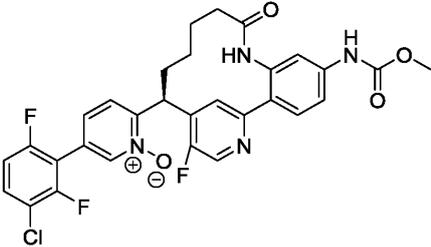
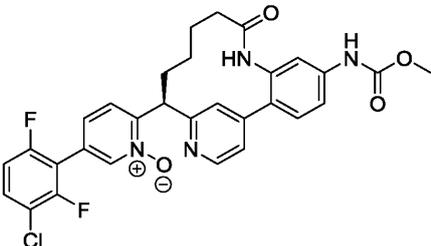
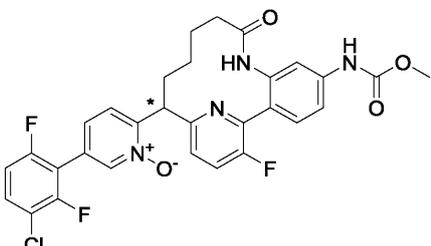
실시예 13에 기재된 절차 및 적절한 출발 물질을 사용하여 하기 화합물을 합성하고 LC/MS에 의해 특징화하였다.

Ex	구조 및 명칭	키랄 분리 SFC 조건	MS (M+H)
66	<p>5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-((5<sup>1</sup>R,5<sup>2</sup>R,3S)-1<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-7-옥소-8-아자-1(1,2),2(1,3)-디벤제나-5(1,2)-시클로프로파나시클로옥타판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC, 250 x 21mm, 55% MeOH / CO<sub>2</sub>, 55 ml/분 보다 느린 용리</p>	590.0
67	<p>(S)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(1<sup>5</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 x 30 mm; CO<sub>2</sub> 중 40% 이소- 프로판올 (0.05% 디에틸아민); 60 mL/분; 보다 느린 용리</p>	596.1
68	<p>(S)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(1<sup>6</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>컬럼 AD; 250 x 30 mm, EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분 보다 빠른 용리</p>	596.2

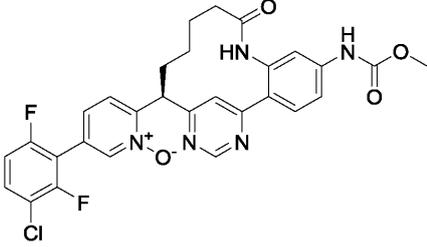
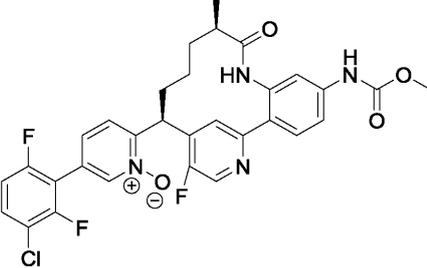
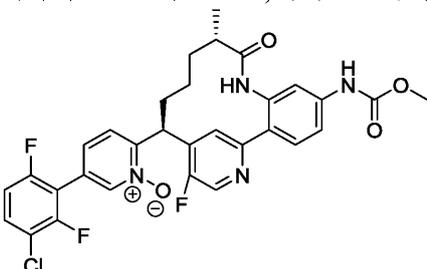
[0832]

<p>69</p>	<p>(S)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(1<sup>5</sup>,1<sup>6</sup>-디플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD; 250 x 30 mm, 50% IPA (NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>; 55 mL/분 보다 빠른 용리</p>	<p>614.0</p>
<p>70</p>	<p>5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 		<p>556.1</p>
<p>71</p>	<p>(S)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(1<sup>5</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OJ-H, 2 x 25 cm, 18% 메탄올 (0.1% DEA) / CO<sub>2</sub>, 65 mL/분 보다 느린 용리</p>	<p>629.1</p>

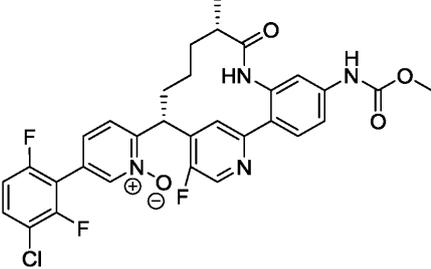
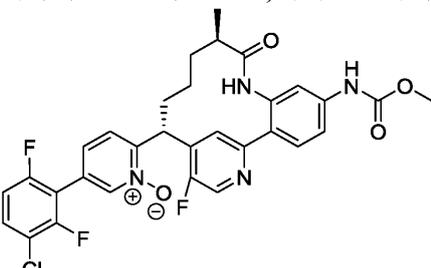
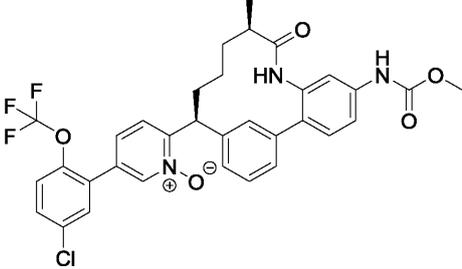
[0833]

<p>72</p>	<p>(S)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(1<sup>5</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IA, 30 x 250 mm, 70% 메탄올 (0.2% 암모니아) / CO<sub>2</sub>, 70 mL/분 보다 빠른 용리</p>	<p>597.1</p>
<p>73</p>	<p>(S)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(4,2)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS, 250 x 30 mm, 45% MeOH / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분 보다 빠른 용리</p>	<p>579.2</p>
<p>74</p>	<p>5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(1<sup>3</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(2,6)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 		<p>597.1</p>

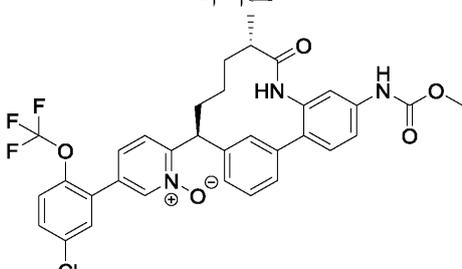
[0834]

75	<p>(S)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(4,6)-피리미디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 mm x 30 mm, 55% IPA / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분 보다 빠른 용리</p>	580.2
76-a	<p>5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-((5R,9S)-1<sup>5</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 mm x 30 mm, 40% EtOH / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분) 제1 용리</p>	611.1
76-b	<p>5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-((5S,9S)-1<sup>5</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 mm x 30 mm, 40% EtOH / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분) 제2 용리</p>	611.1

[0835]

76-c	<p>5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-((5<i>S</i>,9<i>R</i>)-1<sup>5</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 mm x 30 mm, 40% EtOH / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분) 제3 용리</p>	611.1
76-d	<p>5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-((5<i>R</i>,9<i>R</i>)-1<sup>5</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 mm x 30 mm, 40% EtOH / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분) 제4 용리</p>	611.1
77-a	<p>5-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-((5<i>R</i>,9<i>S</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC, 200 x 21 mm, 45% MeOH / CO<sub>2</sub>, 55 mL/분 제1 용리</p>	640.4

[0836]

77-b	<p>5-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-((5<i>S</i>,9<i>S</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC, 200 x 21 mm, 45% MeOH / CO<sub>2</sub>, 55 mL/분 제2 용리</p>	640.4
------	--	--	-------

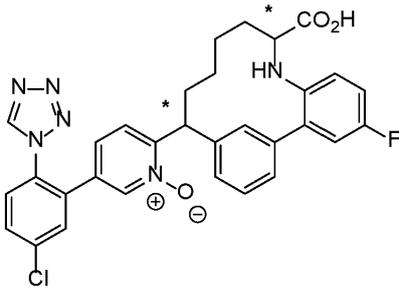
[0837]

[0838]

실시예 78

[0839]

2-((3*S*,8*S*)-8-카르복시-1<sup>5</sup>-플루오로-1(1,2),2(1,3)-디벤제나시클로노나판-3-일)-5-(5-클로로-2-(1*H*-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드



[0840]

[0841]

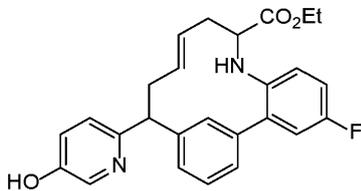
78A: 에틸 2-((5-플루오로-3'-(1-(5-히드록시피리딘-2-일)부트-3-엔-1-일)-[1,1'-비페닐]-2-일)아미노)펜트-4-에노에이트: 아세토니트릴 (89 mL) 중 1A (5.92 g, 17.70 mmol) 및 푸마르산 (2.3 g, 19.83 mmol)의 용액에, 에틸 2-옥소아세테이트 (5.42 g, 26.6 mmol) 및 알릴트리부틸스탄난 (9.88 mL, 31.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, NaOH (0.1 M, 2x50 mL)에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-70% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 461 (M+H).

[0842]

78B: 에틸 2-((3'-(1-(5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)피리딘-2-일)부트-3-엔-1-일)-5-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)아미노)펜트-4-에노에이트: DCM (67.0 mL) 중 78A (6.17 g, 13.40 mmol) 및 TEA (3.73 mL, 26.8 mmol)의 용액에, TBDPS-Cl (4.13 mL, 16.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이것을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 700 (M+H).

[0843]

78C: 에틸 (E)-2<sup>5</sup>-플루오로-9-(5-히드록시피리딘-2-일)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-6-엔-4-카르복실레이트:



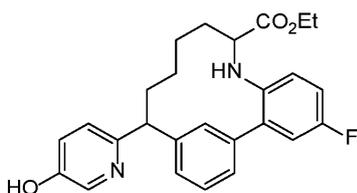
[0844]

[0845]

톨루엔 (700 mL) 중 78B (9.36 g, 13.39 mmol), Zhan 촉매-1B (2.95 g, 4.02 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 1수화물 (2.1 g, 10.71 mmol)의 혼합물을 질소로 15분 동안 버블링시켜 탈기하였다. 이것을 50°C에서 16시간 동안 하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 (30 mL) 및 염수로 세척하였다. 수성 층을 DCM (2x200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-6% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 433 (M+H).

[0846]

78D: 에틸 2<sup>5</sup>-플루오로-9-(5-히드록시피리딘-2-일)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-카르복실레이트:



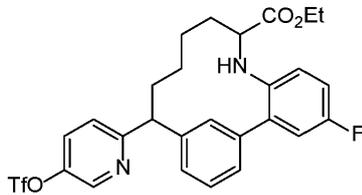
[0847]

[0848]

MeOH (15 mL) 중 78C (1.25 g, 2.89 mmol) 및 Pd-C (10%wt, 0.615 g, 0.578 mmol)의 혼합물을 실온에서 수소 (45 psi) 하에 16시간 동안 진탕시켰다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여과물을

농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 435 (M+H).

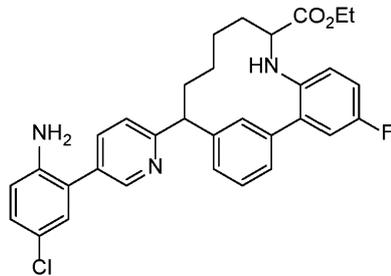
[0849] 78E: 에틸 2<sup>5</sup>-플루오로-9-(5-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)피리딘-2-일)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-카르복실레이트:



[0850]

[0851] DCM (12 mL) 중 78D (1.16 g, 2.67 mmol)의 용액에, TEA (1.2 mL, 8.01 mmol) 및 Tf<sub>2</sub>O (3.2 mL, 3.20 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 이것을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 567 (M+H).

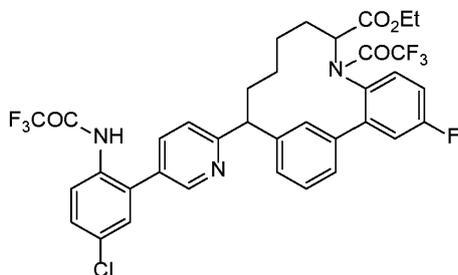
[0852] 78F: 에틸 9-(5-(2-아미노-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-카르복실레이트:



[0853]

[0854] 78E (1.92 g, 3.39 mmol), 중간체 33 (1.117 g, 4.41 mmol), Pd-Xphos-전촉매 (0.280 g, 0.339 mmol) 및 탈기된 디옥산 (13.6 mL)을 자기 교반 막대를 갖는 플라스크에 첨가하였다. 인산칼륨의 탈기된 수용액 (3 M, 3.4 mL, 10.2 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 플라스크를 질소 하에 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이것을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-3% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 544 (M+H).

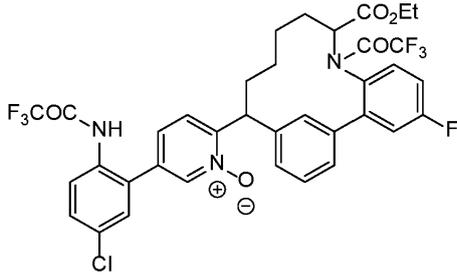
[0855] 78G: 에틸 9-(5-(5-클로로-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-카르복실레이트:



[0856]

[0857] DCM (16.45 mL) 중 78F (1.79 g, 3.29 mmol) 및 피리딘 (1.8 g, 23.03 mmol)의 용액에, 2,2,2-트리플루오로아세트산 무수물 (2.3 mL, 16.45 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 이것을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-70% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 736 (M+H).

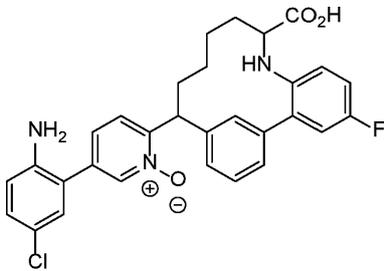
[0858] 78H: 5-(5-클로로-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)페닐)-2-(4-(에톡시카르보닐)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



[0859]

[0860] DCM (20 mL) 중 78G (1.69 g, 2.296 mmol)의 용액에, m-CPBA (1.03 g, 4.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-7% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 752 (M+H).

[0861] 78I: 5-(2-아미노-5-클로로페닐)-2-(4-카르복시-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



[0862]

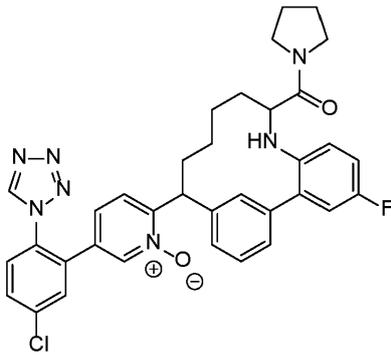
[0863] MeOH (7.5 mL) 및 THF (7.5 mL) 중 78H (1.7 g, 2.260 mmol)의 용액에, LiOH의 수용액 (1 M, 7.5 mL, 37.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉 튜브에서 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이것을 4 M HCl을 사용하여 pH = 5로 산성화시켰다. 혼합물을 CHCl<sub>3</sub>/IPA (4:1)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 10% MeOH (5 mL)로 연화처리하고, 여과하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (2종의 부분입체이성질체의 9:1 비율). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 532 (M+H).

[0864] 실시예 78:

[0865] 아세트산 (1.3 mL) 중 78I (70 mg, 0.132 mmol) 및 아지드화나트륨 (51.3 mg, 0.789 mmol)의 용액에, 트리메틸 오르토포르메이트 (54 μl, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 교반하고, 밤새 실온으로 냉각되도록 하였다. 이것을 MeCN 3 mL로 희석하고, 역상 HPLC (시마즈, 선파이어 30x100 mm, 0.05% TFA 포함 물 중 40-50% MeCN, 50 mL/분, 10분 구배)에 의한 정제에 적용하였다. 목적 생성물의 분획을 수집하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 585 (M+H).

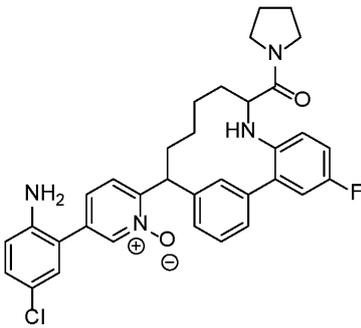
[0866] 실시예 79

[0867] 5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-(피롤리딘-1-카르보닐)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0868]

[0869] 79A: 5-(2-아미노-5-클로로페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-(피롤리딘-1-카르보닐)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



[0870]

[0871] DMF (4 mL) 중 78I (250 mg, 0.470 mmol) 및 피롤리딘 (0.12 mL, 1.451 mmol) 및 DIEA (0.16 mL, 0.916 mmol)의 용액에, HATU (214 mg, 0.564 mmol)를 첨가하였다. 이것을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 대부분의 DMF를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 585 (M+H).

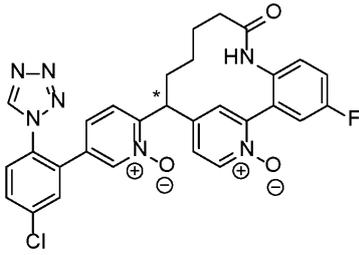
[0872] 실시예 79/79-a/79-b/79-c/79-d:

[0873] 아세트산 (3.5 mL) 중 79A (208 mg, 0.355 mmol), 아지드화나트륨 (116 mg, 1.777 mmol)의 혼합물에, TFA (83 μL, 1.077 mmol) 및 트리메틸 오르토포르메이트 (0.23 mL, 2.102 mmol)를 첨가하였다. 이것을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 깨끗한 반응물을 나타내었다. TEA (1 mL)를 첨가하고, 실리카 겔 샘플러 상에 로딩하고, 진공 하에 건조시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-5% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 638 (M+H).

[0874] 라세미 생성물의 샘플을 SFC (OJ, 30 x 250 mm, 35% MeOH (0.2 NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 70 mL/분, 100 bar, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 79-a (피크 1), 실시예 79-b (피크 2), 실시예 79-c (피크 3) 및 실시예 79-d (피크 4)를 수득하였다.

[0875] 실시예 80

[0876] 9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-1-옥시도피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리딘-1-움아-2(1,2)-벤제나시클로노나판 1<sup>1</sup>-옥시드



[0877]

[0878]

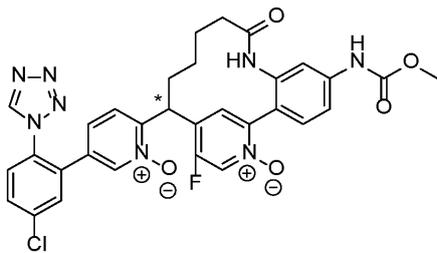
실시예 80을 역상 HPLC에 의해 실시예 70으로부터 단리시켰다. 표제 화합물을 함유하는 분획을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM 중 0-10% 7 N 암모니아로 용리함)에 의해 다시 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 572 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.67 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 6.96 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.79-2.00 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.25 (m, 1H).

[0879]

실시예 81 (라세미체), 81-a 및 81-b

[0880]

9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-1-옥시도피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리딘-1-움아-2(1,2)-벤제나시클로노나판 1<sup>1</sup>-옥시드



[0881]

[0882]

실시예 81을 역상 HPLC (선파이어 30x100 mm, 0.05% TFA 포함 물 중 20-50% MeCN, 50 mL/분, 10분)에 의해 실시예 71로부터 단리시켰다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 645 (M+H).

[0883]

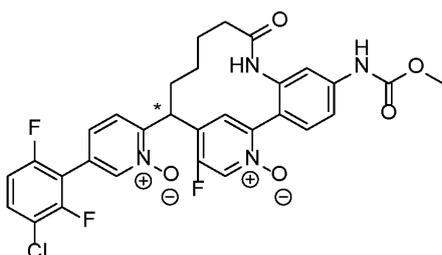
라세미 실시예 81의 샘플을 SFC (AD-H, 2 x 25 cm, 35% 에탄올/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 60 mL/분, 35°C)에 의한 키랄 분리기에 적용하여 실시예 81-a (보다 느린 용리) 및 실시예 81-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 645 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.94 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (t, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.35-7.43 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.31 (m, 2H).

[0884]

실시예 82

[0885]

9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1-옥시도피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리딘-1-움아-2(1,2)-벤제나시클로노나판 1<sup>1</sup>-옥시드



[0886]

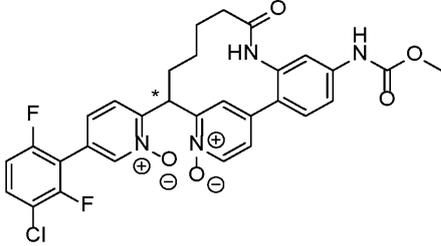
[0887]

실시예 82를 역상 HPLC (선파이어 30x100 mm, 0.05% TFA 포함 물 중 20-50% MeCN, 50 mL/분, 10분)에 의해 실

시에 72로부터 분리시켰다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 613 (M+H).

[0888] 실시예 83

[0889] 9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1-옥시도피리딘-2-일)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(4,2)-피리딘-1-움아-2(1,2)-벤제나시클로노나판 1<sup>1</sup>-옥시드

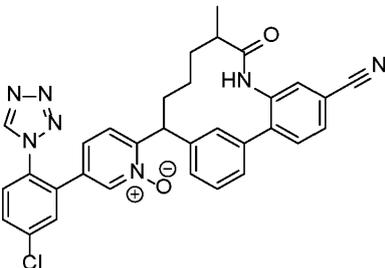


[0890]

[0891] 실시예 83을 역상 HPLC (YMC-약투스 프로 C18, 150 x 30 mm, 0.5% TFA 포함 물 중 20-50% MeCN, 40 mL/분)에 의해 실시예 73으로부터 분리시켰다. MS (ESI) m/z 595.2 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.94 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.22 (m, 5H), 4.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.35 - 2.06 (m, 4H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 2H).

[0892] 실시예 84

[0893] 5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-시아노-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0894]

[0895] 84A: 3'-(5-클로로피콜리노일)-2-니트로-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴: 질소 하에 (5-클로로피리딘-2-일)(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 (중간체 3) (5.00 g, 14.55 mmol), 4-브로모-3-니트로벤조니트릴 (3.63 g, 16.01 mmol), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (0.95 g, 1.46 mmol), 수성 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 용액 (29.10 mL, 29.10 mmol, 1 M) 및 톨루엔 (100 mL)의 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (80 mL)로 희석하였다. 이것을 EtOAc (150 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1에서 2:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 364.0 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.25 (m, 2H), 8.08-8.12 (m, 2H), 7.88 - 7.97 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.59 (m, 1H).

[0896] 84B: 2-아미노-3'-(5-클로로피콜리노일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴: EtOH: H<sub>2</sub>O = 3:1 (20 mL) 중 84A (1.00 g, 2.75 mmol), 철 (1.54 g, 27.50 mmol) 및 염화암모늄 (1.47 g, 27.50 mmol)의 혼합물을 질소 하에 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (20 mL)로 희석하고, DCM/MeOH의 혼합물 (10/1, 30 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 334.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 - 8.18 (m, 3H), 7.92 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz,

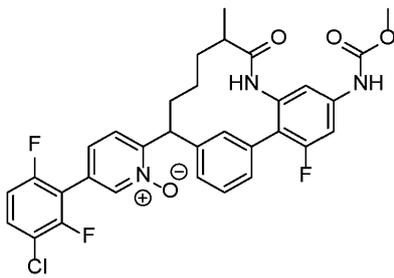
1H), 7.58 - 7.72 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.04 (brs, 2H).

[0897] 실시예 84:

[0898] 실시예 84를 실시예 51 및 실시예 52의 합성에 기재된 절차에 의해 84B로부터 제조하였다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 576.2 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.35-9.41 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.58 - 7.83 (m, 7 H), 7.27 - 7.47 (m, 3H), 7.12 - 7.25 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.62-4.75 (m, 1H), 2.55 (brs., 1H), 1.77 - 2.10 (m, 3H), 1.27 - 1.53 (m, 3H), 1.05-1.22 (m, 2H).

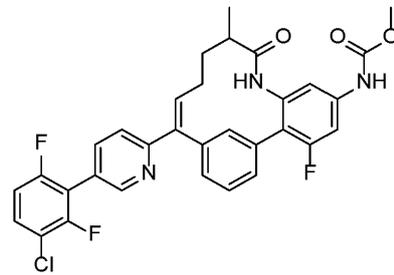
[0899] 실시예 85-a, 85-b, 85-c, 85-d

[0900] 5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>6</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0901]

[0902] 85A: 메틸 (E)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>6</sup>-플루오로-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[0903]

[0904] 85A를 실시예 50C의 합성에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 중간체 3 및 중간체 53으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 592.2 (M+H).

[0905] 라세미 85A의 샘플을 SFC (OD, 30 x 250 mm, 50% EtOH / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 80 mL/분, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 85A-a (보다 빠른 용리), 및 85A-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 592.2 (M+H).

[0906] 85B-a / 85B-b: 메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>6</sup>-플루오로-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트: THF (30 mL) 중 85A-a (710 mg, 1.20 mmol) 및 라니니켈 (352 mg, 6.00 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 H<sub>2</sub> (1 atm) 하에 40°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, THF (10 mL x 3)로 세척하였다 (주의! 촉매를 절대 공기 중에 노출시키지 말 것). 여과물을 농축시켜 2종의 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 594.2(M+H).

[0907] 2종의 부분입체이성질체의 혼합물을 SFC (칼럼 C2 250 mm x 30 mm, 35% MeOH/CO<sub>2</sub>, 유량: 80 mL/분)에 의해 분리하여 85B-a (보다 빠른 용리) 및 85B-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 594.2 (M+H).

[0908] 85B-c/ 85B-d: 메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>6</sup>-플루오로-5-메틸-4-옥소-3-아자-

1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트: THF (30 mL) 중 85A-b (340 mg, 0.554 mmol) 및 라 니 니켈 (169 mg, 2.87 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 H<sub>2</sub> (1 atm) 하에 30℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, EtOAc (10 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (YMC-약투스 프로 C18, 150 mm x 30 mm, 물 중 50-70% MeCN (0.1% TFA), 구배, 25 mL/분)에 의해 정제하여 2종의 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 594.2(M+H).

[0909] 2종의 부분입체이성질체의 혼합물을 SFC (AD, 30 x 250 mm, 40% MeOH (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 80 mL/분, 40℃)에 의해 분리하여 85B-c (보다 빠른 용리) 및 85B-d (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 594.2 (M+H).

[0910] 실시예 85-a/85-b/85-c/85-d:

[0911] 실시예 85-a/85-b/85-c/85-d를 실시예 50의 합성에 기재된 절차에 의해 각각 85B-a/85B-b/85B-c/85B-d로부터 제조하였다.

[0912] 실시예 85-a: MS (ESI) m/z 610.1(M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.01 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 - 7.82 (m, 1H), 7.40 - 7.58 (m, 4H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.03 - 7.18 (m, 2H), 4.58 - 4.70 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.40 - 2.48 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.26 - 1.43 (m, 1H), 0.97 - 1.25 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

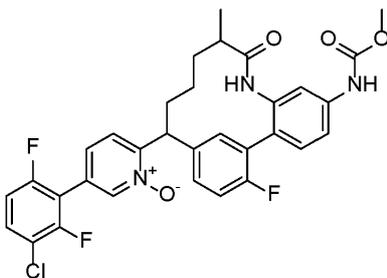
[0913] 실시예 85-b: MS (ESI) m/z 610.1(M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.01 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.84 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 3H), 7.08 - 7.24 (m, 2H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.61 - 1.86 (m, 2H), 1.47 - 1.29 (m, 1H), 1.13 - 1.26 (m, 1H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 - 0.91 (m, 1H).

[0914] 실시예 85-c: MS (ESI) m/z 610.1(M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.01 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.84 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 3H), 7.08 - 7.24 (m, 2H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.61 - 1.86 (m, 2H), 1.47 - 1.29 (m, 1H), 1.13 - 1.26 (m, 1H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 - 0.91 (m, 1H).

[0915] 실시예 85-d: MS (ESI) m/z 610.1(M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.01 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 - 7.82 (m, 1H), 7.40 - 7.58 (m, 4H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.03 - 7.18 (m, 2H), 4.58 - 4.70 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.40 - 2.48 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.26 - 1.43 (m, 1H), 0.97 - 1.25 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0916] 실시예 86 (라세미체), 86-a, 86-b, 86-c, 86-d

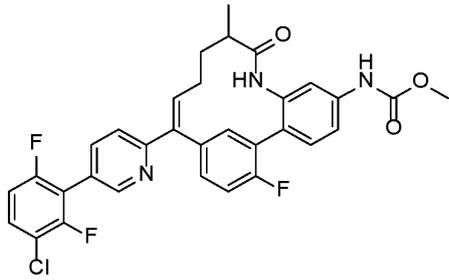
[0917] 5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(1<sup>6</sup>-플루오로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0918]

[0919] 86A: 메틸 (E)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>6</sup>-플루오로-5-메틸-4-옥소-3-아자-

1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[0920]

[0921]

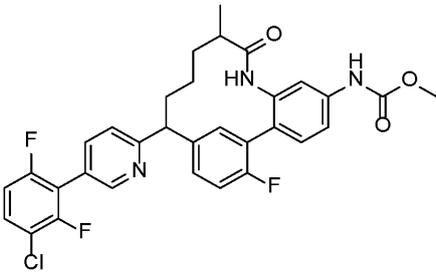
86A를 실시예 50C의 합성에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 중간체 6 및 중간체 19로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 592.1 (M+H).

[0922]

라세미 86A의 샘플을 SFC (칼럼 AD, 250 mm x 30 mm, 55% 이소프로판올 / CO<sub>2</sub>, 70 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 86A-a (보다 빠른 용리) MS (ESI) m/z 665.3 (M+71) 및 86A-b (보다 느린 용리)를 수득하였다.

[0923]

86B: 메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>6</sup>-플루오로-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[0924]

[0925]

THF (100 mL) 중 86A-a (210 mg, 0.355 mmol) 및 니켈 (100 mg, 1.704 mmol)의 혼합물을 H<sub>2</sub> 풍선 하에 30°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 2종의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 616.1 (M+Na).

[0926]

실시예 86-a/86-b:

[0927]

DCM (4 mL) 중 86B (100 mg, 0.168 mmol)의 용액에 m-CPBA (83 mg, 0.337 mmol, 70% 순도)를 둥근 바닥 플라스크에서 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이것을 농축시키고, 역상 HPLC (YMC-약투스 프로 C18, 150 x 30 mm, 물 중 40-70% MeCN (0.1% TFA), 구배)에 의해 정제하여 2종의 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 610.2 (M+H).

[0928]

부분입체이성질체의 혼합물의 샘플을 SFC (칼럼 AD, 250 mm x 30 mm, 50% IPA / CO<sub>2</sub>, 70 mL/분)에 의해 분리하여 실시예 86-a (보다 빠른 용리)를 고체로서 및 실시예 86-b (보다 느린 용리)를 수득하였다.

[0929]

실시예 86-a: MS (ESI) m/z 610.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.49 (s, 1H), 7.51-7.65 (m, 4H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.07-7.20 (m, 3H), 4.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (brs, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.02 (brs, 1H), 1.76 (brs, 1H), 1.44 (brs, 2H), 1.19-1.26 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0930]

실시예 86-b: MS (ESI) m/z 610.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.48 (brs, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 6.89 (brs, 1H), 4.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.36 (brs, 1H), 1.98-2.03 (m, 3H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.52 (brs, 1H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[0931]

실시예 86-c/58-d:

[0932] 실시예 86-c/86-d (2종의 부분입체이성질체의 혼합물)를 실시예 86-a/86-b의 합성의 절차에 의해 86A-b로부터 제조하였다. 이것을 역상 HPLC (YMC-약투스 프로 C18, 150 x 30 mm, 물 중 40-70% MeCN (0.1% TFA), 구배)에 의해 정제하였다. MS (ESI) m/z 610.2 (M+H).

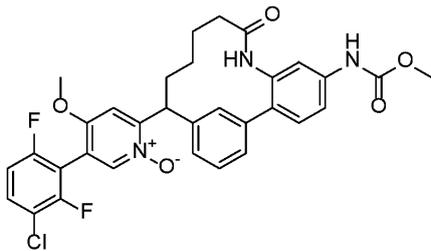
[0933] 부분입체이성질체의 혼합물의 샘플을 SFC (칼럼 AD, 250 mm x 30 mm, 50% IPA / CO<sub>2</sub>, 70 mL/분)에 의해 분리하여 실시예 86-c (보다 빠른 용리)를 고체로서 및 실시예 86-d (보다 느린 용리)를 수득하였다.

[0934] 실시예 86-c: MS (ESI) m/z 610.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.48 (brs, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 6.89 (brs, 1H), 4.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.36 (brs, 1H), 1.98-2.03 (m, 3H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.52 (brs, 1H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[0935] 실시예 86-b: MS (ESI) m/z 610.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.49 (s, 1H), 7.51-7.65 (m, 4H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.07-7.20 (m, 3H), 4.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (brs, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.02 (brs, 1H), 1.76 (brs, 1H), 1.44 (brs, 2H), 1.19-1.26 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0936] 실시예 87 (라세미체), 87-a, 87-b

[0937] 5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-4-메톡시-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드

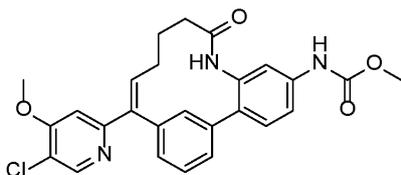


[0938]

[0939] 87A: 메틸 (2-아미노-3'-(5-클로로-4-메톡시피콜리노일)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트: 87A를 12A의 합성에 기재된 절차에 의해 중간체 19 및 중간체 12로부터 제조하였다. 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, DCM: EtOAc = 50:1에서 1:1)에 의해 정제하였다. MS (ESI) m/z 412.1 (M+H).

[0940] 87B: 메틸 (2-(5-(벤조[d]티아졸-2-일술폴닐)펜탄아미도)-3'-(5-클로로-4-메톡시피콜리노일)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트: 피리딘 (2 mL) 중 87A (100 mg, 0.24 mmol) 및 중간체 26 (104 mg, 0.24 mmol, 70% 순도)의 용액에 0°C에서 POCl<sub>3</sub> (0.045 mL, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 물 (10 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르: EtOAc = 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 693.1 (M+H).

[0941] 87C: 메틸 (E)-(9-(5-클로로-4-메톡시피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[0942]

[0943] -78°C에서 THF (50 mL) 중 87B (1.00 g, 1.44 mmol)의 용액에 LiHMDS의 용액 (8.66 mL, 8.66 mmol, THF 중 1 M)을 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하고, 25°C로 가온되도록 하였다. 이것을 포화 수성 염화암모늄 (20 mL)으로 킨칭하고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건

조시킴고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에서 0.5시간 동안 연화처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 478.0 (M+H).

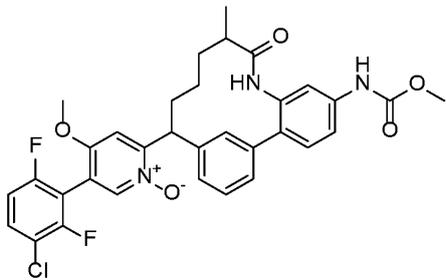
[0944] 실시예 87/87-a/87-b:

[0945] 실시예 87을 실시예 50의 합성에 기재된 절차에 의해 87C로부터 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC (YMC-악투스 프로 C18, 150 x30 mm, 물 중 29-59% MeCN (0.1% MeCN), 40 mL/분)에 의해 정제하였다. MS (ESI) m/z 608.2 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67-7.68 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 4.78-4.82 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.35-2.47 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 0.86-0.88 (m, 2H).

[0946] 실시예 87의 라세미 샘플을 SFC (칼럼: OD, 250 mm x 30 mm, 50% EtOH / CO<sub>2</sub>, 70 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 87-a (보다 느린 용리) 및 실시예 87-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다.

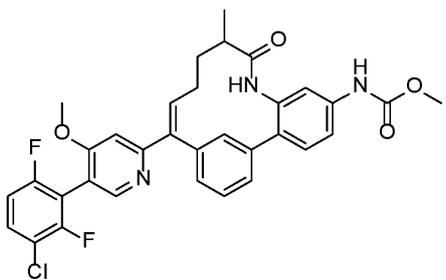
[0947] 실시예 88 (라세미체), 88-a, 88-b, 88-c, 88-d

[0948] 5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-4-메톡시-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0949]

[0950] 88A: 메틸 (E)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-2-일)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[0951]

[0952] 88A를 50C의 합성에 기재된 절차에 의해 59A로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 604.2 (M+H).

[0953] 88A의 라세미 샘플을 SFC (칼럼 AD, 250 mm x 30 mm, 50% 이소프로판올 / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 88A-a (보다 빠른 용리)를 고체로서 및 88A-b (보다 느린 용리)를 수득하였다.

[0954] 실시예 88-a/88-b:

[0955] 부분입체이성질체 실시예 88-a 및 88-b의 혼합물을 실시예 50의 합성에 기재된 절차에 의해 88A-a로부터 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC (YMC-악투스 프로 C18, 150 x 30 mm, 물 중 30-60% MeCN (0.1% TFA), 40 mL/분)에 의해 정제하였다. MS (ESI) m/z 622.3 (M+H).

[0956] 2종의 부분입체이성질체의 샘플을 SFC (칼럼 AS, 250 mm x 30 mm, 50% MeOH / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 88-a (보다 빠른 용리)를 고체로서 및 실시예 88-b (보다 느린 용리)를 수득하였다.

[0957] 실시예 88-a: MS (ESI) m/z 622.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.33 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59-

7.64 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 4H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 4.78-4.83 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.54 (brs, 1H), 2.13-2.15 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.47-1.50 (m, 1H), 1.34-1.37 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0958] 실시예 88-b: MS (ESI) m/z 622.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.30 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.36-7.47 (m, 5H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.37-2.39 (m, 1H), 1.88-2.05 (m, 3H), 1.39-1.51 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16-1.18 (m, 1H).

[0959] 실시예 88-c/88-d:

[0960] 부분입체이성질체 실시예 88-c 및 88-d의 혼합물을 실시예 50의 합성에 기재된 절차에 의해 88A-b로부터 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC (YMC-약투스 프로 C18, 150 x 30 mm, 물 중 30-60% MeCN (0.1% TFA), 40 mL/분)에 의해 정제하였다. MS (ESI) m/z 622.3 (M+H).

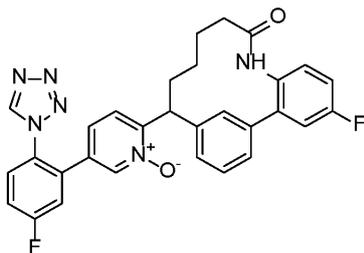
[0961] 2종의 부분입체이성질체의 샘플을 SFC (칼럼 AS, 250 mm x 30 mm, 50% MeOH / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분)에 의한 키랄 분리 에 적용하여 실시예 88-c (보다 빠른 용리)를 고체로서 및 실시예 88-d (보다 느린 용리)를 수득하였다.

[0962] 실시예 88-c: MS (ESI) m/z 622.3 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.30 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 5H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.35-2.38 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 3H), 1.39-1.41 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.21 (m, 1H).

[0963] 실시예 88-d: MS (ESI) m/z 622.2 (M+H), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.39-7.49 (m, 4H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 3H), 4.81-4.87 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.13-2.17 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.51-1.54 (m, 1H), 1.36 (brs, 2H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0964] 실시예 89, 89-a, 89-b

[0965] 5-(5-플루오로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



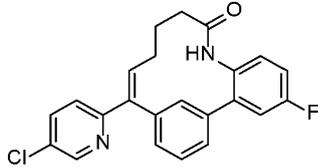
[0966]

[0967] 89A: (2'-아미노-5'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄올: DMF (150 mL) 및 물 (20 mL) 중 중간체 2 (9.00 g, 30.30 mmol)의 용액에 중간체 18 (7.91 g, 33.40 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (19.33 g, 91.00 mmol) 및 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (3.51 g, 3.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 고체 케이크를 EtOAc (30 mL x 2)로 세척하였다. 여과물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 20:1에서 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 326.8 (M+H).

[0968] 89B: N-(3'-(5-클로로피리노일)-5-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)-5-((1-페닐-1H-테트라졸-5-일)술포닐)펜탄아미드: 피리딘 (150 mL) 중 89A (11.40 g, 34.90 mmol), 중간체 25 (11.91 g, 38.40 mmol) 및 EDC (13.38 g, 69.80 mmol)의 용액을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이것을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 염수로

세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (30 mL)로 연화처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트로 헹구어 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 619.0 (M+H).

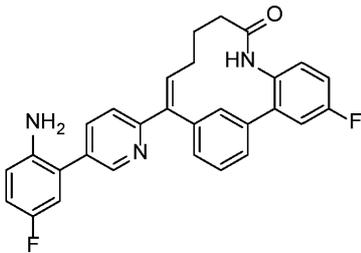
[0969] 89C: (E)-9-(5-(5-클로로피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-8-엔-4-온:



[0970]

[0971] -78°C에서 THF (100 mL) 중 89B (5.00 g, 8.08 mmol)의 용액에 LiHMDS의 용액 (40.40 mL, 40.40 mmol, THF 중 1 M)을 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이것을 20°C로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 염화암모늄 (포화, 30 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 (석유 에테르: EtOAc = 3:1)로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 393.1 (M+H).

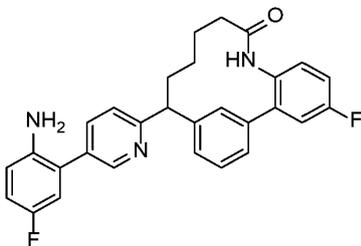
[0972] 89D: (E)-9-(5-(2-아미노-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-8-엔-4-온:



[0973]

[0974] THF (40 mL) 중 89C (2.10 g, 4.28 mmol)의 용액에 25°C에서 중간체 18 (1.83 g, 7.70 mmol), 2 세대 Xphos 전 촉매 (0.34 g, 0.43 mmol) 및 인산칼륨 (12.83 mL, 12.83 mmol, 물 중 1 M)을 첨가하였다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O (30 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 5:1에서 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 468.2 (M+H).

[0975] 89E: 9-(5-(2-아미노-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-온:



[0976]

[0977] THF (30 mL) 중 89D (1.40 g, 2.99 mmol) 및 라니 니켈 (3.00 g, 51.10 mmol)의 혼합물을 H<sub>2</sub> (1 atm) 하에 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. (주의! 촉매를 절대 공기 중에 노출시키지 말 것) 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 470.2 (M+H).

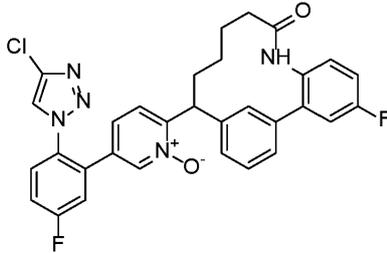
[0978] 실시예 89를 실시예 51의 합성에 기재된 절차에 의해 89E로부터 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC (YMC-악투스 프로 C18, 150 x 30 mm, 물 중 27-57% MeCN (0.1% TFA), 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을

수득하였다. MS (ESI) m/z 539.2 (M+H).

[0979] 실시예 89의 라세미 샘플을 SFC (칼럼: AS, 250 mm x 30 mm, 조건: 40% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>) / CO<sub>2</sub>)에 의한 키랄 분리기에 적용하여 실시예 89-a (보다 느린 용리) 및 실시예 89-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다.

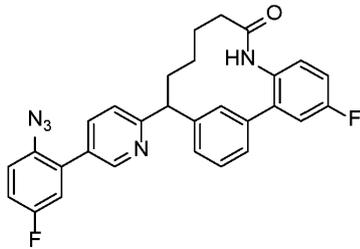
[0980] 실시예 90 (라세미체), 90-a, 90-b

[0981] 5-(2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-5-플루오로페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[0982]

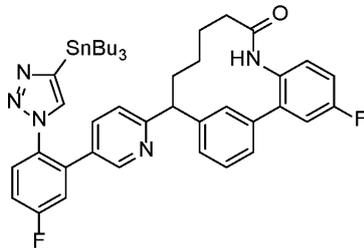
[0983] 90A: 9-(5-(2-아지도-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-온:



[0984]

[0985] -5℃에서 염화수소 (5 mL) 중 60D (350 mg, 0.75 mmol)의 용액에 H<sub>2</sub>O (15 mL) 중 아질산나트륨 (103 mg, 1.49 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이것을 -5℃에서 1시간 동안 교반한 다음, H<sub>2</sub>O (15 mL) 중 아지드화나트륨 (97 mg, 1.49 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 수성 NaHCO<sub>3</sub> (포화)을 첨가하여 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 496.2 (M+H).

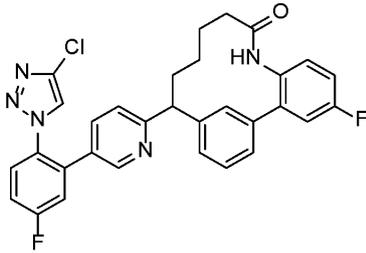
[0986] 90B: 2<sup>5</sup>-플루오로-9-(5-(5-플루오로-2-(4-(트리부틸스탄닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-온:



[0987]

[0988] 톨루엔 (5 mL) 중 90A (200 mg, 0.40 mmol)의 용액에 트리부틸(에틸)스탄난 (254 mg, 0.81 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 110℃에서 48시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 수성 KF (포화, 20 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 10:1에서 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 812.4 (M+H).

[0989] 90C: 9-(5-(2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-4-온:



[0990]

[0991] 아세트니트릴 (5 mL) 중 90B (200 mg, 0.247 mmol)의 용액에 NCS (65.90 mg, 0.493 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 90°C에서 48시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 이것을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 556.2 (M+H).

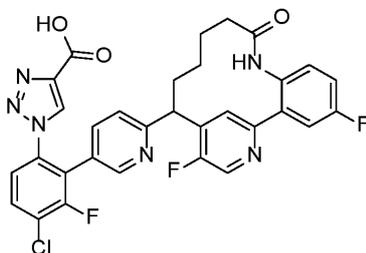
[0992] 실시예 90/90-a/90-b:

[0993] AcOH (2 mL) 중 90C (160 mg, 0.288 mmol)의 용액에 m-CPBA (93 mg, 0.432 mmol, 85%)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이것을 수성 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (포화, 15 mL)으로 켄칭하였다. 수성 탄산나트륨 (포화)을 첨가하여 pH를 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (YMC-악투스 프로 C18, 150 x 30 mm, 물 중 33-63% MeCN (0.1% TFA), 구배, 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 572.2 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.53 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.74 (m, 4H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.28 - 1.15 (m, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 1H).

[0994] 실시예 90의 라세미 샘플을 SFC (칼럼: OD, 250 mm x 30 mm, 40% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>), 40 mL/분)에 의한 키랄 분리 적용하여 실시예 90-a (빠른 용리) 및 실시예 90-b (보다 느린 용리)를 수득하였다.

[0995] 실시예 91 (라세미체), 91-a, 91-b

[0996] 1-(4-클로로-2-(6-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘-3-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산



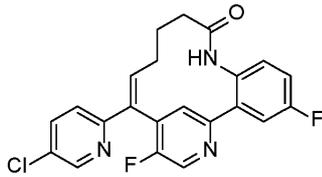
[0997]

[0998] 91A. (2-(2-아미노-5-플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-4-일)(5-클로로피리딘-2-일)메탄: 플라스크에 중간체 9 (2.5 g, 7.92 mmol), 중간체 18 (2.104 g, 8.87 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.582 g, 0.713 mmol) 및 탈기된 THF (39.6 mL)를 채웠다. 생성된 혼합물을 탈기하고, N<sub>2</sub>로 3회 재충전하였다. 탈기된 삼염기성 인산칼륨 (7.92 mL, 23.77 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 60°C에서 1시간 동안 가열하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (hexan 중 0에서 40% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수

특하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 346.0 (M+H).

[0999] 91B. 5-(벤조[d]티아졸-2-일술폴닐)-N-(2-(4-(5-클로로피콜리노일)-5-플루오로피리딘-2-일)-4-플루오로페닐)펜타미드: DMF (66.5 mL) 중 91A 및 중간체 26 (2.390 g, 7.98 mmol)의 혼합물에 HATU (3.04 g, 7.98 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.48 mL, 19.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 이것을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 626.7 (M).

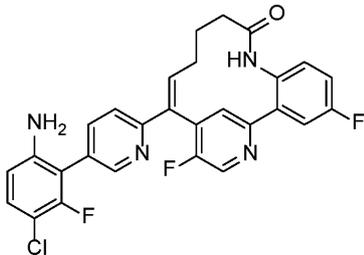
[1000] 91C. (E)-9-(5-(5-클로로피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>,2<sup>5</sup>-디플루오로-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-8-엔-4-온:



[1001]

[1002] -78°C에서 THF (25 mL) 중 91B (780 mg, 1.244 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 분위기 하에 LHMDS의 용액 (THF 중 1.0 M, 8.7 mL, 8.71 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 포화 수성 염화암모늄 (15 mL) 및 물 (30 mL)로 0°C에서 켄칭하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 412.2 (M+H).

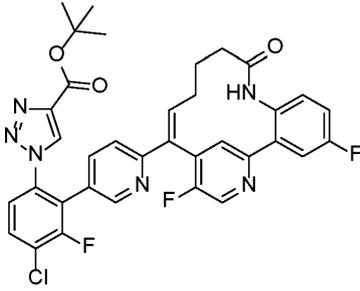
[1003] 91D. (E)-9-(5-(6-아미노-3-클로로-2-플루오로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>,2<sup>5</sup>-디플루오로-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-8-엔-4-온:



[1004]

[1005] 91C (230 mg, 0.560 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (171 mg, 0.672 mmol), Xphos 팔라듐(II) 착물 (41.4 mg, 0.056 mmol) 및 아세트산칼륨 (165 mg, 1.679 mmol) 및 디옥산 (5.6 mL)의 혼합물을 질소 하에 80°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 4-클로로-3-플루오로-2-아이오도아닐린 (152 mg, 0.560 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (45.7 mg, 0.056 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (3 M 수용액, 0.56 mL, 1.679 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고, N<sub>2</sub>로 3회 재충전하였다. 이것을 80°C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (헥산 중 80% 에틸 아세테이트로 현상함)에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 520.9 (M+H).

[1006] 91E. tert-부틸 (E)-1-(4-클로로-2-(6-(1<sup>5</sup>,2<sup>5</sup>-디플루오로-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-8-엔-9-일)피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실레이트:



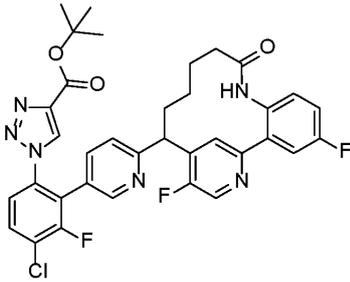
[1007]

[1008]

0°C에서 아세트니트릴 (0.83 mL) 중 91D (30 mg, 0.058 mmol)의 교반 용액에 아세트니트릴 (0.2 mL) 중 이소프로필 니트라이트 (24.47  $\mu$ l, 0.239 mmol)의 용액에 이어서 아세트니트릴 (0.2 mL) 중 아지도트리메틸실란 (31.7  $\mu$ l, 0.239 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하고, 이것을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 아세트니트릴 (0.2 mL) 중 tert-부틸 프로피올레이트 (36.3 mg, 0.288 mmol) 및 산화구리 (I) (0.412 mg, 2.88  $\mu$ mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 후, 이것을 DCM으로 희석하고, 포화 염화암모늄 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0에서 100% 에틸 아세테이트 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 673.1 (M+H).

[1009]

91F. tert-부틸 1-(4-클로로-2-(6-(1<sup>5</sup>,2<sup>5</sup>-디플루오로-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실레이트:



[1010]

[1011]

에틸 아세테이트:에탄올 (3:1 v/v, 1% AcOH, 7.7 mL) 중 91E (23 mg, 0.034 mmol) 및 활성 탄소 상 촉매 백금 (1%)/바나듐 (2%) (219 mg, 0.034 mmol)의 혼합물을 수소 (45 psi) 하에 22시간 동안 진탕시켰다. 이것을 DCM 중 10% MeOH (20 mL)로 희석하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 고체에 DCM 중 MeOH (30% v/v, 30 mL) 및 MeOH 중 암모니아 (7 N, 1 mL)를 첨가하고, 몇분 동안 초음파처리하였다. 이것을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 675.4 (M+H).

[1012]

실시예 91:

[1013]

91F (88 mg, 0.130 mmol)를 DCM (10 mL) 및 TFA (5 mL) 중에서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC (1% AcOH 포함 15% MeOH/DCM으로 현상함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 618.9 (M+H).

[1014]

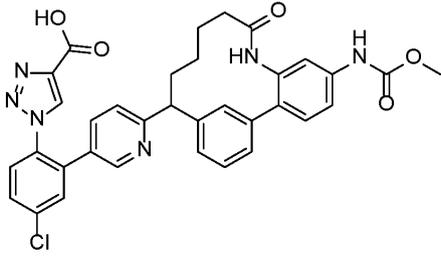
실시예 91의 라세미 샘플을 SFC (AS, 21 x 250 mm, 18% MeOH/CO<sub>2</sub>, 60 mL/분, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 91-a (보다 느린 용리) 및 실시예 91-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다.

[1015]

실시예 92, 92-a, 92-b

[1016]

1-(4-클로로-2-(6-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(1,3),2(1,2)-디벤제나시클로노나판-9-일)피리딘-3-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산



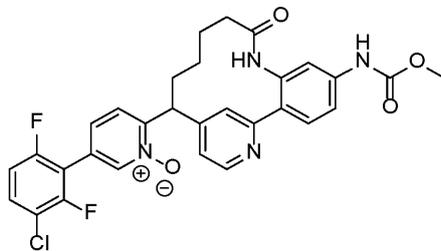
[1017]

[1018] 실시예 92을 실시예 91의 합성에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 12C로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 637 (M+H).

[1019] 실시예 92의 라세미 샘플을 SFC (IC, 21 x 200 mm, 50% MeOH / CO<sub>2</sub>, 60 mL/분, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 92-a (보다 느린 용리) 및 실시예 92-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다.

[1020] 실시예 93, 93-a, 93-b

[1021] 5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1022]

[1023] 93A: 메틸 (3-아미노-4-(4-(5-클로로피콜리노일)피리딘-2-일)페닐)카르바메이트: 표제 화합물을 12A의 합성에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 8로부터 제조하였다. 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, DCM: EtOAc = 100:1에서 5:1)에 의해 정제하였다. MS (ESI) m/z 383.0 (M+H).

[1024] 93B: 메틸 (3-(5-브로모펜탄아미도)-4-(4-(5-클로로피콜리노일)피리딘-2-일)페닐)카르바메이트: 0°C에서 DCM (100 mL) 중 93A (4.00 g, 10.45 mmol) 및 5-브로모펜타노일 클로라이드 (2.29 g, 11.49 mmol)의 혼합물에 Et<sub>3</sub>N (4.37 mL, 31.30 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르: EtOAc = 5:1-1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 545.7, 546.7 (M+H).

[1025] 93C: 메틸 (3-(5-브로모펜탄아미도)-4-(4-((5-클로로피리딘-2-일)(히드록시)메틸)피리딘-2-일)페닐)카르바메이트: 0°C에서 DCM/MeOH (3:1, 100 mL) 중 93B (4.00 g, 7.33 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub> (1.39 g, 36.60 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 염화암모늄 용액 (50 mL)으로 켄칭하였다. 이것을 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 547.1.7, 549.1 (M+H).

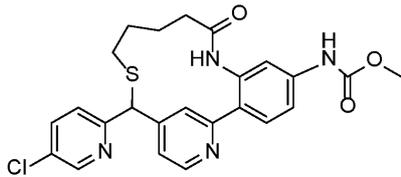
[1026]

93D: S-(5-((2-(4-((5-클로로피리딘-2-일)(히드록시)메틸)피리딘-2-일)-5-((메톡시카르보닐)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜틸) 에탄티오에이트: 0°C에서 DMF (100 mL) 중 93C (5.00 g, 9.13 mmol) 및 DIEA (4.78 mL, 27.40 mmol)의 용액에 티오아세트산 (1.957 mL, 27.40 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 물 (300 mL)로 희석하고, DCM (200 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르: EtOAc = 5:1-1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

MS (ESI) m/z 543.2 (M+H).

[1027] 93E: S-(5-((2-(4-((5-클로로피리딘-2-일)((메틸술폰닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)-5-((메톡시카르보닐)아미노)페닐)아미노)-5-옥소헵틸) 에탄티오에이트: 0℃에서 DCM (120 mL) 중 93D (4.70 g, 8.66 mmol) 및 TEA (3.62 mL, 26.00 mmol)의 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (1.38 mL, 17.31 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이것을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 621.1 (M+H).

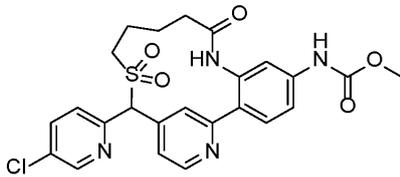
[1028] 93F: 메틸 (10-(5-클로로피리딘-2-일)-4-옥소-9-티아-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로데카관-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1029]

[1030] 0℃에서 EtOH (300 mL) 중 KOH (0.542 g, 9.66 mmol)의 혼합물에 DCM (10 mL) 중 93E (4.00 g, 6.44 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이것을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 483.1 (M+H).

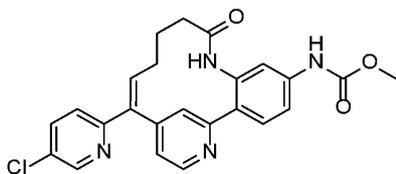
[1031] 93G: 메틸 (10-(5-클로로피리딘-2-일)-9,9-디옥시도-4-옥소-9-티아-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로데카관-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1032]

[1033] 0℃에서 물 (75 mL) 중 칼륨 퍼옥시모노술포에이트 (4.84 g, 7.87 mmol)의 용액에 MeOH (75 mL) 중 93F (3.80 g, 7.87 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 13시간 동안 교반하였다. 이것을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (200 mL)으로 희석하고, DCM (200 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 515.1 (M+H).

[1034] 93H: 메틸 (E)-(9-(5-클로로피리딘-2-일)-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나관-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1035]

[1036] DCM (10 mL) 및 t-BuOH (30 mL) 중 KOH (5.88 g, 105 mmol) 및 93G (2.70 g, 5.24 mmol)의 현탁액에 40℃에서 CCl<sub>4</sub> (2.024 mL, 20.97 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이것을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르: EtOAc = 3:1-1:3)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 449.1 (M+H).

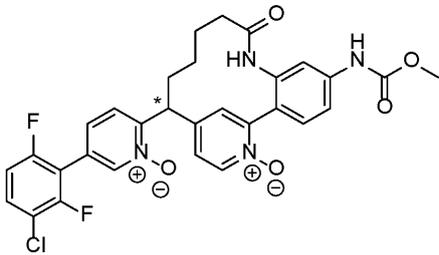
[1037] 실시예 93:

[1038] 실시예 93을 실시예 50의 합성에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 93H로부터 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC (YMC-약투스 프로 C18, 150 x 30 mm, MeCN/물 (0.1% TFA), 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 579.2 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 12.1, 4.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.46-2.56 (m, 1H), 1.98-2.19 (m, 4H), 1.68-1.72 (m, 1H), 1.50 (brs, 1H), 1.10-1.18 (m, 1H).

[1039] 실시예 93의 라세미 샘플을 SFC (칼럼 AD, 250 mm x 30 mm, 55% EtOH 80 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 93-a (빠른 용리) 및 실시예 93-b (보다 느린 용리)를 수득하였다.

[1040] 실시예 94

[1041] 9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1-옥시도피리딘-2-일)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-3-아자-1(2,4)-피리딘-1-움아-2(1,2)-벤제나시클로노나판 1<sup>1</sup>-옥시드

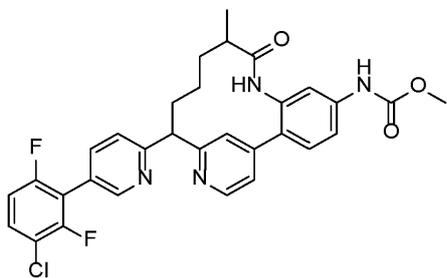


[1042]

[1043] 실시예 94를 역상 HPLC (YMC-약투스 프로 C18, 150 x 30 mm, 0.5% TFA 포함 물 중 20-50% MeCN, 40 mL/분)에 의해 실시예 93으로부터 단리시켰다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 595 (M+H); <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9.60 (br. s., 1H), 8.59-8.71 (m, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.36 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69-7.83 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 4.67-4.75 (m, 1H), 3.69-3.81 (m, 3H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.03-2.24 (m, 3H), 1.80 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 2H), 1.35 (br. s., 1H).

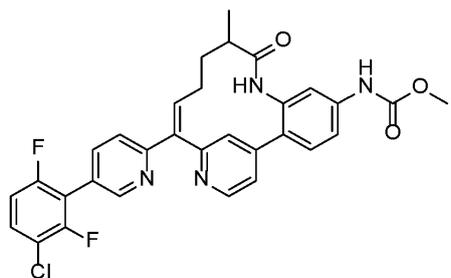
[1044] 실시예 95-a, 95-b, 95-c, 95-d

[1045] 메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(4,2)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트



[1046]

[1047] 95A: 메틸 (Z)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(4,2)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:

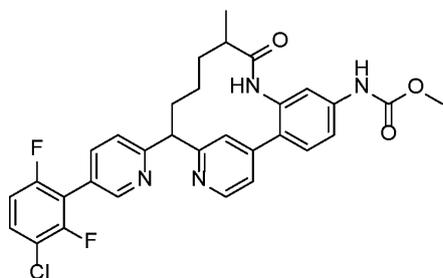


[1048]

[1049] 표제 화합물을 50C의 합성에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 중간체 10으로부터 제조하였다. 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 1:1로 용리함)에 의해 정제하였다. MS (ESI) m/z 575.1 (M+H).

[1050] 95A의 라세미 샘플을 SFC (키랄팩 AD, 250 x 30 mm, 50% EtOH (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>, 80 mL /분)에 의한 키랄 분리기에 적용하여 95A-a (보다 빠른 용리) 및 95A-b (보다 느린 용리)를 수득하였다.

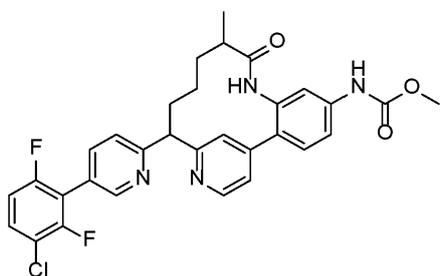
[1051] 95B-a/95B-b: 메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(4,2)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1052]

[1053] THF (2 mL) 중 95A-a (120 mg, 0.209 mmol) 및 라니-니켈 (12.25 mg, 0.209 mmol)의 혼합물을 수소 (1 atm) 하에 25°C에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 (주의, 가연성), 필터 케이크를 메탄올 (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (YMC-약투스 프로 C18, 150 x 30 mm, MeCN/물 (0.1% TFA), 40 mL/분)에 의해 정제하여 95B-a, MS (ESI) m/z 577.2 (M+H) 및 95B-b, MS (ESI) m/z 577.2 (M+H)를 수득하였다.

[1054] 95B-c/95B-d: 메틸 (9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-5-메틸-4-옥소-3-아자-1(4,2)-피리디나-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1055]

[1056] 2종의 부분입체이성질체 95B-c/95B-d의 혼합물을 95B-a/95B-d의 합성에 기재된 절차에 의해 95A-b로부터 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC (YMC-약투스 프로 C18, 150 x 30 mm, MeCN/물 (0.1% TFA), 40 mL/분)에 의해 정제하여 95B-c (보다 빠른 용리), MS (ESI) m/z 577.2 (M+H) 및 95B-d (보다 느린 용리), MS (ESI) m/z 577.2 (M+H)를 수득하였다.

[1057] 실시예 95-a/95-b/95-c/95-d:

[1058] 실시예 95-a/95-b/95-c/95-d를 실시예 13의 합성에 기재된 절차에 의해 각각 95B-a/95B-b/95B-c/95B-d로부터 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC (YMC-약투스 프로 C18, 100 x 21 mm, MeCN/물 (0.1% TFA), 25 mL/분)에 의해

정제하였다.

[1059] 실시예 95-a: MS (ESI) m/z 593.2 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.61 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.82 (q, J = 10.7 Hz, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 1.15 - 1.03 (m, 1H).

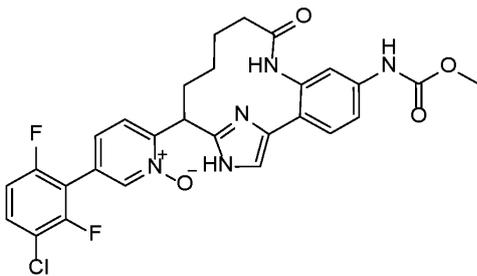
[1060] 실시예 95-b: MS (ESI) m/z 593.2 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.61 - 8.54 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.44 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.11 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 2H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.63 - 0.47 (m, 1H).

[1061] 실시예 95-c: MS (ESI) m/z 593.2 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.61 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.82 (q, J = 10.7 Hz, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 1.15 - 1.03 (m, 1H).

[1062] 실시예 95-d: MS (ESI) m/z 593.2 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.61 - 8.54 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.44 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.11 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 2H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.63 - 0.47 (m, 1H).

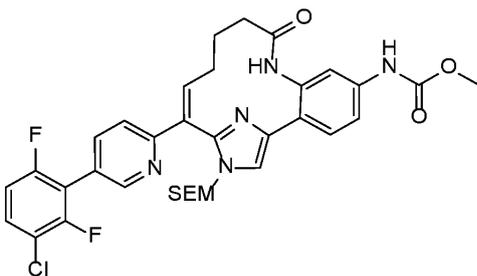
[1063] 실시예 96 (라세미체), 96-a 및 96-b

[1064] (Z)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1065]

[1066] 96A: 메틸 ((1<sup>2</sup>Z,8Z)-9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:

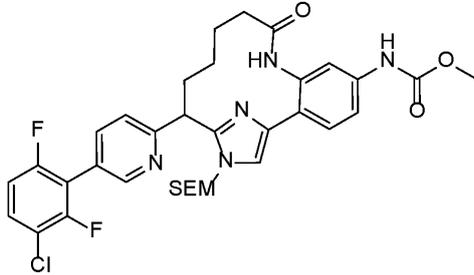


[1067]

[1068] 표제 화합물을 50C에 기재된 절차에 의해 중간체 56으로부터 제조하였다. 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬

칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 1:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 680 (M+H).

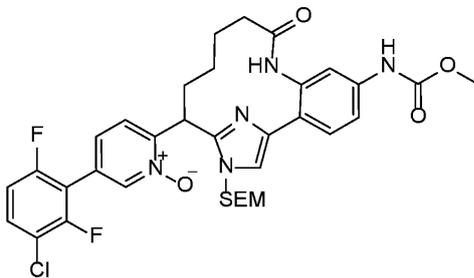
[1069] 96B: 메틸 (Z)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1070]

[1071] THF (40 ml) 중 96A (1.1 g, 1.455 mmol)의 탁한 용액에 큰 과량의 라니 니켈을 첨가하였다. 혼합물을 수소 (40 psi) 하에 실온에서 1시간 동안 진탕시켰다. 병에 DCM 중 10% 메탄올 200 mL를 첨가하고, 10분 동안 초음파처리하였다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통한 여과에 의해 제거하고, DCM 중 10% MeOH 200 mL에 이어서 메탄올 50 mL로 세척하였다 (주의! 촉매를 절대 공기 중에 노출시키지 말 것). 촉매를 물 (10 mL)로 덮고 물로 덮인 용기 중에 폐기하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (50 mL) 중에 현탁시키고, 여과하였다. 고체를 메탄올에 이어서 디에틸 에테르로 행구었다. 이것을 밤새 공기-건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 683 (M+H).

[1072] 96C: (Z)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



[1073]

[1074] 자기 교반 막대를 갖는 둥근 바닥 플라스크 100 ml에, 96B (7 g, 10.26 mmol) 및 아세트산 (35.0 ml)을 채웠다. 이것을 수조에 실온에서 넣고, 교반 슬러리 혼합물에 냉각 피아세트산 (아세트산 중 39%wt, 51.1 ml, 308 mmol)을 첨가하였다. 이것을 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 큰 비커 중에 얼음 (1000 g), 티오황산나트륨 (81 g, 513 mmol) 및 탄산나트륨 (98 g, 923 mmol)의 교반 혼합물 내로 천천히 옮겼다. 옮긴 후, 혼합물을 모든 얼음이 녹을 때까지 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체 케이크를 물로 행구고, 공기 건조시켰다. 조 생성물을 DCM/MeOH (5:1) 중에 재용해시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (0-85% EtOAc/DCM 및 0-6% MeOH/DCM로 용리함, 각각)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 698 (M+H).

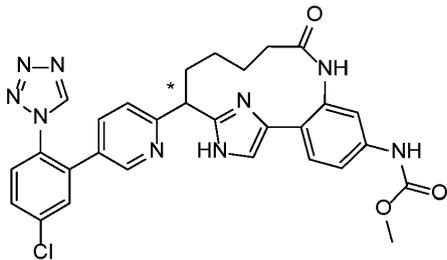
[1075] 실시예 96:

[1076] 96C (2.4 g, 3.44 mmol) 및 DCM (12.00 ml)이 채워진 플라스크에 TFA (13.24 ml, 172 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이것을 분리 깔때기 내로 옮기고, 얼음 (200 g) 및 탄산나트륨 (25.5 g, 241 mmol)의 교반 혼합물에 천천히 옮겼다. 혼합물을 DCM (150 ml x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-6% MeOH/DCM으로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 568 (M+H).

[1077] 라세미 실시예 96의 샘플을 SFC (AS-H, 250 x 30 mm; 50% 메탄올 (0.05% 디에틸아민)/CO<sub>2</sub>, 80 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 96-a (보다 느린 용리) 및 실시예 96-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 568 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8.57 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 5.7, 8.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 4.97 (dd, J = 6.9, 10.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.51 (m, 2H), 1.12 (m, 1H).

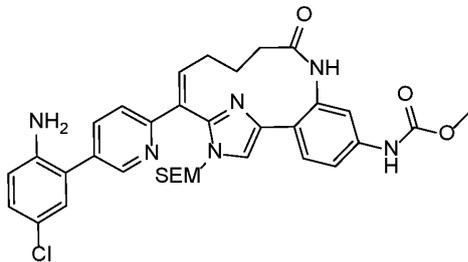
[1078] 실시예 97

[1079] 메틸 (Z)-(9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트



[1080]

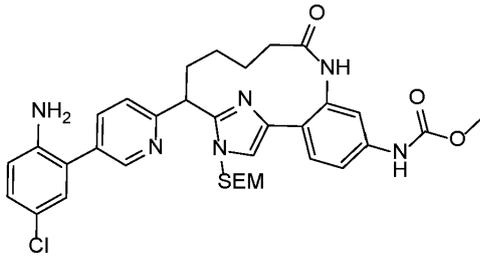
[1081] 97A: 메틸 ((1<sup>2</sup>Z,8Z)-9-(5-(2-아미노-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-8-엔-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1082]

[1083] 자기 교반 막대를 갖는 마이크로웨이브 반응기 바이알에, 중간체 56 (200 mg, 0.326 mmol), 중간체 33 (166 mg, 0.653 mmol), 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드 (21.28 mg, 0.033 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (135 mg, 0.979 mmol), THF (9 mL) 및 물 (3 mL)을 채웠다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O (10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 TLC (1000 μm, 석유 에테르: EtOAc = 1: 2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 659 (M+H).

[1084] 97B: 메틸 (Z)-(9-(5-(2-아미노-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



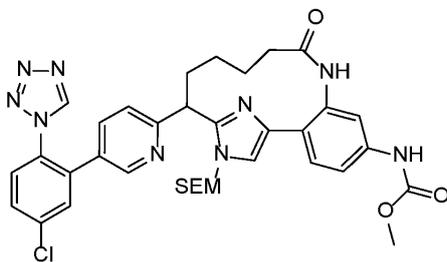
[1085]

[1086]

표제 화합물을 102B에 기재된 절차에 의해 97A로부터 제조하였다. 이것을 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 661 (M+H).

[1087]

97C: 메틸 (Z)-(9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1088]

[1089]

HOAc (5 mL) 중 97B (120 mg, 0.127 mmol)의 용액에, 트리메틸 오르토포르메이트 (135 mg, 1.270 mmol) 및 아지드화나트륨 (49.5 mg, 0.762 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaNO<sub>2</sub> (30 mL) 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 퀘칭하였다. 이것을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 714 (M+H).

[1090]

실시예 97:

[1091]

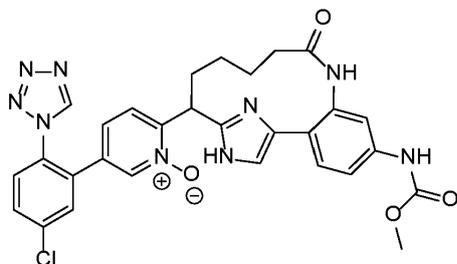
실시예 97을 실시예 11에 기재된 절차에 의해 97C로부터 제조하였다. 잔류물을 역상 HPLC (YMC-악투스 프로 C18, 150 x 30 mm, MeCN/물 (0.1% TFA), 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 584 (M+H).

[1092]

실시예 98 (라세미체), 98-a 및 98-b

[1093]

(Z)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1094]

[1095]

실시예 98을 실시예 96에 기재된 절차에 의해 97C로부터 제조하였다. 이것을 역상 HPLC에 의해 정제하여 라세미 생성물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 600 (M+H).

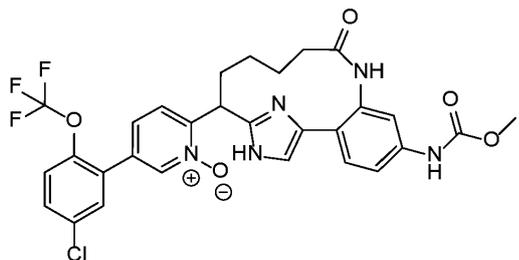
[1096]

실시예 98의 샘플을 SFC (OD-3, 4.6 x 50 mm, CO<sub>2</sub> 중 40% 메탄올 (0.05% 디에틸아민); 4 mL/분; 40°C)에 의한

키랄 분리에 적용하여 실시예 98-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 98-b (보다 느린 용리)를 획득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 600 (M+H); <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 2H), 7.67 - 7.76 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.11 - 2.35 (m, 3H), 1.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.29 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.13 (m, 1H).

[1097] 실시예 99, 99-a, 99-b

[1098] (Z)-5-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



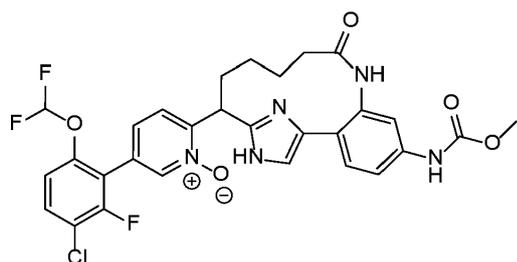
[1099]

[1100] 실시예 99를 실시예 96의 합성에 기재된 절차에 의해 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC (YMC-악투스 프로 C18, 150 x 30 mm, MeCN/물 (0.1% TFA), 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 획득하였다. MS (ESI) m/z 616.2 (M+H).

[1101] 실시예 99의 라세미 샘플을 SFC (AS-H, 250 x 21 mm, 40% 에탄올 (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>, 60 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 99-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 99-b (제2 용리)를 획득하였다. MS (ESI) m/z 616.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.53 (s, 1H), 7.74 - 7.54 (m, 5H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.56 - 2.24 (m, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.73 - 1.57 (m, 1H), 1.31 - 1.14 (m, 2H).

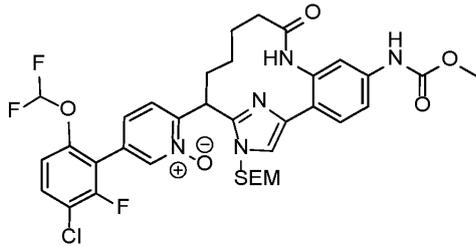
[1102] 실시예 100, 100-a, 100-b

[1103] (Z)-5-(3-클로로-6-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1104]

[1105] 100A: (Z)-5-(3-클로로-6-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드: (트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



[1106]

[1107]

표제 화합물을 96C의 합성에 기재된 절차에 의해 제조하였다. 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5%로 용리함)에 의해 정제하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 746 (M+H).

[1108]

실시예 100, 100-a 및 100-b

[1109]

100A (89 mg, 0.119 mmol), HCl (디옥산 중 4 N) (1.2 mL, 4.77 mmol) 및 물 (0.298 mL)의 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 7%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 616 (M+H).

[1110]

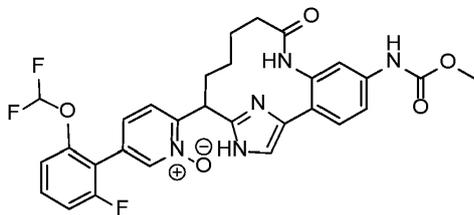
실시예 100의 라세미 샘플을 SFC (IC, 21 x 250 mm, 48% MeOH / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 60 mL/분, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 100-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 100-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 616(M+H).

[1111]

실시예 101, 101-a, 101-b

[1112]

(Z)-5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1113]

[1114]

실시예 101을 실시예 100의 합성에 기재된 절차에 의해 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 582(M+H).

[1115]

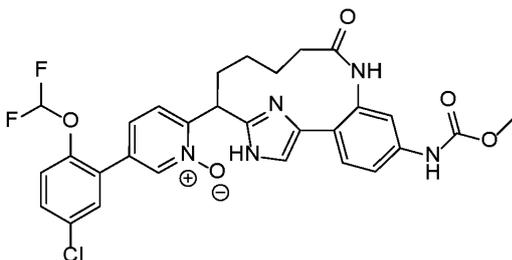
실시예 101의 라세미 샘플을 SFC (OJ, 30 x 250 mm, 45% MeOH+ 0.2%DEA / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 70 mL/분, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 101-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 101-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 582 (M+H).

[1116]

실시예 102, 102-a, 102-b

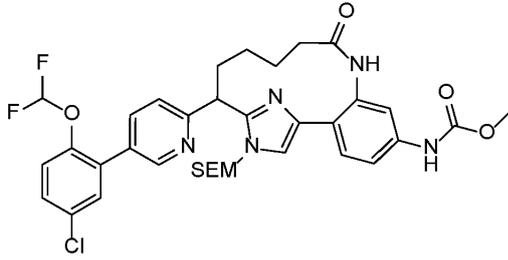
[1117]

(Z)-5-(5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1118]

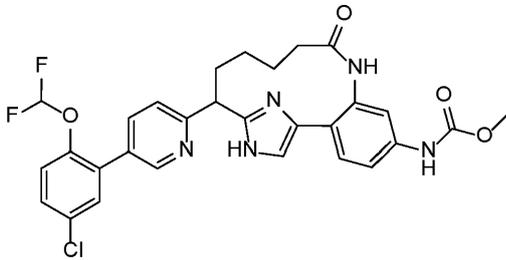
[1119] 102A: 메틸 (Z)-(9-(5-(5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1120]

[1121] 표제 화합물을 96B의 합성에 기재된 절차에 의해 제조하였다. MS (ESI) m/z 712 (M+H).

[1122] 102B: 메틸 (Z)-(9-(5-(5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1123]

[1124] 102A (2.82 g, 3.96 mmol)를 HCl (디옥산 중 4 M) (36 ml, 144 mmol) 및 물 (3.60 ml) 중에 용해시켰다. 용액을 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 얼음 (30 g) 및 포화 수성 탄산나트륨 (30 mL)의 교반 혼합물에 천천히 첨가하였다. 고체가 침전되었고, 혼합물을 밤새 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (2x20 mL) 및 디에틸 에테르 (20 mL)로 행구었다. 이것을 공기건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 581.9 (M+H).

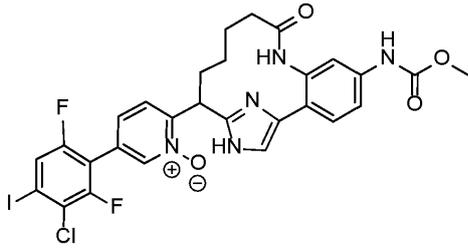
[1125] 실시예 102:

[1126] 아세트산 16 mL 중 102B (1.85 g, 3.18 mmol)의 용액에 피아세트산 (아세트산 중 39% 용액) (16 mL, 96 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이것을 얼음 (500 g), 포화 탄산나트륨 (100 mL) 및 포화 티오황산나트륨 (100 mL)의 교반 혼합물에 천천히 첨가하였다. 침전물이 형성되었고, 1시간 동안 숙성시킨 후 여과하였다. 회색 고체를 수집하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 598.0 (M+H).

[1127] 실시예 102의 라세미 샘플을 SFC (크로마실-5, 30 x 250 mm, 60% MeOH-MeCN (2:1) / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 70 mL/분, 35°C)에 의해 키랄 분리에 적용하여 실시예 102-a (보다 느린 용리) 및 실시예 102-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 582 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.13 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.22 (t, J = 73.5 Hz, 1 H), 4.82 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 2.47 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.14 (m, 1H).

[1128] 실시예 103, 103-a, 103-b

[1129] (Z)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로-4-아이오도페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



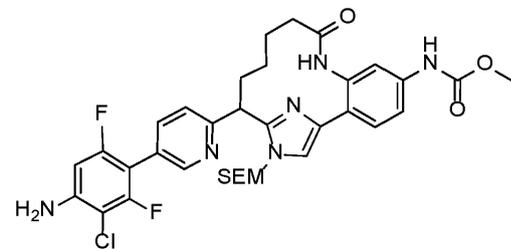
[1130]

[1131]

103A: 4-브로모-2-클로로-3,5-디플루오로아닐린: DMF (3.8 mL) 중 4-브로모-3,5-디플루오로아닐린 (400 mg, 1.923 mmol) 및 NCS (257 mg, 1.923 mmol)의 혼합물을 60°C에서 90분 동안 교반하였다. 이것을 디에틸 에테르 (40 mL)로 희석하고, 물 (20 mL), 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 = 50%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 242, 244 (M+H).

[1132]

103B: 메틸 (Z)-(9-(5-(4-아미노-3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



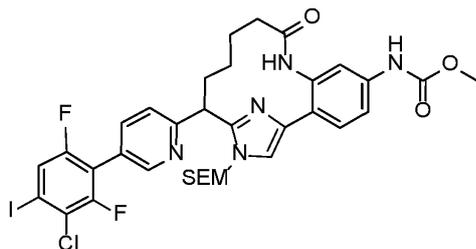
[1133]

[1134]

표제 화합물을 102B의 합성에 기재된 절차에 의해 중간체 55 및 109A로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 698 (M+H).

[1135]

103C: 메틸 (Z)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로-4-아이오도페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1136]

[1137]

아질산나트륨 (0.252 mL, 0.252 mmol), 103B (160 mg, 0.229 mmol), 염산 (37%wt, 1.5 mL), 물 (3.00 mL) 및 아세트니트릴 (3 mL)의 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 수성 KI (1 M, 0.241 mL, 0.241 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수성 탄산칼륨 (10%wt, 1 mL) 및 수성 티오황산나트륨 (포화, 1 mL)을 첨가하였다. 수성 탄산나트륨 (10%)을 첨가하여 용액의 pH를 8로 조정하였다. 황색 침전물이 형성되었고, 1시간 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 공기 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 7%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 808 (M+H).

[1138]

실시예 103, 103-a 및 103-b:

[1139]

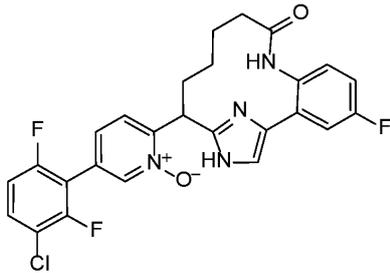
실시예 103을 실시예 102의 합성에 기재된 절차에 의해 103C로부터 제조하였다. 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마

토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 694 (M+H).

[1140] 라세미 실시예 103의 샘플을 SFC (OJ, 21 x 250 mm, 25% MeOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>, 100 bar, 60 mL/분, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 103-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 103-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 694 (M+H).

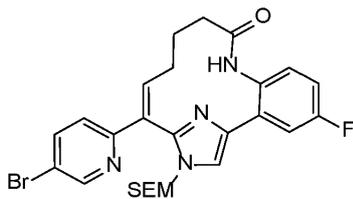
[1141] 실시예 104, 104-a 및 104-b

[1142] ((Z)-9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-4-온



[1143]

[1144] 104A: (1<sup>2</sup>Z,8Z)-9-(5-브로모피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-8-엔-4-온:



[1145]

[1146] 표제 화합물을 12C의 합성에 기재된 절차에 의해 중간체 15 및 중간체 18로부터 제조하였다. 이것을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 5:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 557, 559 (M+H).

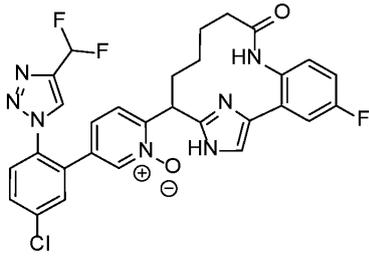
[1147] 실시예 104:

[1148] 실시예 104를 실시예 96의 합성에 기재된 절차에 의해 104A로부터 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 513 (M+H).

[1149] 라세미 생성물의 샘플을 SFC (AS-H, 4.6 x 150 mm, 5 μm; 에탄올 (0.05% 디에틸아민)/CO<sub>2</sub> 구배; 3 mL/분, 40°C)를 사용한 키랄 분리에 적용하여 실시예 104-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 104-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 513 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8.57 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 6.0, 8.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.00 - 4.96 (m, 1H), 2.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.88 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 1.75 - 1.50 (m, 2H), 1.12 (m, 1H).

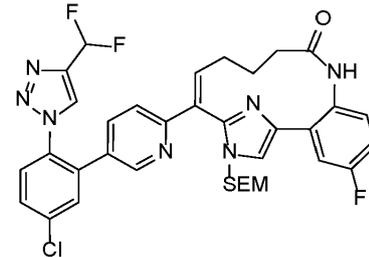
[1150] 실시예 105, 105-a, 105-b

[1151] (Z)-5-(5-클로로-2-(4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1152]

[1153] 105A: (1<sup>Z</sup>,8Z)-9-(5-(5-클로로-2-(4-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-8-엔-4-온:



[1154]

[1155] 툴루엔 (10 mL) 중 104A (230 mg, 0.413 mmol) 및 중간체 46 (194 mg, 0.495 mmol)의 용액에, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (175 mg, 0.835 mmol) 및 Ad<sub>2</sub>nBuP 비페닐 전촉매 (55.2 mg, 0.083 mmol)를 질소 하에 글로브 박스에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각되도록 하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 TLC (석유 에테르: EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 706 (M+H).

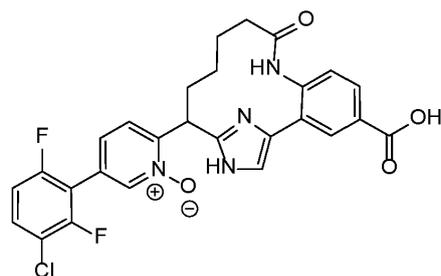
[1156] 실시예 105:

[1157] 실시예 105를 실시예 96의 합성에 기재된 절차에 의해 105A로부터 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 594 (M+H).

[1158] 실시예 105의 샘플을 SFC (룩스 셀룰로스-2, 30 x 250 mm, 45% EtOH/CO<sub>2</sub>; 80 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 105-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 105-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 594 (M+H); <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 2H), 7.65 - 7.72(m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.38 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.81 - 7.13 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.24 - 2.50 (m, 2H), 1.87 - 2.15 (m, 2H), 1.45 - 1.69 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 0.79 - 1.01 (m, 1H).

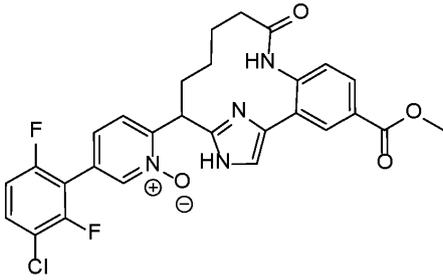
[1159] 실시예 106, 106-a, 106-b

[1160] (Z)-2-(2<sup>5</sup>-카르복시-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드



[1161]

[1162] 106A: (Z)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>5</sup>-(메톡시카르보닐)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



[1163]

[1164] 표제 화합물을 실시예 96의 합성에 기재된 절차에 의해 중간체 15 및 중간체 20으로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 553 (M+H).

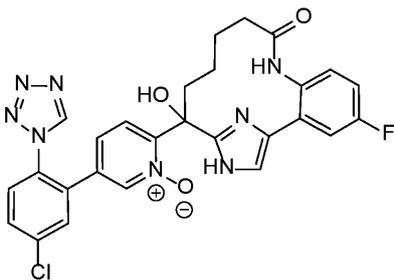
[1165] 실시예 106:

[1166] THF/H<sub>2</sub>O (5:1, 5 mL) 중 106A (100 mg, 0.181 mmol)의 용액에 25°C에서 LiOH (13 mg, 0.543 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하고, 이것을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 539 (M+H).

[1167] 실시예 106의 샘플을 SFC (AD, 30 mm x 250 mm, 10µm; 45% IPA/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 40°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 106-a (보다 느린 용리) 및 실시예 106-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 539 (M+H); <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 - 7.96 (m, 2H), 7.57 - 7.70 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 3.7, 11.2 Hz, 1H), 3.90 (td, J = 6.2, 12.2 Hz, 1H), 2.33 - 2.61 (m, 3H), 2.06 - 2.28 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1168] 실시예 107 (라세미체), 107-a 및 107-b

[1169] (Z)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-9-히드록시-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1170]

[1171] 107A: 1-(5-브로모피리딘-2-일)-1-(4-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)부트-3-엔-1-올: -40°C에서 THF (40 mL) 중 중간체 15 (3.2 g, 6.30 mmol)의 용액에, 알릴마그네슘 브로마이드의 용액 (THF 중 1 M, 12.59 mL, 12.59 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이것을 교반하면서 0°C로 30분 동안 가온하였다. 이것을 포화 수성 염화암모늄 (20 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 550, 552 [M+H].

[1172] 107B: 1-(4-(2-아미노-5-플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-(5-브로모피리딘-2-일)부트-3-엔-1-올: 표제 화합물을 12A의 합성에 기재된 절차에 의해 107A로부터 제조하였다. 이것을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: EtOAc = 30:1에서 5:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하였

다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 533, 535 [M+H].

[1173] 107C: N-(2-(2-(1-(5-브로모피리딘-2-일)-1-히드록시부트-3-엔-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)-4-플루오로페닐)부트-3-엔아미드 표제 화합물을 1C의 합성에 기재된 절차에 의해 107B로부터 제조하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트 구배로 용리함)에 의해 정제하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 601, 603 [M+H].

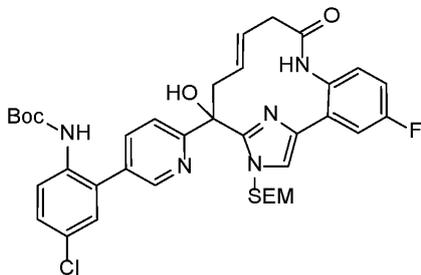
[1174] 107D: (1Z,6E)-9-(5-브로모피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-9-히드록시-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-6-엔-4-온:



[1175]

[1176] DCE (탈기됨, 15 mL) 중 107C (280 mg, 0.465 mmol) 및 그룹스 II 촉매 ((1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리텐)디클로로(페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀) 루테늄) (158 mg, 0.186 mmol)의 용액을 질소 하에 120°C에서 마이크로웨이브 반응기에서 30분 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:1에서 2:1 v/v로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 573, 575 [M+H].

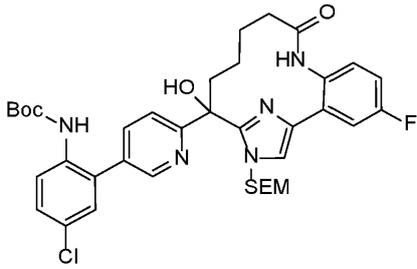
[1177] 107E: tert-부틸 (4-클로로-2-(6-((1Z,6E)-2<sup>5</sup>-플루오로-9-히드록시-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-6-엔-9-일)피리딘-3-일)페닐)카르바메이트:



[1178]

[1179] THF (8 mL) 및 물 (2 mL) 중 107D (120 mg, 0.209 mmol), 중간체 40 (89 mg, 0.251 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (15.3 mg, 0.021 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72.3 mg, 0.523 mmol)의 혼합물을 질소 하에 65°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (실리카 겔, 석유: EtOAc = 2:1 v/v)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 720 [M+H].

[1180] 107F: tert-부틸 (Z)-(4-클로로-2-(6-(2<sup>5</sup>-플루오로-9-히드록시-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘-3-일)페닐)카르바메이트:



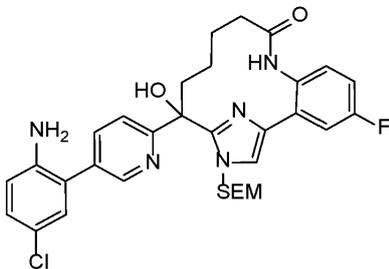
[1181]

[1182]

THF (5 mL) 중 107E (450 mg, 0.625 mmol) 및 라니-니켈 (3.67 mg, 0.062 mmol)의 혼합물을 수소 (1 atm) 하에 18시간 동안 교반하였다. 이것을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 고체를 DCM으로 행구었다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. 이것을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 722 [M+H].

[1183]

107G: (Z)-9-(5-(2-아미노-5-클로로페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-9-히드록시-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-4-온:



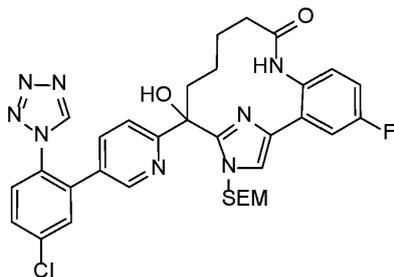
[1184]

[1185]

화합물 107F (400 mg, 0.554 mmol)를 DCM (5 mL) 중 트리플루오로아세트산 (1 mL, 12.98 mmol)으로 20°C에서 3시간 동안 처리하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DCM으로 희석하였다. 용액을 포화 수성 탄산나트륨 (20 mL)으로 조심스럽게 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. 이것을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 622 [M+H].

[1186]

107H: (Z)-9-(5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)피리딘-2-일)-2<sup>5</sup>-플루오로-9-히드록시-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-4-온:



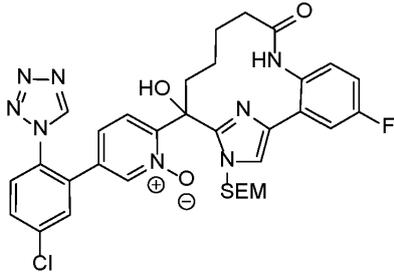
[1187]

[1188]

AcOH (3 mL) 중 107G (345 mg, 0.554 mmol)의 용액에 실온에서 트리메틸 오르토포르메이트 (1.23 mL, 11.09 mmol) 및 아지드화나트륨 (721 mg, 11.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 이것을 포화 수성 탄산나트륨 (30 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-TLC (실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 2 v/v)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 675 [M+H].

[1189]

107I: (Z)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-9-히드록시-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



[1190]

[1191] 피아세트산 (아세트산 중 10%, 2 mL, 0.133 mmol) 중 107H (90 mg, 0.133 mmol)의 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>으로 켄칭하고, 혼합물의 pH를 포화 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>에 의해 약 7로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. 이것을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 691 [M+H].

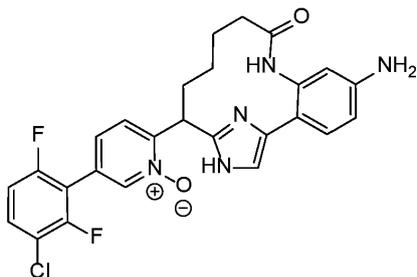
[1192] 실시예 107:

[1193] DCM (2 mL) 중 107I (110 mg, 0.064 mmol)의 용액에, 20°C에서 (R)-2-아미노-3-메르캅토프로판산 (38.6 mg, 0.318 mmol) 및 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 이것을 30% 수성 암모니아 (5 mL)로 중화시키고, 0°C에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 라세미 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 561 [M+H].

[1194] 라세미 실시예 107의 샘플을 SFC (OD, 50 x 4.6 mm, CO<sub>2</sub> 중 메탄올 40% (0.05% 디에틸아민), 4 mL/분, 40°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 107-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 107-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 561.2 [M+H+]; <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.50-1.11 (m, 3H).

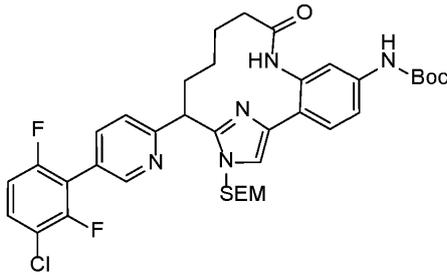
[1195] 실시예 108, 108-a, 108-b

[1196] (Z)-2-(2<sup>4</sup>-아미노-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드



[1197]

[1198] 108A: tert-부틸 (Z)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



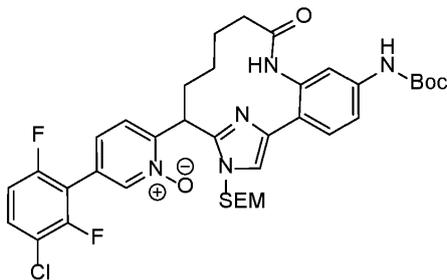
[1199]

[1200]

표제 화합물을 102B의 합성에 기재된 절차에 의해 중간체 15 및 중간체 40으로부터 제조하였다. MS (ESI) m/z 724.3 (M+H).

[1201]

108B: (Z)-2-(2<sup>4</sup>-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드:



[1202]

[1203]

DCM (50 mL) 중 108A (4 g, 5.52 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (1.39 g, 16.57 mmol) 및 우레아-과산화수소 착물 (1:1) (1.56 g, 16.57 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 무수물 (3.48 g, 16.57 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 (포화, 100 mL) 및 수성 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (포화, 100 mL)의 혼합물에 붓고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 740.2 (M+H).

[1204]

108B의 라세미 샘플을 SFC (칼럼 AD, 250 mm x 50 mm, 45% EtOH / CO<sub>2</sub>, 200 ml/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 108B-a (보다 빠른 용리) 및 108B-b (보다 느린 용리)를 수득하였다.

[1205]

실시예 108-a: (R,Z)-2-(2<sup>4</sup>-아미노-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드: DCM (15 mL) 중 108B-a (1.5 g, 2.026 mmol) 및 (R)-2-아미노-3-메르캅토프로판산 (1.23 g, 10.13 mmol)의 교반 혼합물에 TFA (10 mL, 130 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 509.9 (M+H).

[1206]

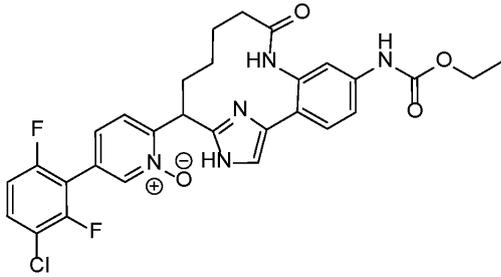
실시예 108-b: (S,Z)-2-(2<sup>4</sup>-아미노-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드: 실시예 108-b를 실시예 108-a의 합성에 기재된 절차에 의해 108B-b로부터 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 509.9 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.71 (brs, 1H), 11.42 (brs, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dt, J = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.45 (dd, J = 2.4, 8.2 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 3.4, 12.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.83 - 2.62 (m, 1H), 2.66 - 2.44 (m, 2H), 2.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 2H).

[1207]

실시예 109, 109-a, 109-b

[1208]

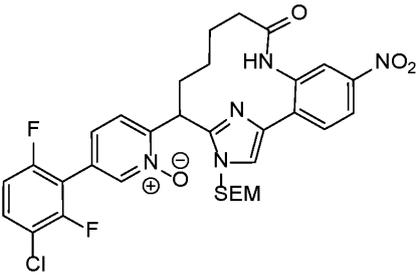
(Z)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((에톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1209]

[1210]

109A: (Z)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-니트로-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



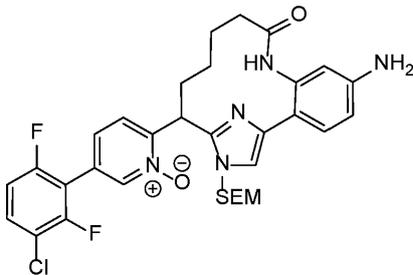
[1211]

[1212]

118A (400 mg, 0.55 mmol, 50%) 및 피아세트산 (15 mL, 아세트산 중 8%wt)의 혼합물을 30°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수 (200 mL)에 붓고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>을 첨가하여 pH를 8로 조정하였다. 수성 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (포화, 400 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (800 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 670.3 (M+H).

[1213]

109B: (Z)-2-(2<sup>4</sup>-아미노-4-옥소-11-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드):



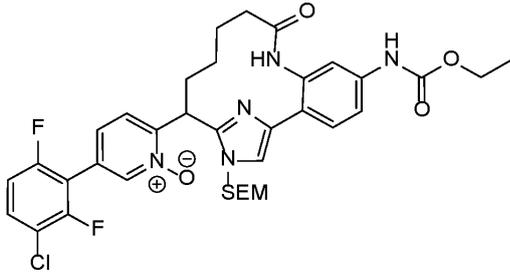
[1214]

[1215]

109A (400 mg, 0.30 mmol, 40%), 아담 촉매 (100 mg, 0.44 mmol), EtOAc (10 mL) 및 MeOH (2 mL)의 혼합물을 H<sub>2</sub> 풍선 하에 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 640.3 (M+H).

[1216]

109C: (Z)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((에톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드:



[1217]

[1218] 0°C에서 DCM (10 mL) 중 109B (350 mg, 조 물질), 및 DIEA (0.12 mL, 0.66 mmol)의 교반 혼합물에 에틸 클로로포르메이트 (47.50 mg, 0.44 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것에 H<sub>2</sub>O (20 mL)를 첨가하고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 712.2 (M+H).

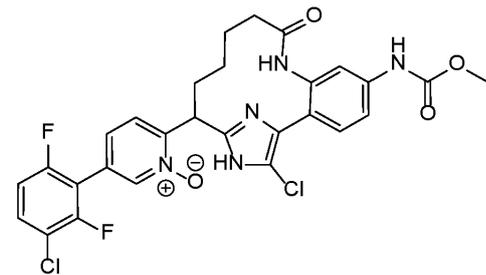
[1219] 실시예 109:

[1220] DCM (3 mL) 중 109C (140 mg, 조 물질) 및 (R)-2-아미노-3-메르캅토프로판산 (71.60 mg, 0.59 mmol)의 교반 혼합물에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 582.3 (M+H).

[1221] 실시예 109의 라세미 샘플을 SFC (칼럼: AS, 250 x 30 mm, 50% EtOH / CO<sub>2</sub>, 70 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하고 역상 HPLC에 의해 추가로 정제하여 실시예 109-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 109-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 581.9 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.58 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 5.9, 8.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 4.97 (dd, J = 6.4, 11.2 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.34 (brs, 2H), 2.26 - 2.09 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 1H), 1.71 - 1.49 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 - 0.97 (m, 1H).

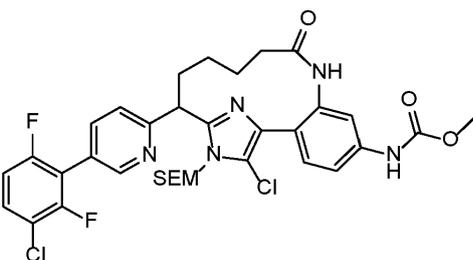
[1222] 실시예 110, 110-a, 110-b

[1223] (Z)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(1<sup>5</sup>-클로로-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1224]

[1225] 110A: 메틸 (Z)-1<sup>5</sup>-클로로-9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1226]

[1227]  $\text{CHCl}_3$  (4 mL) 중 96B (100 mg, 0.15 mmol) 및 2-클로로-1, 3-비스(메톡시카르보닐)구아니딘 (33.8 mg, 0.16 mmol)의 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  716.1 (M+H).

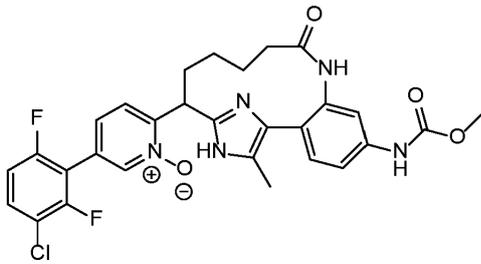
[1228] 실시예 110:

[1229] 실시예 110을 실시예 96의 합성에 기재된 절차에 의해 110A로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  602.1 (M+H).

[1230] 실시예 110의 라세미 샘플 (55 mg, 0.091 mmol)을 SFC (칼럼 AS (250 x 30 mm), 45% EtOH /  $\text{CO}_2$ , 80 mL /분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 110-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 110-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  602.1 (M+H);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.59 - 7.69 (m, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J = 1.7, 8.3$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.61 - 1.42 (m, 2H), 1.26 - 1.08 (m, 1H).

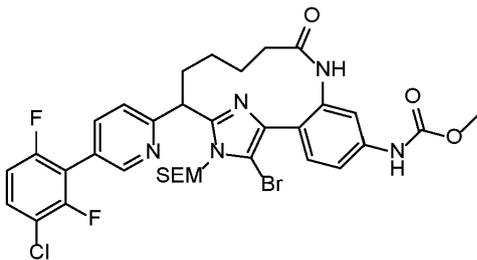
[1231] 실시예 111, 111-a, 111-b

[1232] (Z)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1233]

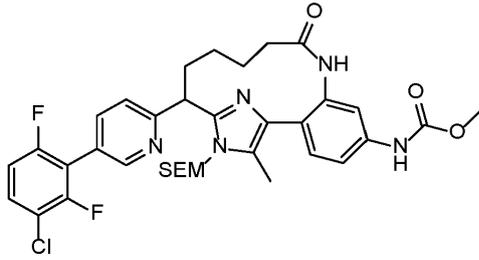
[1234] 111A: 메틸 (Z)-(1<sup>5</sup>-브로모-9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1235]

[1236]  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) 중 102B (650 mg, 0.857 mmol)의 교반 혼합물에 피리디늄 트리브로마이드 (233 mg, 0.729 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것에 수성 중탄산나트륨 (포화, 10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$ : 760, 762 (M+H).

[1237] 111B: 메틸 (Z)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1238]

[1239] 디옥산 (10 ml) 중 111A (570 mg, 0.599 mmol), 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 (226 mg, 1.797 mmol), 탄산칼륨 (331 mg, 2.396 mmol) 및 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (208 mg, 0.180 mmol)의 혼합물을 질소 하에 90°C에서 15시간 동안 교반하였다. 수성 염화암모늄 (포화, 10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC-약투스 프로 C18, 150 x 30 mm, 물 중 34-64% MeCN (0.1% TFA), 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 696.3 (M+H).

[1240] 실시예 111:

[1241] 실시예 111을 실시예 96의 합성 절차에 의해 111B로부터 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC (YMC-약투스 프로 C18, 150 x 30 mm, 물 중 17-47% MeCN (0.1% TFA), 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 582.2 (M+H).

[1242] 실시예 111의 라세미 샘플을 SFC (칼럼 AS, 250 x 30 mm, 50% MeOH / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 111-a (보다 느린 용리) 및 실시예 111-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 582.2 (M+H).

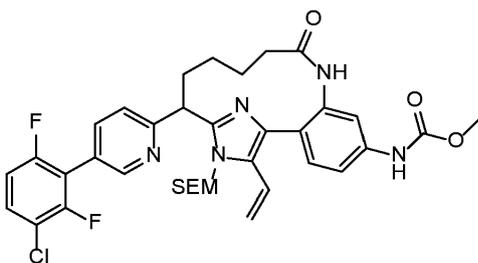
[1243] 실시예 112, 112-a, 112-b

[1244] (Z)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(1<sup>5</sup>-에틸-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1245]

[1246] 112A: 메틸 (Z)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>5</sup>-비닐-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:

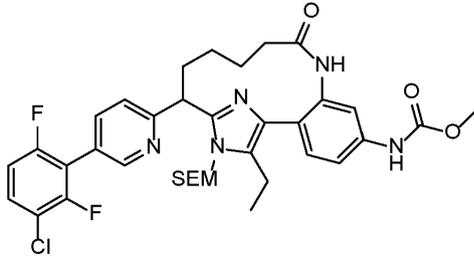


[1247]

[1248] 교반용 막대를 갖는 마이크로웨이브 밀봉 튜브에 102B (150 mg, 0.197 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (32.2 mg, 0.039 mmol), 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (52.8

mg, 0.394 mmol)를 첨가하였다. 이것을 밀봉하고, 질소로 3회 퍼징하였다. 혼합물에 탈기된 에탄올 (1 mL) 및 TEA (0.082 mL, 0.591 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-5% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 708.3 (M+H).

[1249] 112B: 메틸 (Z)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-1<sup>5</sup>-에틸-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1250]

[1251] THF (5 ml) 중 112A (210 mg, 0.296 mmol) 및 라니 니켈 (348 mg, 5.93 mmol)의 혼합물을 수소 (40 psi) 하에 30분 동안 진탕시켰다. 이것을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, DCM 중 10% 메탄올 (2x10 mL)로 행구었다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-5% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 710.3 (M+H).

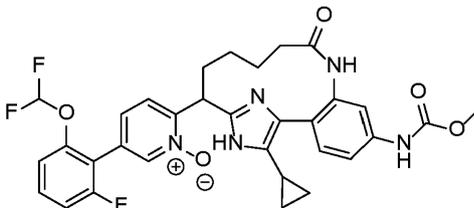
[1252] 실시예 112:

[1253] 실시예 112를 실시예 108의 합성 절차에 의해 112B로부터 제조하였다. 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-7% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 596.2 (M+H).

[1254] 실시예 112의 라세미 샘플을 SFC (RR 웰크, 30 x 250 mm, 65% MeOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>, 70 mL/분, 100 bar, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 112-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 112-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. 2종의 거울상이성질체를 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-7% 메탄올)로 다시 정제하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 596.2 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 3H), 4.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.18 (brs, 1H), 2.04 (brs, 1H), 1.85 (brs, 1H), 1.57 (brs, 1H), 1.33 (brs, 1H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.04 (brs, 1H).

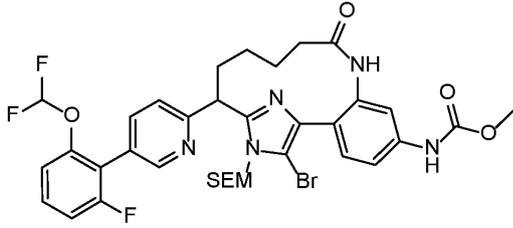
[1255] 실시예 113, 113-a, 113-b

[1256] (Z)-2-(1<sup>5</sup>-시클로프로필-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)피리딘 1-옥시드



[1257]

[1258] 113A: 메틸 (Z)-(1<sup>5</sup>-브로모-9-(5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



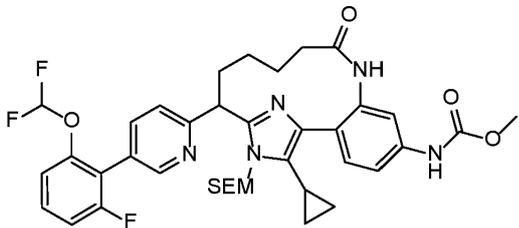
[1259]

[1260]

표제 화합물을 111A의 합성에 기재된 절차에 의해 중간체 56 및 중간체 36으로부터 제조하였다. 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-4.5% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 774.1, 776.1 (M+H).

[1261]

113B: 메틸 (Z)-(1<sup>5</sup>-시클로프로필-9-(5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1262]

[1263]

바이알에 113A (420 mg, 0.542 mmol), 시클로프로필보론산 (69.9 mg, 0.813 mmol), 테트라키스 (188 mg, 0.163 mmol) 및 탄산칼륨 (300 mg, 2.169 mmol)을 채우고, 탈기하고, 질소 (3x)로 재충진하였다. 디옥산 (5.4 mL)을 후속적으로 첨가하고; 생성된 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4.5%로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 736 (M+H).

[1264]

실시예 113:

[1265]

실시예 113을 실시예 102의 합성에 기재된 절차에 의해 113B로부터 제조하였다. 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 7%로 용리함)에 의해 정제하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 622.3 (M+H).

[1266]

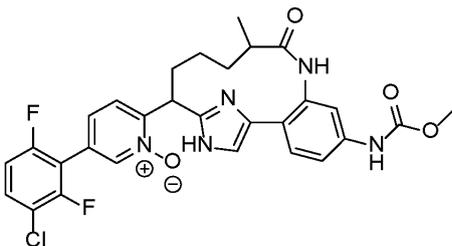
실시예 113의 라세미 샘플을 SFC (RR 웰크, 30 x 250 mm, 45% MeOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>, 70 mL/분, 100 bar, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 113-a (보다 빠른 용리) 및 실시예 113-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 622.3 (M+H).

[1267]

실시예 114, 114-a, 114-b, 114-c, 114-d

[1268]

(Z)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드

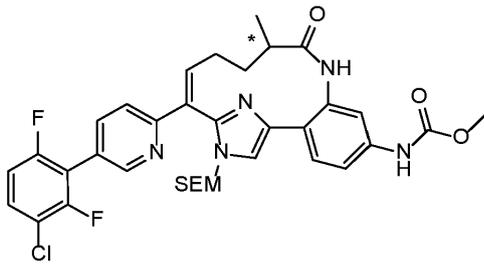


[1269]

[1270]

114A: 메틸  
(Z)-(9-(5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘-2-일)-5-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1<sup>1</sup>H-

3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-2<sup>4</sup>-일)카르바메이트:



[1271]

[1272]

밀봉된 바이알 중 중간체 57 (1.50 g, 2.39 mmol), 2-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (1.31 g, 4.79 mmol), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (0.16 g, 0.24 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.99 g, 7.18 mmol), THF (24 mL) 및 물 (8 mL)의 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-6% 메탄올, 구매)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 694.3 (M+H).

[1273]

상기 생성물의 라세미 샘플을 SFC (키랄팩 AD 250 x 50 mm, 45% EtOH (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>, 200 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 114A-a (보다 빠른 용리) 및 114A-b (보다 느린 용리)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 694.3 (M+H).

[1274]

실시에 114-a/ 114-b:

[1275]

실시에 114-a/114-b의 혼합물을 실시에 102의 합성에 기재된 절차에 의해 114A-a로부터 제조하였다.

[1276]

2종의 부분입체이성질체의 샘플을 SFC (키랄팩 AS-H 250 x 30 mm, 에탄올 40% (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>, 70 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시에 114-a (보다 빠른 용리) 및 실시에 114-b (보다 느린 용리)를 수득하였다.

[1277]

실시에 114-a: MS (ESI) m/z 582.2 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 5.8, 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 6.0, 11.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.42 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.78 - 0.65 (m, 1H).

[1278]

실시에 114-b: MS (ESI) m/z 582.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.56 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 5.7, 8.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.88 - 4.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.22 (brd, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 - 1.04 (m, 1H).

[1279]

실시에 114-c/114-d:

[1280]

실시에 114-c/114-d의 혼합물을 실시에 102의 합성에 기재된 절차에 의해 114A-b로부터 제조하였다.

[1281]

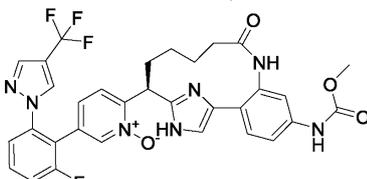
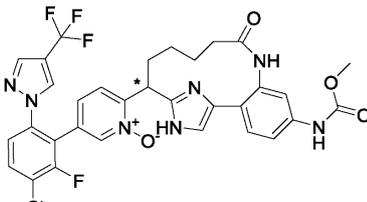
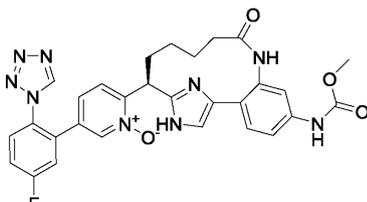
2종의 부분입체이성질체의 샘플을 SFC (키랄팩 AS-H 250 x 30 mm, 에탄올 40% (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>, 70 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시에 114-c (보다 빠른 용리) 및 실시에 114-d (보다 느린 용리)를 수득하였다.

[1282]

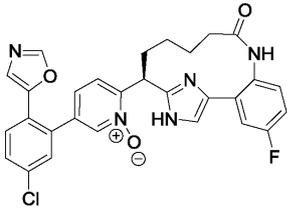
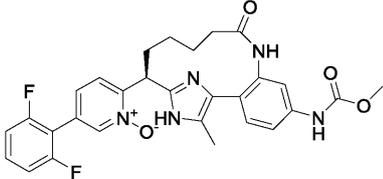
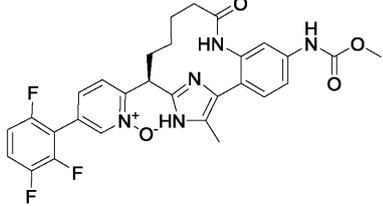
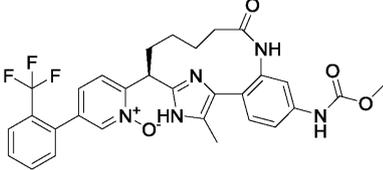
실시에 114-c: MS (ESI) m/z 582.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.56 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 5.7, 8.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.88 - 4.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.22 (brd, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 - 1.04 (m, 1H).

[1283] 실시예 114-d: MS (ESI) m/z 582.2 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 5.8, 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 6.0, 11.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.42 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.78 - 0.65 (m, 1H).

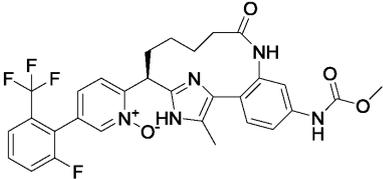
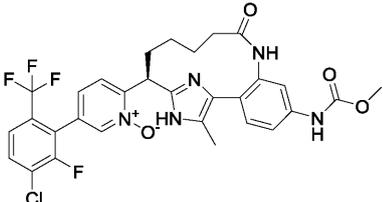
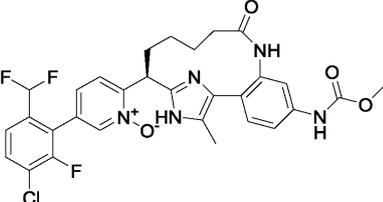
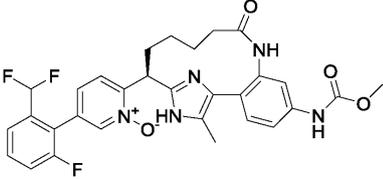
[1284] 하기 화합물을 적절한 출발 물질을 사용하여 실시예 96 또는 실시예 102에 기재된 절차에 의해 합성하였다. 이들을 LC/MS에 의해 특징화하였다.

Ex	구조 및 명칭	키랄 분리 SFC 조건	MS (M+H)
115	(R,Z)-5-(2-플루오로-6-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-2-(2 <sup>4</sup> -((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1 <sup>H</sup> -3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드 	OJ (250 x 30 mm), 45% MeOH / CO <sub>2</sub> , 100 bar, 60 mL/분, 35°C 보다 빠른 용리	650.2
116	(Z)-5-(3-클로로-2-플루오로-6-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-2-(2 <sup>4</sup> -((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1 <sup>H</sup> -3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드 		684.1
117	(R,Z)-5-(5-플루오로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2 <sup>4</sup> -((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1 <sup>H</sup> -3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드 	크로마실 5 (250 x 30 mm), 50% MeOH: MeCN (2:1) / CO <sub>2</sub> , 100 bar, 70 mL/분, 35°C 보다 빠른 용리	650.2

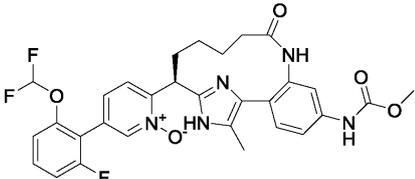
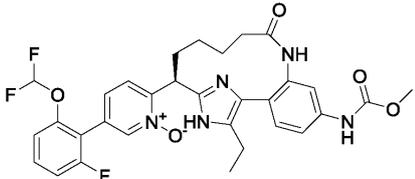
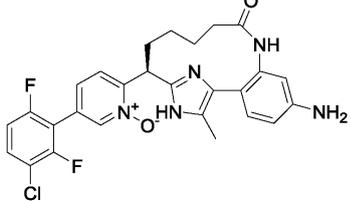
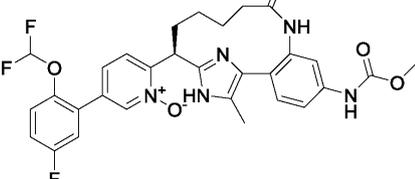
[1285]

<p>118</p>	<p>(Z)-5-(5-클로로-2-(옥사졸-5-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-1<sup>H</sup>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OJ (250 x 21 mm), 에탄올 (0.05% 디에틸아민) / CO<sub>2</sub>, 구배: 60 mL/분, 40°C 보다 느린 용리</p>	
<p>119</p>	<p>(R,Z)-5-(2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>H</sup>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD (250 x 30 mm), 55% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 70 mL/분 보다 빠른 용리</p>	<p>548.0</p>
<p>120</p>	<p>(R,Z)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>H</sup>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS-H (250 x 20 mm), 35% MeOH (0.1% DEA) / CO<sub>2</sub>, 60 mL/분 보다 느린 용리</p>	<p>566.1</p>
<p>121</p>	<p>(R,Z)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>H</sup>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD (250 x 30 mm), 50% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 70 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>580.0</p>

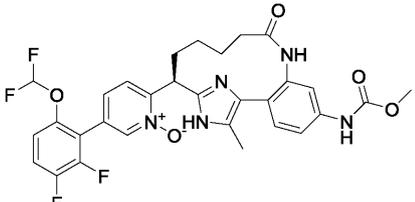
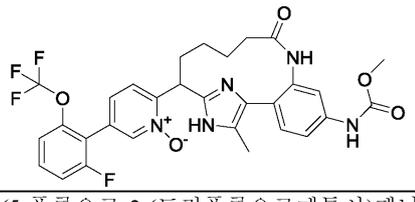
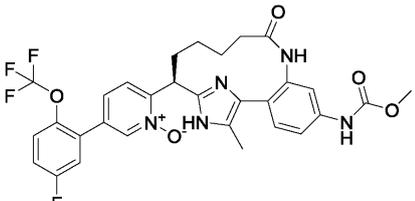
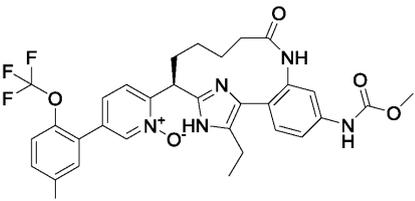
[1286]

<p>122</p>	<p>(R,Z)-5-(2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>(S,S) 웰크-O 1 (250 x 30 mm) 40% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>598.0</p>
<p>123</p>	<p>(R,Z)-5-(3-클로로-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD (250 x 30 mm), 40% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>632.2</p>
<p>124</p>	<p>(R,Z)-5-(3-클로로-6-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>(S,S) 웰크-O 1 (250 x 30 mm) 50% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>613.9</p>
<p>125</p>	<p>(R,Z)-5-(2-(디플루오로메틸)-6-플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>(S,S) 웰크-O 1 (250 x 30 mm) 50% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>580.0</p>

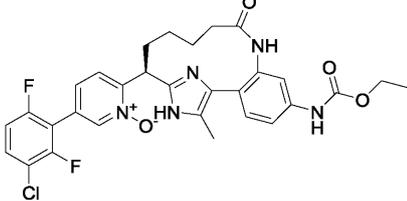
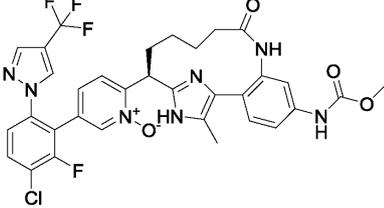
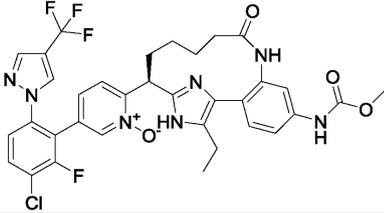
[1287]

<p>126</p>	<p>(R,Z)-5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>(R,R) 웰크-O 1 (250 x 30 mm) 65% MeOH (0.2% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 70 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>596.2</p>
<p>127</p>	<p>(R,Z)-5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-(1<sup>5</sup>-에틸-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD (250 x 21 mm), 45% MeOH (0.2% DEA) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>610.3</p>
<p>128</p>	<p>(R,Z)-2-(2<sup>4</sup>-아미노-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS-H (250 x 30 mm), 40% EtOH (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>, 60 mL/분 보다 느린 용리</p>	<p>524.1</p>
<p>129</p>	<p>(R,Z)-5-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS-H (250 x 30 mm), 40% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분 보다 느린 용리</p>	<p>596.0</p>

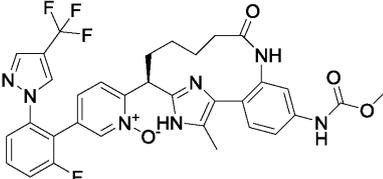
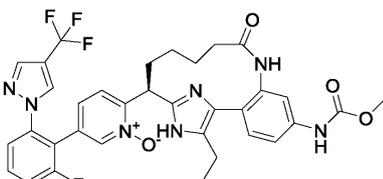
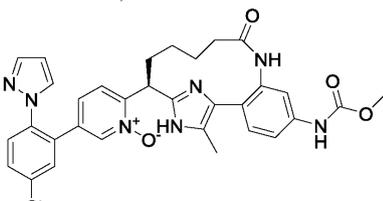
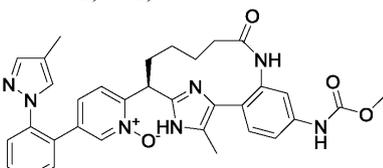
[1288]

<p>130</p>	<p>(R,Z)-5-(6-(디플루오로메톡시)-2,3-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD (250 x 21 mm), 40% MeOH (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>614.0</p>
<p>131</p>	<p>(R,Z)-5-(2-플루오로-6-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC (250 x 30 mm), 80% MeOH: MeCN (2:1) / CO<sub>2</sub>, 70 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>614.1</p>
<p>132</p>	<p>(R,Z)-5-(5-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD (250 x 21 mm), 35% MeOH (0.2% DEA) / CO<sub>2</sub>, 55 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>614.2</p>
<p>133</p>	<p>(R,Z)-2-(1<sup>5</sup>-에틸-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(5-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>크로마실-5 (250 x 30 mm), 50% MeOH (0.2% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 70 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>628.3</p>

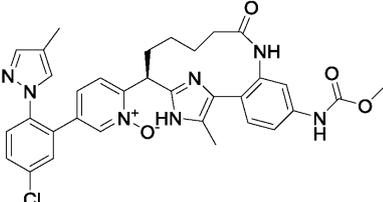
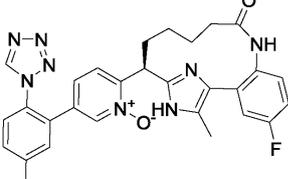
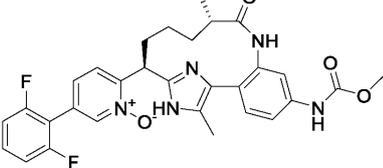
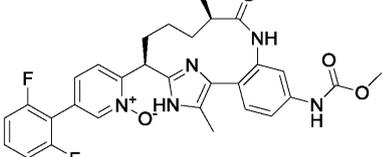
[1289]

<p>134</p>	<p>(<i>R,Z</i>)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((에톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD-H (250 x 30 mm), 55% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>596.0</p>
<p>135</p>	<p>(<i>R,Z</i>)-5-(3-클로로-2-플루오로-6-(4-(트리플루오로메틸)-1<i>H</i>-피라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC (250 x 21 mm), 55% MeOH (0.2% DEA) / CO<sub>2</sub>, 55 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>698.2</p>
<p>136</p>	<p>(<i>R,Z</i>)-5-(3-클로로-2-플루오로-6-(4-(트리플루오로메틸)-1<i>H</i>-피라졸-1-일)페닐)-2-(1<sup>5</sup>-에틸-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>(<i>S,S</i>) 웰크-O 1 (250 x 50 mm) 40% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>712.0</p>

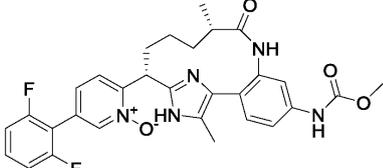
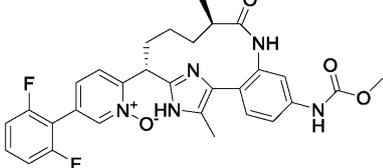
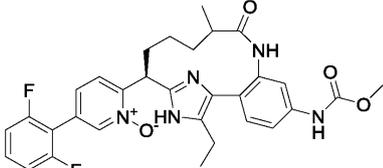
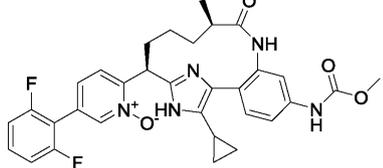
[1290]

<p>137</p>	<p>(R,Z)-5-(2-플루오로-6-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC (250 x 21 mm), 55% MeOH (0.2% DEA) / CO<sub>2</sub>, 55 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>664.3</p>
<p>138</p>	<p>(R,Z)-2-(1<sup>5</sup>-에틸-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(2-플루오로-6-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD (250 x 30 mm), 40% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>678.3</p>
<p>139</p>	<p>(R,Z)-5-(5-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS (250 x 30 mm), 45% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>612.0</p>
<p>140</p>	<p>(R,Z)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS (250 x 30 mm), 40% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>592.0</p>

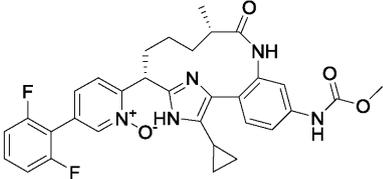
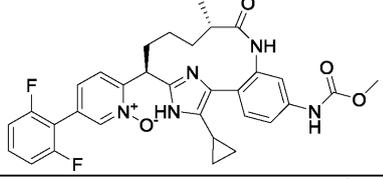
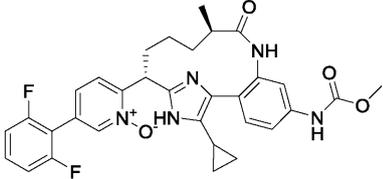
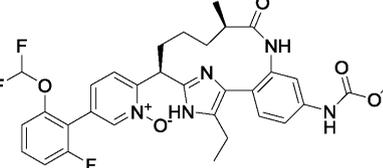
[1291]

<p>141</p>	<p>(<i>R,Z</i>)-5-(5-클로로-2-(4-메틸-1<i>H</i>-피라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS (250 x 30 mm), 40% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>626.0</p>
<p>142</p>	<p>(<i>R,Z</i>)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-1<sup>5</sup>-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(5-플루오로-2-(1<i>H</i>-테트라졸-1-일)페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>(<i>S,S</i>) 웰크-O 1 (250 x 50 mm) 40% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>543.1</p>
<p>143-a</p>	<p>5-(2,6-디플루오로페닐)-2-((<i>5S,9R,Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>(<i>R,R</i>) 웰크-O 1 (250 x 30 mm) 40% MeOH (0.2% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 70 ml/분 제1 용리</p>	<p>562.1</p>
<p>143-b</p>	<p>5-(2,6-디플루오로페닐)-2-((<i>5R,9R,Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>(<i>R,R</i>) 웰크-O 1 (250 x 30 mm) 40% MeOH (0.2% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 70 ml/분 제2 용리</p>	<p>562.1</p>

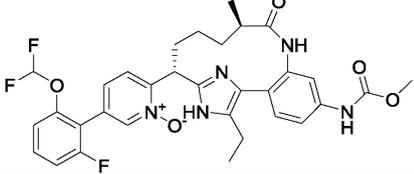
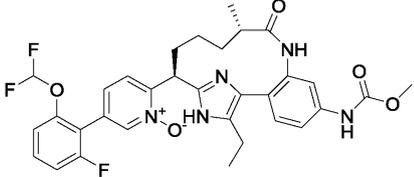
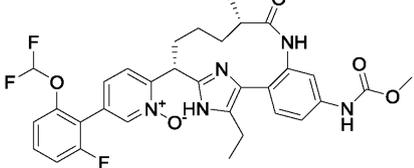
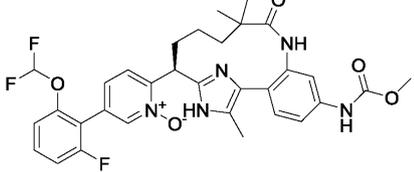
[1292]

<p>143-c</p>	<p>5-(2,6-디플루오로페닐)-2-((5<i>S</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>(R,R) 웰크-O 1 (250 x 30 mm) 40% MeOH (0.2% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 70 ml/분 제3 용리</p>	<p>562.1</p>
<p>143-d</p>	<p>5-(2,6-디플루오로페닐)-2-((5<i>R</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>(R,R) 웰크-O 1 (250 x 30 mm) 40% MeOH (0.2% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 70 ml/분 제4 용리</p>	<p>562.1</p>
<p>144</p>	<p>5-(2,6-디플루오로페닐)-2-((9<i>R</i>,<i>Z</i>)-1<sup>5</sup>-에틸-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OZ (250 x 21 mm), 50% MeOH (0.2% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>576.1</p>
<p>145-a</p>	<p>2-((5<i>R</i>,9<i>R</i>,<i>Z</i>)-15-시클로프로필-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5-(2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OZ (250 x 21 mm), 60% MeOH (0.2% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 50 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>588.3</p>

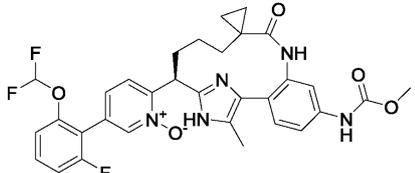
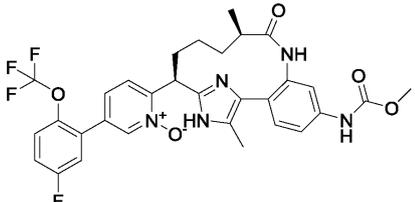
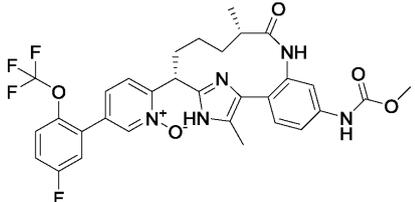
[1293]

<p>145-b</p>	<p>2-((5<i>S</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-15-시클로프로필-2<sup>4</sup>- ((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자- 1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5- (2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OZ (250 x 21 mm), 60% MeOH (0.2% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 50 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>588.3</p>
<p>145-c</p>	<p>2-((5<i>R</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-15-시클로프로필-2<sup>4</sup>- ((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자- 1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5- (2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC (250 x 30 mm), 65% MeOH (0.2% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 70 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>588.3</p>
<p>145-d</p>	<p>2-((5<i>S</i>,9<i>R</i>,<i>Z</i>)-15-시클로프로필-2<sup>4</sup>- ((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자- 1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)-5- (2,6-디플루오로페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC (250 x 30 mm), 65% MeOH (0.2% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 70 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>588.3</p>
<p>146-a</p>	<p>5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-((5<i>R</i>,9<i>R</i>,<i>Z</i>)- 1<sup>2</sup>-에틸-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소- 1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)- 벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC, 250 x 21 mm, 50% MeOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>, 60 mL/분 제1 용리</p>	<p>624.3</p>

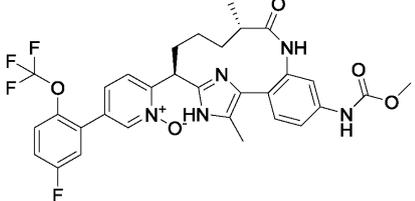
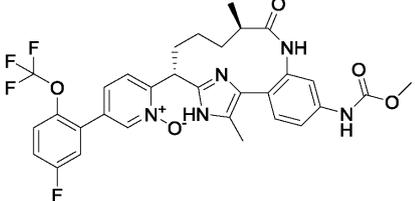
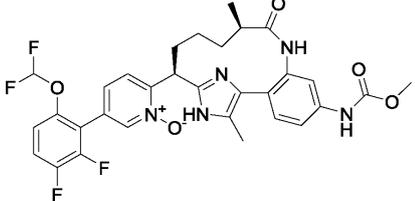
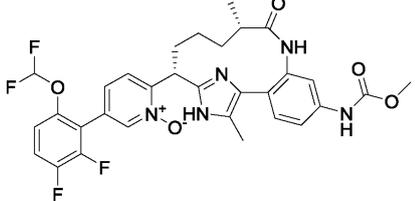
[1294]

<p>146-b</p>	<p>5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-((5<i>R</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-1<sup>5</sup>-에틸-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC, 250 x 21 mm, 50% MeOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>, 60 mL/분 제1 용리</p>	<p>624.3</p>
<p>146-c</p>	<p>5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-((5<i>S</i>,9<i>R</i>,<i>Z</i>)-1<sup>5</sup>-에틸-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC, 250 x 21 mm, 50% MeOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>, 60 mL/분 제1 용리</p>	<p>624.3</p>
<p>146-d</p>	<p>5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-((5<i>S</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-1<sup>5</sup>-에틸-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-5-메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC, 250 x 21 mm, 50% MeOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>, 60 mL/분 제1 용리</p>	<p>624.3</p>
<p>147</p>	<p>(<i>R</i>,<i>Z</i>)-5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-(2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5,5-트리메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD (250 x 30 mm), 40% 2-프로판올 (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 50 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>624.3</p>

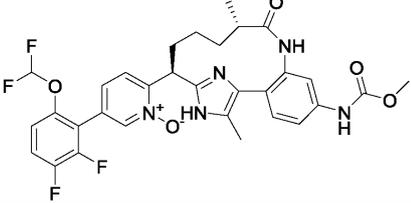
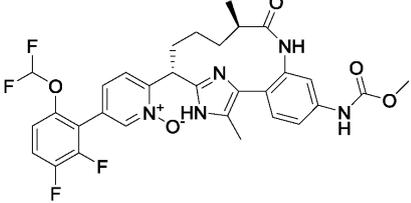
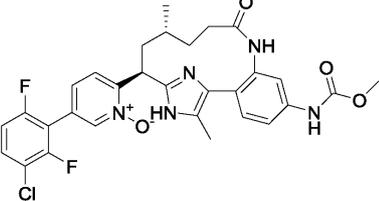
[1295]

<p>148</p>	<p>(<i>R,Z</i>)-5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-(4'-(메톡시카르보닐)아미노)-5'-메틸-4'-옥소스피로[시클로프로판-1,5'-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판]-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS (250 x 30 mm), 50% EtOH (0.1% 암모니아) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>622.3</p>
<p>149-a</p>	<p>5-(5-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-((5<i>R</i>,9<i>R,Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5-디메틸-4-옥소-1<sup>1H</sup>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD (250 x 21 mm), 43% MeOH (0.2% DEA) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>628.1</p>
<p>149-b</p>	<p>5-(5-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-((5<i>S</i>,9<i>S,Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5-디메틸-4-옥소-1<sup>1H</sup>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD (250 x 21 mm), 43% MeOH (0.2% DEA) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>628.1</p>

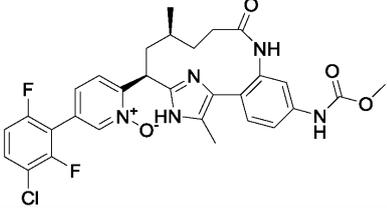
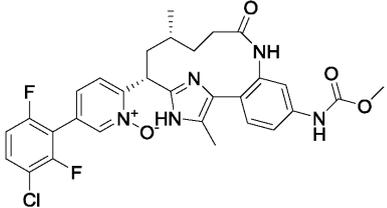
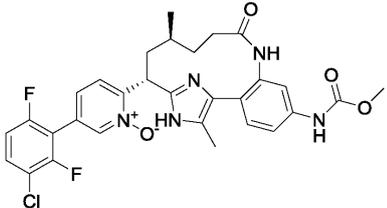
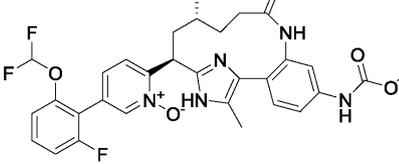
[1296]

<p>149-c</p>	<p>5-(5-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-((5<i>S</i>,9<i>R</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD (250 x 30 mm), 37% MeOH (0.2% DEA) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>628.1</p>
<p>149-d</p>	<p>5-(5-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-((5<i>R</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD (250 x 30 mm), 37% MeOH (0.2% DEA) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>628.1</p>
<p>150-a</p>	<p>5-(6-(디플루오로메톡시)-2,3-디플루오로페닐)-2-((5<i>R</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS (250 x 30 mm), 45% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>628.2</p>
<p>150-b</p>	<p>5-(6-(디플루오로메톡시)-2,3-디플루오로페닐)-2-((5<i>S</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS (250 x 30 mm), 45% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>628.2</p>

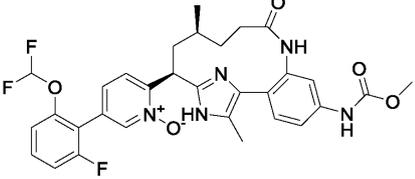
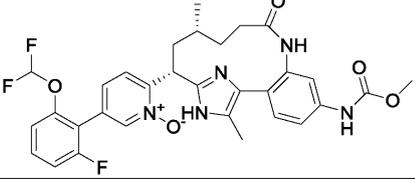
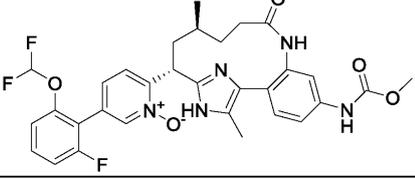
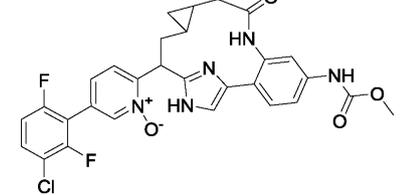
[1297]

<p>150-c</p>	<p>5-(6-(디플루오로메톡시)-2,3-디플루오로페닐)-2-((5<i>S</i>,9<i>R</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD (250 x 30 mm), 45% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>627.9</p>
<p>150-d</p>	<p>5-(6-(디플루오로메톡시)-2,3-디플루오로페닐)-2-((5<i>R</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,5-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD (250 x 30 mm), 45% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>627.9</p>
<p>151-a</p>	<p>5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-((7<i>R</i>,9<i>R</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,7-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 x 30 mm, 50% IPA(0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분 보다 빠른 용리</p>	<p>595.9</p>

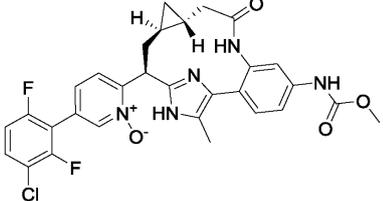
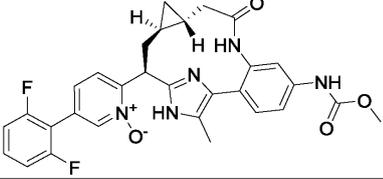
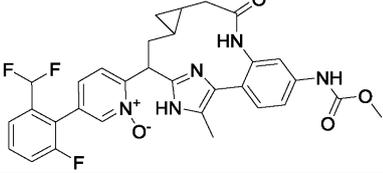
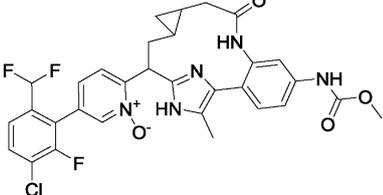
[1298]

<p>151-b</p>	<p>5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-((7<i>S</i>,9<i>R</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,7-디메틸-4-옥소-1<sup>1<i>H</i></sup>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 x 30 mm, 50% IPA(0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분 보다 느린 용리</p>	<p>595.9</p>
<p>151-c</p>	<p>5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-((7<i>R</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,7-디메틸-4-옥소-1<sup>1<i>H</i></sup>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 x 30 mm, 55% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분 보다 빠른 용리</p>	<p>595.9</p>
<p>151-d</p>	<p>5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-((7<i>S</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,7-디메틸-4-옥소-1<sup>1<i>H</i></sup>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 x 30 mm, 55% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분 보다 느린 용리</p>	<p>595.9</p>
<p>152-a</p>	<p>5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-((7<i>R</i>,9<i>R</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,7-디메틸-4-옥소-1<sup>1<i>H</i></sup>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 x 30 mm, 55% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분 보다 빠른 용리</p>	<p>610.0</p>

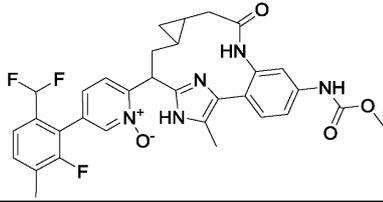
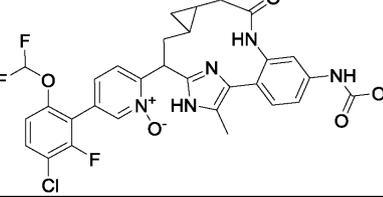
[1299]

<p>152-b</p>	<p>5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-((7<i>S</i>,9<i>R</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,7-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 x 30 mm, 55% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분 보다 느린 용리</p>	<p>610.0</p>
<p>152-c</p>	<p>5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-((7<i>R</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,7-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 x 30 mm, 40% IPA(0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분 보다 빠른 용리</p>	<p>610.0</p>
<p>152-d</p>	<p>5-(2-(디플루오로메톡시)-6-플루오로페닐)-2-((7<i>S</i>,9<i>S</i>,<i>Z</i>)-2<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-1<sup>5</sup>,7-디메틸-4-옥소-1<sup>1</sup><i>H</i>-3-아자-1(4,2)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD, 250 x 30 mm, 40% IPA(0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 mL/분 보다 느린 용리</p>	<p>610.0</p>
<p>153</p>	<p>(<i>Z</i>)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(1<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-7-옥소-2<sup>1</sup><i>H</i>-8-아자-2(4,2)-이미다졸라-1(1,2)-벤제나-5(1,2)-시클로프로파나시클로옥타판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>라세미</p>	<p>580.0</p>

[1300]

<p>154</p>	<p>5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-((5<sup>1</sup>R,5<sup>2</sup>R,3R,Z)-1<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-2<sup>5</sup>-메틸-7-옥소-2<sup>1</sup>H-8-아자-2(4,2)-이미다졸라-1(1,2)-벤제나-5(1,2)-시클로프로파나시클로옥타판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC (250 x 21 mm), 55% MeOH (0.2% DEA) / CO<sub>2</sub>, 55 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>594.0</p>
<p>155</p>	<p>5-(2,6-디플루오로페닐)-2-((5<sup>1</sup>R,5<sup>2</sup>R,3R,Z)-1<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-2<sup>5</sup>-메틸-7-옥소-2<sup>1</sup>H-8-아자-2(4,2)-이미다졸라-1(1,2)-벤제나-5(1,2)-시클로프로파나시클로옥타판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC (250 x 21 mm), 55% MeOH (0.2% DEA) / CO<sub>2</sub>, 55 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>560.0</p>
<p>156</p>	<p>(Z)-5-(2-(디플루오로메틸)-6-플루오로페닐)-2-(1<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-2<sup>5</sup>-메틸-7-옥소-2<sup>1</sup>H-8-아자-2(4,2)-이미다졸라-1(1,2)-벤제나-5(1,2)-시클로프로파나시클로옥타판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>라세미</p>	<p>592.1</p>
<p>157</p>	<p>(Z)-5-(3-클로로-6-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2-(1<sup>4</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-2<sup>5</sup>-메틸-7-옥소-2<sup>1</sup>H-8-아자-2(4,2)-이미다졸라-1(1,2)-벤제나-5(1,2)-시클로프로파나시클로옥타판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>라세미</p>	<p>626.2</p>

[1301]

158	<p>(Z)-5-(6-(디플루오로메틸)-2-플루오로-3-메틸페닐)-2-(1<sup>4</sup>-(메톡시카르보닐)아미노)-2<sup>5</sup>-메틸-7-옥소-2<sup>1</sup>H-8-아자-2(4,2)-이미다졸라-1(1,2)-벤제나-5(1,2)-시클로프로파나시클로옥타판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	라세미	606.2
159	<p>(Z)-5-(3-클로로-6-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)-2-(1<sup>4</sup>-(메톡시카르보닐)아미노)-2<sup>5</sup>-메틸-7-옥소-2<sup>1</sup>H-8-아자-2(4,2)-이미다졸라-1(1,2)-벤제나-5(1,2)-시클로프로파나시클로옥타판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	라세미	642.2

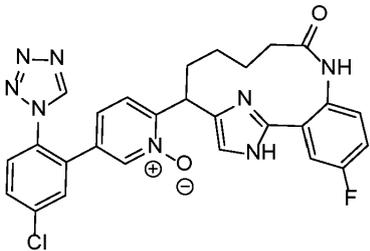
[1302]

[1303]

실시예 160 (라세미체), 160-a 및 160-b

[1304]

(Z)-5-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(2,4)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1305]

[1306]

실시예 160을 실시예 97 및 실시예 98의 합성에 기재된 절차에 의해 중간체 17 및 중간체 18로부터 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 545 (M+H).

[1307]

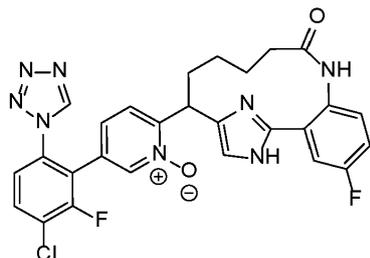
라세미 실시예 160의 샘플을 SFC (OJ, 50 x 4.6 mm; 메탄올 (0.05% 디에틸아민)/CO<sub>2</sub>; 40 mL/분, 40°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 160-a (보다 느린 용리) 및 실시예 160-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 545 (M+H).

[1308]

실시예 161 (라세미체), 161-a 및 161-b

[1309]

(Z)-5-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)-2-(2<sup>5</sup>-플루오로-4-옥소-1<sup>1</sup>H-3-아자-1(2,4)-이미다졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



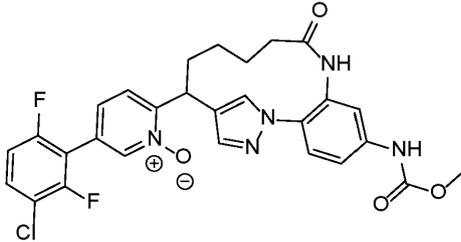
[1310]

[1311] 실시예 161을 실시예 160에 기재된 절차에 의해 제조하였다. 이것을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 563 (M+H).

[1312] 라세미 실시예 161의 샘플을 SFC (OJ, 50 x 4.6 mm; 에탄올 (0.05% 디에틸아민)/CO<sub>2</sub>; 4 mL/분, 40°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 161-a (보다 느린 용리) 및 실시예 161-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 545 (M+H).

[1313] 실시예 162, 162-a, 162-b

[1314] (Z)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(2<sup>5</sup>-((메톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-1H-3-아자-1(1,4)-피라졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-9-일)피리딘 1-옥시드



[1315] 162A: 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트

[1317] 실온에서 DMF (10 mL) 중 에틸 4-피라졸카르복실레이트 (5 g, 35.7 mmol)의 용액에 SEM-Cl (7.6 mL, 42.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이것을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 10% 수성 탄산나트륨 (10 mL), 물 (4 x 30 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 271 (M+H).

[1318] 162B: N-메톡시-N-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드: 0°C에서 THF (40 mL) 중 162A (4.8 g, 17.75 mmol) 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드록로라이드 (2.60 g, 26.6 mmol)의 혼합물에 이소프로필마그네슘 브로마이드의 용액 (2-메틸테트라히드로네푸란 중 2.9 M, 18 mL, 52.2 mmol)을 첨가하였다. 이것을 밤새 교반하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 이것을 포화 수성 염화암모늄 (20 mL) 및 염수 (50 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 286 (M+H).

[1319] 162C: (5-클로로피리딘-2-일)(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)메타논: -78°C에서 무수 톨루엔 (100 mL) 중 2-브로모-5-클로로피리딘 (7.2 g, 37.4 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 15 mL, 37.5 mmol)을 천천히 첨가하였다. 이것을 1시간 동안 교반하고, 용액에 무수 톨루엔 (20 mL) 중 162B (8.7 g, 30.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 0°C로 가온하였다. 이것을 1시간 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 338 (M+H).

[1320] 162 D: (5-클로로피리딘-2-일)(1H-피라졸-4-일)메타논: 162C (5.6 g, 16.57 mmol)를 디옥산 중 HCl (50 mL, 200 mmol)로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 이것을 감압 하에 농축시키고, 잔류물에 CHCl<sub>3</sub>/IPA (5:1)의 혼합물 100 mL 및 포화 수성 중탄산나트륨 100 mL를 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 CHCl<sub>3</sub>/IPA (5:1) (2 x 50 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-3% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 208 (M+H).

[1321] 162E: 메틸 (4-플루오로-3-니트로페닐)카르바메이트: 0°C에서 무수 DMA (60 mL) 중 수소화나트륨 (미네랄 오일

중 60%wt) (5.5 g, 138 mmol)의 현탁액에 DMA (40 mL) 중 4-플루오로-3-니트로아닐린 (10 g, 64.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이것을 0.5시간 동안 교반하고, 메틸 클로로포르메이트 (11 mL, 142 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 실온으로 1시간 동안 가온되도록 하였다. 이것을 수성 NaOH (3 N, 50 mL)로 켄칭하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 물 (300 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (4x100 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-5% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 215 (M+H).

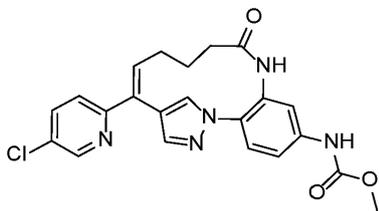
[1322] 162F: 메틸 (4-(4-(5-클로로피콜리노일)-1H-피라졸-1-일)-3-니트로페닐)카르바메이트: DMA (100 mL) 중 162D (11.3 g, 46.3 mmol), 162E (11.3 g, 46.3 mmol) 및 탄산칼륨 (14 g, 101 mmol)의 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고, 물 (4x200 mL)로 세척하였다. 합한 수성 층을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2x100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-7% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 목적 생성물 및 가수분해 부산물 (1-(4-아미노-2-니트로페닐)-1H-피라졸-4-일)(5-클로로피리딘-2-일)메타논의 혼합물을 수득하였다.

[1323] 0°C에서 피리딘 중 상기 혼합물의 용액 (50 mL)에 메틸 클로로포르메이트 (5.68 g, 60.1 mmol)를 첨가하였다. 이것을 30분 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)중에 용해시키고, 1 N HCl (2x50 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-5% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 402 (M+H).

[1324] 162G: 메틸 (3-아미노-4-(4-(5-클로로피콜리노일)-1H-피라졸-1-일)페닐)카르바메이트: 이소프로판올 (15 mL) 및 물 (5.00 mL) 중 162F (1.68 g, 4.18 mmol), 철 (0.934 g, 16.73 mmol) 및 염화암모늄 (0.447 g, 8.36 mmol)의 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 실리카 겔 샘플러 상에 직접 로딩하고, 실리카 겔 상 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-5% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 372 (M+H).

[1325] 162H: (5-((2-(4-(5-클로로피콜리노일)-1H-피라졸-1-일)-5-((메톡시카르보닐)아미노)페닐)아미노)-5-옥소헨틸)트리페닐포스포늄 브로마이드: DCM (50.3 mL) 중 162G (1.87 g, 5.03 mmol), (4-카르복시부틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 (2.5 g, 5.64 mmol)의 혼합물에 DIEA (2.5 mL, 14.31 mmol) 및 HATU (2.3 g, 6.05 mmol)를 첨가하였다. 이것을 16시간 동안 교반하였다. 이것을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 716 (M-Br).

[1326] 162I: 메틸 ((1<sup>Z</sup>,8E)-9-(5-클로로피리딘-2-일)-4-옥소-1<sup>H</sup>-3-아자-1(1,4)-피라졸라-2(1,2)-벤제나시클로노나판-8-엔-2-일)카르바메이트:



[1327] [1328] THF (500 mL) 중 162H (4 g, 5.02 mmol)의 용액에 포타슘 tert-부톡시드 (THF 중 1 M, 21 mL, 21.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이것을 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이것을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-6% 메탄올로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 438 (M+H).

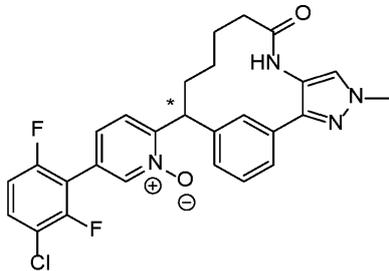
[1329] 실시예 162:

[1330] 실시예 162을 실시예 50에 기재된 절차에 의해 162I로부터 제조하였다. 이것을 역상 HPLC에 의해 정제하여 라세미 생성물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 568.3 (M+H).

[1331] 실시예 162의 샘플을 SFC (크로마실, 250 x 30 mm, CO<sub>2</sub> 중 50% (2:1 메탄올/MeCN); 70 mL/분; 100 bar, 35°C)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 162-a (보다 느린 용리) 및 실시예 162-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 568 (M+H); <sup>1</sup>H NMR: (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.96 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.34 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.61 (m, 1 H), 3.68 (s, 3H), 2.18 (brs, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.40-1.00 (m, 3H).

[1332] 실시예 163

[1333] 5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(1<sup>1</sup>-메틸-8-옥소-1<sup>1</sup>H-9-아자-1(3,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드



[1334]

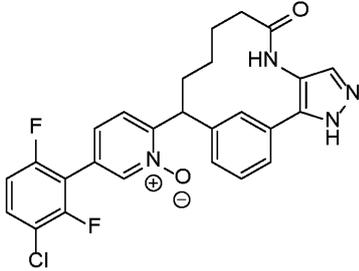
[1335] 163A: 4-니트로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸: N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 THF (100 mL) 중 수소화나트륨 (7.07 g, 177 mmol, 오일 중 60%wt)의 현탁액에 4-니트로-1H-피라졸 (10 g, 88 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 후, SEM-Cl (17.25 mL, 97 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 이것을 수성 염화암모늄 (포화, 50 mL)으로 쉐킹하고, EtOAc (50 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1에서 10: 1, 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.59 - 3.68 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1336] 163B: (5-클로로피리딘-2-일)(3-(4-니트로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)페닐)메탄올: 질소 하에 DMF (10 mL) 중 중간체 2 (975 mg, 3.29 mmol), 163A (500 mg, 2.055 mmol), 부틸디-1-아다만틸포스핀 (111 mg, 0.308 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (852 mg, 6.16 mmol), 피발산 (0.036 mL, 0.308 mmol) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub> (46.1 mg, 0.205 mmol)의 혼합물을 120°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 4)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 50:1에서 10: 1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 459.0 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.34 (m, 3H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.66 - 3.75 (m, 2H), 0.84 - 0.93 (m, 2H), 0.04 (s, 9H).

[1337] 163C: (3-(4-아미노-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메탄올: EtOH (15 mL) 중 163B (200 mg, 0.436 mmol)의 용액에 물 (5 mL) 중 철 (97 mg, 1.743 mmol) 및 염화암모늄 (46.6 mg, 0.872 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 4)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 429.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 - 8.27 (m, 1H), 8.03 - 8.12 (m,

2H), 7.84 - 7.93 (m, 2H), 7.61 - 7.68 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.30 - 5.41 (m, 2H), 3.61 - 3.68 (m, 2H), 0.83 - 0.90 (m, 2H), 0.02 - 0.06 (m, 9H).

[1338] 163D: 5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(8-옥소-1<sup>H</sup>-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드:



[1339]

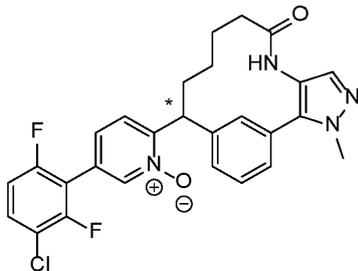
[1340] 표제 화합물을 실시예 50의 합성에 기재된 절차에 의해 163C로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 495.1 (M+H).

[1341] 실시예 163:

[1342] DMF (2 mL) 중 163D 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.38 mg, 0.061 mmol)의 혼합물에 아이오도메탄 (5.74 mg, 0.040 mmol)을 첨가하였다. 이것을 40°C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 이것을 EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 509.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.29 - 8.38 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 - 7.73 (m, 4H), 7.41 - 7.48 (m, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.17 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.65 - 4.84 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.24 - 2.28 (m, 2H), 2.03 - 2.15 (m, 2H), 1.56 - 1.70 (m, 1H), 1.21 - 1.33 (m, 2H), 1.02 - 1.16 (m, 1H).

[1343] 실시예 164

[1344] 5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(1<sup>H</sup>-메틸-8-옥소-1<sup>H</sup>-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드

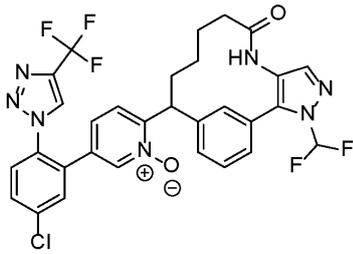


[1345]

[1346] 실시예 164를 HPLC에 의해 실시예 163으로부터 분리하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 509.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.36 (s, 1H), 7.98 (br. s., 2H), 7.61 (dt, J = 6.0, 8.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.57 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 4.4, 11.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.23 - 2.29 (m, 2H), 2.07 - 2.15(m, 2H), 1.52 - 1.68 (m, 1H), 0.80 - 1.49 (m, 3H).

[1347] 실시예 165, 465-a, 165-b

[1348] 5-(5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-(1<sup>H</sup>-(디플루오로메틸)-8-옥소-1<sup>H</sup>-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드



[1349]

[1350]

165A: 1-(디플루오로메틸)-4-니트로-1H-피라졸: DMF (10 mL) 중 4-니트로-1H-피라졸 (2 g, 17.69 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.76 g, 17.69 mmol) 및 소듐 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트 (5.39 g, 35.4 mmol)의 혼합물을 질소 하에 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (70 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (40 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1에서 10:1 구배로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1351]

실시예 165:

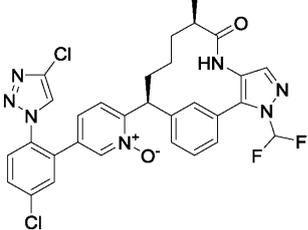
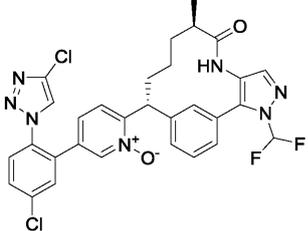
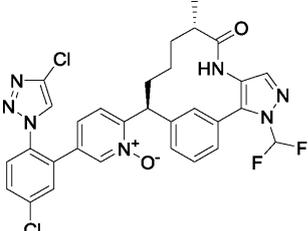
[1352]

실시예 165를 164D의 합성에 기재된 절차에 의해 165A로부터 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 509.1 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 4H), 7.58 - 7.67 (m, 3H), 7.37 - 7.64 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.39 - 2.52 (m, 1H), 1.95- 2.14 (m, 4H), 1.67 (br. s., 1H), 1.24 - 1.37 (m, 1H), 1.10 (brs, 1H).

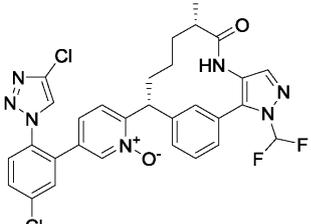
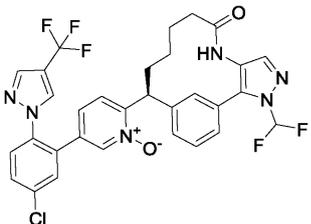
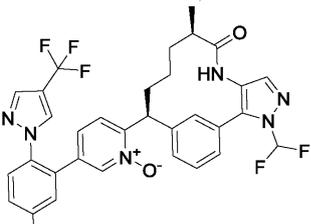
[1353]

실시예 165의 라세미 샘플을 SFC (AS, 250 x 30 mm, 30% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 50 mL/분)에 의한 키랄 분리에 적용하여 실시예 165-a (보다 느린 용리), 실시예 165-b (보다 빠른 용리)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 644.2 (M+H).

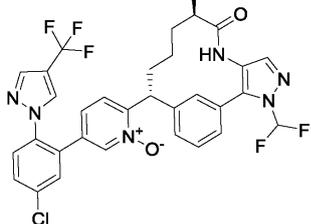
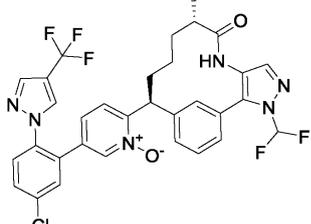
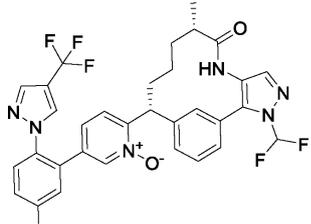
[1354] 상기 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 하기 화합물을 합성하고 LCMS에 의해 특징화하였다.

Ex	구조 및 명칭	키랄 분리 SFC 조건	MS (M+H)
166-a	<p>5-(5-클로로-2-(4-클로로-1<i>H</i>-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-((3<i>S</i>,7<i>R</i>)-1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-7-메틸-8-옥소-1<sup>1<i>H</i></sup>-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD (250 x 30 mm), 40% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 빠른 용리</p>	624.0
166-b	<p>5-(5-클로로-2-(4-클로로-1<i>H</i>-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-((3<i>R</i>,7<i>R</i>)-1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-7-메틸-8-옥소-1<sup>1<i>H</i></sup>-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD (250 x 30 mm), 40% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 빠른 용리</p>	624.0
166-c	<p>5-(5-클로로-2-(4-클로로-1<i>H</i>-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-((3<i>S</i>,7<i>S</i>)-1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-7-메틸-8-옥소-1<sup>1<i>H</i></sup>-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC (250 x 30 mm), 40% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 빠른 용리</p>	624.0

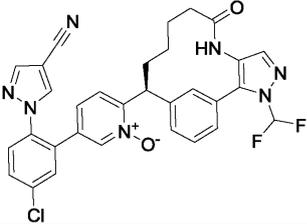
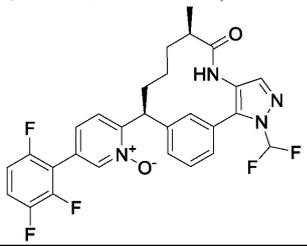
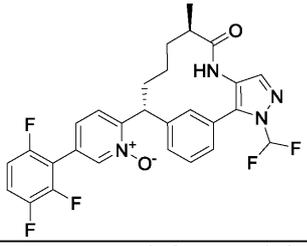
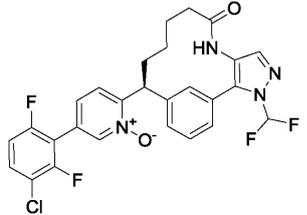
[1355]

<p>166-d</p>	<p>5-(5-클로로-2-(4-클로로-1<i>H</i>-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-((3<i>R</i>,7<i>S</i>)-1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-7-메틸-8-옥소-1<i>H</i>-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC (250 x 30 mm), 40% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>624.0</p>
<p>167</p>	<p>(<i>S</i>)-5-(5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1<i>H</i>-피라졸-1-일)페닐)-2-(1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-8-옥소-1<i>H</i>-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD (250 x 30 mm), 35% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>643.2</p>
<p>168-a</p>	<p>5-(5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1<i>H</i>-피라졸-1-일)페닐)-2-((3<i>S</i>,7<i>R</i>)-1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-7-메틸-8-옥소-1<i>H</i>-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC (250 x 30 mm), 50% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>657.0</p>

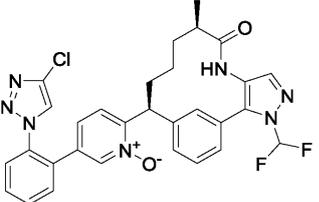
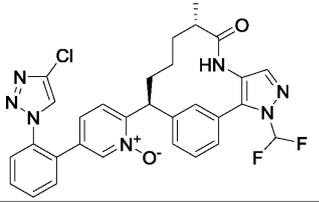
[1356]

<p>168-b</p>	<p>5-(5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-2-((3R,7R)-1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-7-메틸-8-옥소-1<sup>1</sup>H-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>IC (250 x 30 mm), 50% EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>657.0</p>
<p>168-c</p>	<p>5-(5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-2-((3S,7S)-1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-7-메틸-8-옥소-1<sup>1</sup>H-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OJ (250 x 30 mm), 25% i-PrOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>657.0</p>
<p>168-d</p>	<p>5-(5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-2-((3R,7S)-1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-7-메틸-8-옥소-1<sup>1</sup>H-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OJ (250 x 30 mm), 25% i-PrOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) / CO<sub>2</sub>, 60 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>657.0</p>

[1357]

<p>169</p>	<p>(S)-5-(5-클로로-2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)페닐)-2-(1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-8-옥소-1<sup>1</sup>H-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>OD (250 x 30 mm), 45% EtOH / CO<sub>2</sub>, 70 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>600.0</p>
<p>170-a</p>	<p>2-((3S,7R)-1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-7-메틸-8-옥소-1<sup>1</sup>H-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD (250 x 30 mm), 35% EtOH (0.1% 암모니아) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>543.0</p>
<p>170-b</p>	<p>2-((3R,7R)-1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-7-메틸-8-옥소-1<sup>1</sup>H-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AD (250 x 30 mm), 35% EtOH (0.1% 암모니아) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>543.0</p>
<p>171</p>	<p>(S)-5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-8-옥소-1<sup>1</sup>H-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS (250 x 30 mm), 35% EtOH (0.1% 암모니아) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>544.9</p>

[1358]

<p>172-a</p>	<p>5-(2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-((3S,7R)-1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-7-메틸-8-옥소-1<sup>1</sup>H-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS (250 x 50 mm), 50% MeOH (0.1% 암모니아) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 빠른 용리</p>	<p>590.0</p>
<p>172-b</p>	<p>5-(2-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-((3S,7S)-1<sup>1</sup>-(디플루오로메틸)-7-메틸-8-옥소-1<sup>1</sup>H-9-아자-1(5,4)-피라졸라-2(1,3)-벤제나시클로노나판-3-일)피리딘 1-옥시드</p> 	<p>AS (250 x 50 mm), 50% MeOH (0.1% 암모니아) / CO<sub>2</sub>, 80 ml/분 보다 느린 용리</p>	<p>590.0</p>

[1359]

[1360]

인자 XIa 검정

[1361]

응고 인자 XIa의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 유효성은 관련 정제된 세린 프로테아제 및 적절한 합성 기질을 사용하여 결정될 수 있다. 관련 세린 프로테아제에 의한 발색원성 또는 형광원성 기질의 가수분해율을 본 발명의 화합물의 부재 및 존재 하에 둘 다 측정하였다. 검정을 실온에서 또는 37°C에서 수행하였다. 기질의 가수분해는 아미노 트리플루오로메틸쿠마린 (AFC)의 방출을 유발하였으며, 이를 405 nm에서의 여기 및 510 nm에서의 방출에서의 증가를 측정함으로써 분광형광측정법으로 모니터링하였다. 억제제의 존재 하에 형광 변화율의 감소는 효소 억제를 나타낸다. 이러한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 본 검정의 결과는 억제 상수, K<sub>i</sub>로서 표현된다.

[1362]

인자 XIa 결정은 150 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub> 및 0.1% PEG 8000 (폴리에틸렌 글리콜; JT 베이커 또는 피셔 사이언티픽)을 함유하는 pH 7.4에서의 50mM HEPES 완충제 중에서 행하였다. 결정은 40 pM 최종 농도에서의 정제된 인간 인자 XIa (세키스이 다이아그노스틱스) 및 100 μM 농도에서의 합성 기질, Z-Gly-Pro-Arg-AFC, TFA 염 (시그마 #C0980)을 사용하여 행하였다.

[1363]

활성 검정은 기질의 원액을 효소 또는 억제제와 평형을 이룬 효소를 함유하는 용액 내에 최종 농도 ≤ 0.1 Km으로 적어도 10배 희석함으로써 실행하였다. 효소와 억제제 사이의 평형을 달성하는데 요구되는 시간을 대조군 실험에서 결정하였다. 억제제의 부재 (V<sub>o</sub>) 또는 존재 (V<sub>i</sub>) 하의 생성물 형성의 초기 속도를 측정하였다. 경쟁적 억제, 및 1이 Km/[S], [I]/e, 및 [I]/e에 비해 무시할만하다는 것 (여기서 [S], [I], 및 e는 각각 기질, 억제제 및 효소의 총 농도를 나타냄)을 가정하면, 효소로부터의 억제제의 해리를 위한 평형 상수 (K<sub>i</sub>)는 하기 방정식에 제시된 V<sub>o</sub>/V<sub>i</sub>의 [I]에 대한 의존관계로부터 수득될 수 있다.

[1364]

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

[1365]

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

Ex. No.	인간 FXI <sub>a</sub> Ki (nM)
1-a	22.3
1-b	504
2-a	0.09
2-b	83.1
3-a	27.7
3-b	0.57
3-c	26.3
3-d	0.18
4-a	0.31
4-b	8.40
5-a	0.13
6-a	0.10
7-a	2.40
8	0.41
9	13.6
10-a	83.8
11-a	0.22
12	593
13-a	0.36
14	399
15	41
16	>875
17	181
18	>875
19	259
20	9.2
21	12.0
22	137
23	18.3
24	2.02
25	708
26	211
27	640
28	0.24
29	7.0
30	0.38
31	0.80
32	0.83
33	0.28
34	1.52
35	0.24
36-a	0.26
37	0.13

Ex. No.	인간 FXI <sub>a</sub> Ki (nM)
38	0.11
39	0.26
40	0.46
41	0.19
42	0.44
43-a	1.70
44	1.23
45	0.24
46	0.24
47	1.89
48	2.1
49	15.6
50-a	0.53
50-b	3.50
50-c	270
50-d	209
51	2.76
52	0.32
53	>875
54	839
55	>875
56	14.1
57	0.52
58	167
59	8.9
60	342
61	1.4
62	33
63	>875
64	164
65	2.9
66	2.1
67	0.55
68	0.52
69	1.87
70	0.37
71	0.47
72	0.50
73	0.34
74	180
75	2.7
76-a	0.16
76-b	1.37

Ex. No.	인간 FXI <sub>a</sub> Ki (nM)
76-c	64
76-d	110
77-a	0.85
77-b	2.31
79-a	47.8
79-b	0.24
79-c	52.2
79-d	30.3
80	0.59
81-a	0.14
82	3.7
83	2.2
84	0.38
85-a	>875
85-b	6.0
85-c	0.97
85-d	160
86-a	6.34
86-b	782
86-c	115
86-d	1.65
87-a	4.1
88-a	186
88-b	0.75
88-c	197
88-d	0.57
89-a	0.39
90-a	3.2
91-a	11
92-a	0.44
93-a	0.89
94	5.1
95-a	2.7
95-b	30.5
95-c	574
95-d	2.9
96-a	0.53
97	3.3
98-a	0.51
99-a	0.17
100-a	0.33
101-a	0.34
102-a	0.14

Ex. No.	인간 FXI <sub>a</sub> Ki (nM)
103-a	1.7
104-a	10.8
105-a	0.56
106-a	2.54
107-a	46
108-a	0.18
109-a	0.23
110-a	0.52
111-a	0.19
112-a	0.13
113-a	0.21
114-a	0.17
114-b	16.50
114-c	0.30
114-d	9.96
115	0.53
116	208
117	0.08
118	5.69
119	0.54
120	0.27
121	0.43
122	0.36
123	0.42
124	0.20
125	0.11
126	0.14
127	0.15
128	0.14
129	0.12
130	0.15
131	0.22
132	0.22
133	0.46
134	.17
135	198
136	168
137	2.5
138	2.3
139	0.35
140	40
141	0.49
142	0.47

[1366]

Ex. No.	인간 FXI <sub>a</sub> Ki (nM)
143-a	0.33
143-b	0.10
143-c	1.4
143-d	18.6
144	0.46
145-a	0.14
145-b	45.1
145-c	0.29
145-d	66.2
146-a	0.14
146-b	12.1
146-c	0.29
146-d	73.9
147	0.22
148	2.5
149-a	0.17

Ex. No.	인간 FXI <sub>a</sub> Ki (nM)
149-b	7.9
149-c	0.69
149-d	60.1
150-a	0.13
150-b	8.49
150-c	0.37
150-d	20
151-a	0.04
151-b	3.9
151-c	6.05
151-d	>875
152-a	0.09
152-b	5.5
152-c	43.6
152-d	104
153	3.0

Ex. No.	인간 FXI <sub>a</sub> Ki (nM)
154	0.4
155	11.4
156	1.55
157	0.45
158	1.07
159	0.66
160	0.47
161	0.55
162	6.80
163	22.6
164	>875
165	0.21
166-a	0.14
166-b	194.8
166-c	9.4
166-d	>875

Ex. No.	인간 FXI <sub>a</sub> Ki (nM)
167	1.37
168-a	11.9
168-b	>875
168-c	9.33
168-d	1.3
169	3.8
170-a	194.8
170-b	9.4
171	>875
172-a	1.37
172-b	11.9

[1367]

[1368]

칼리크레인 검정

[1369]

칼리크레인의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 유효성은 관련 정제된 세린 프로테아제 및 적절한 합성 기질을 사용하여 결정될 수 있다. 관련 세린 프로테아제에 의한 발색원성 또는 형광원성 기질의 가수분해율을 본 발명의 화합물의 부재 및 존재 하에 둘 다 측정하였다. 검정을 실온에서 또는 37°C에서 수행하였다. 기질의 가수분해는 아미노 트리플루오로메틸쿠마린 (AFC)의 방출을 유발하였으며, 이를 405 nm에서의 여기 및 510 nm에서의 방출에서의 증가를 측정함으로써 분광형광측정법으로 모니터링하였다. 억제제의 존재 하에 형광 변화율의 감소는 효소 억제를 나타낸다. 이러한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 본 검정의 결과는 억제 상수, K<sub>i</sub>로 표현된다.

[1370]

칼리크레인 결정은 150 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub> 및 0.1% PEG 8000 (폴리에틸렌 글리콜; 피셔 사이언티픽)을 함유하는 pH 7.4에서의 50mM HEPES 완충제 중에서 행하였다. 결정은 0.5 nM 최종 농도에서의 정제된 인간 혈장 칼리크레인 (엔자임 리서치 래보러토리즈) 및 100mM 농도에서의 합성 기질, 아세틸-K-P-R-AFC (시그마 # C6608)를 사용하여 행하였다.

[1371]

활성 검정은 기질의 원액을 효소 또는 억제제와 평형을 이룬 효소를 함유하는 용액 내에 최종 농도 ≤ 0.2 Km으로 적어도 10배 희석함으로써 수행하였다. 효소와 억제제 사이의 평형을 달성하는데 요구되는 시간을 대조군 실험에서 결정하였다. 반응을 선형 진행 곡선 조건 하에 수행하고, 405 Ex/510 Em nm에서 형광 증가를 측정하였다. 값은 (100% 억제 값을 감산한 후) 대조군 반응의 퍼센트 억제로 전환하였다. IC<sub>50</sub>을 4 파라미터 로지스틱 곡선 피트로부터의 변곡점에 의해 결정하였다. K<sub>i</sub>를 쉐 프루소프 방정식,  $K_i = IC_{50} / (1 + ([S]/K_m))$ 을 사용하여 계산하였다.

[1372]

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

Ex No.	인간 혈장 칼리크레인 Ki (nM)
1-a	205
2-a	2.7
3-a	79.8
3-b	10.6
3-c	660
3-d	0.59
4-a	3.41
4-b	332
5-a	3.15
6-a	0.29
7-a	238
8	1.94
9	379
11-a	2.12
13-a	1.55
15	89.3
24	34.6
28	1.57
29	132
30	6.77
31	2.68
32	2.95
33	1.67
34	5.01
35	0.70
36-a	0.81
37	0.36
38	0.95
39	0.81
40	13.7
41	6.27
42	3.10
43-a	7.00
44	2.70
45	0.44
46	1.53
47	5.01
48	1.76
50-a	1.89
50-b	10.6
51	46.6
52	1.43
56	149.4
57	12.1

Ex No.	인간 혈장 칼리크레인 Ki (nM)
61	26.0
65	6.00
66	10.2
68	2.09
69	6.79
70	2.09
71	0.33
72	2.96
73	1.08
75	8.42
76-a	0.53
76-b	1.50
77-a	1.69
77-b	17.3
79-b	119
79-c	2919
79-d	2173
80	13.3
81-a	0.46
82	9.58
83	5.47
84	1.85
85-b	15.2
85-c	2.59
86-a	1.29
86-d	5.36
87-a	12.7
88-b	2.67
88-d	5.21
89-a	13.6
90-a	121
92-a	26.0
93-a	1.92
94	11.3
95-a	11.7
95-d	10.8
96-a	0.60
97	161
98-a	0.49
99-a	1.21
100-a	1.02
101-a	3.90
102-a	0.43
103-a	137

Ex No.	인간 혈장 칼리크레인 Ki (nM)
104-a	26.3
105-a	17.2
108-a	1.02
109-a	0.77
110-a	0.21
111-a	0.34
112-a	0.26
113-a	1.87
114-a	0.24
114-c	0.78
115	331
117	0.65
118	37.5
119	1.68
120	0.78
121	3.90
122	2.96
123	1.41
124	0.73
125	0.43
126	2.03
127	2.44
128	0.74
129	1.72
130	0.66
131	5.32
132	5.94
133	5.08
137	418
138	665
139	22.2
141	82.8
142	56.7
143-a	1.61
143-b	0.40
143-c	5.92
144	1.35
145-a	0.30
145-c	1.10
146-a	0.71
146-c	3.46
147	3.08
148	37.3
149-a	2.02

[1373]

Ex No.	인간 혈장 칼리크레인 Ki (nM)
149-b	53.7
149-c	7.71
150-a	0.51
150-b	31.2
150-c	1.50
151-a	0.16
151-b	10.8
151-c	29
152-a	2.76
152-b	114
153	14.4
156	13.6
157	2.04
158	4.92
159	3.50
160	4.00
161	1.35
165	5.76
166-a	1.39
167	376
168-d	161
169	94.2
172-a	376

[1374]