



등록특허 10-2759005



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월23일

(11) 등록번호 10-2759005

(24) 등록일자 2025년01월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/14 (2013.01)

A61K 31/4184 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7027136

(22) 출원일자(국제) 2017년02월22일

심사청구일자 2022년02월21일

(85) 번역문제출일자 2018년09월19일

(65) 공개번호 10-2018-0110160

(43) 공개일자 2018년10월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/018790

(87) 국제공개번호 WO 2017/147102

국제공개일자 2017년08월31일

(30) 우선권주장

62/298,726 2016년02월23일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

WO2014015905 A1

Nature Chemical Biology, vol. 11, no 3, pp.
189-191 (2015.1.26.)

KR1020180098574 A

KR1020150038438 A

(73) 특허권자

페들락 테라퓨티스, 인코포레이티드

미국 08543-4000 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤
드 프로비نس 라인 로드

(72) 발명자

데브라즈, 라제쉬

미국 63005 미주리주 채스터필드 팔로미노 힐 코
트 301

쿠마라벨, 그나나삼반담

미국 02420 매사추세츠주 렉싱턴 애플트리 레인
21

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 박지영

(54) 발명의 명칭 PAD4의 헤테로아릴 억제제

(57) 요 약

본 발명은 PAD4의 억제제로서 유용한 화합물, 그의 조성물, 및 PAD4-관련 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 417/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2022.08)

(72) 발명자

아톤, 홀리

영국 오엑스14 4알제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114

보몬트, 에드워드

영국 오엑스14 4알제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114

가도울로, 엘리스

영국 오엑스14 4알제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114

글리브, 로라

영국 오엑스14 4알제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114

케리, 필립 스티븐

영국 오엑스14 4알제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114

레시, 크리스티나

영국 오엑스14 4알제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114

메니코니, 미르코

영국 오엑스14 4알제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114

몽크, 나트

영국 오엑스14 4알제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114

팔프레이, 조던

영국 오엑스14 4알제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114

파파도포울로스, 코스타스

영국 오엑스14 4알제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114

타이, 헤더

영국 오엑스14 4알제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114

우즈, 필립 에이.

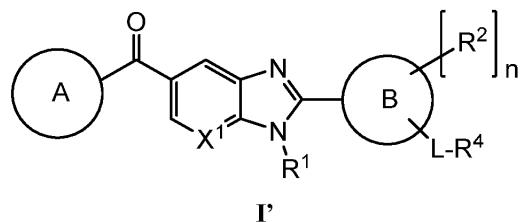
영국 오엑스14 4알제트 옥스퍼드셔 애빙던 밀턴 파크 이노베이션 드라이브 114

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서:

고리 A는 , , , 또는 , 이며, 여기서 고리 A는 플루오린 및 C₁₋₃ 지방족으로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환되고;

고리 B는 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

R¹은 수소, -Cy, 또는 -Cy로 임의로 치환되고 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 추가로 치환된 C₁₋₆ 지방족이고;

각각의 -Cy는 독립적으로 0-2개의 질소 원자를 함유하는 6-원 아릴 고리이고;

R²는 수소, -CN, -OR, -Cy, 또는 -Cy로 임의로 치환되고 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-5개의 기로 임의로 추가로 치환된 C₁₋₁₀ 지방족이거나; 또는

동일한 탄소 상의 2개의 R²기는 임의로 함께 =O를 형성하고;

n은 1, 2 또는 3이고;

X¹은 N 또는 C(R³)이고;

R³은 -R, 할로겐 또는 -OR이고;

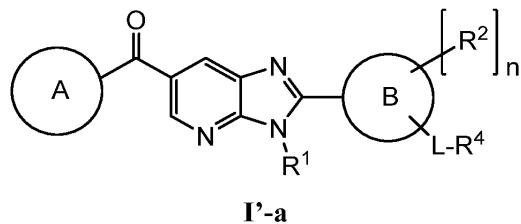
각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족이고;

L은 공유 결합 또는 C₁₋₃원 직쇄형 또는 분지형, 또는 포화 탄화수소 쇄로부터 선택되며 여기서 L의 1개의 메틸렌 단위는 -S(O)₂- 또는 -C(O)N(R^y)-로 임의로 대체되며, 여기서 R^y는 R 또는 -CH₂페닐이고;

R⁴는 할로겐, R, 페닐, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이며, 여기서 R⁴는 할로겐, -CN, -OR, -C(O)OH, 또는 C₁₋₆ 지방족으로부터 독립적으로 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환된다.

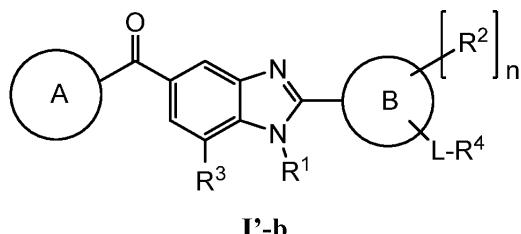
청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 I'-a의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

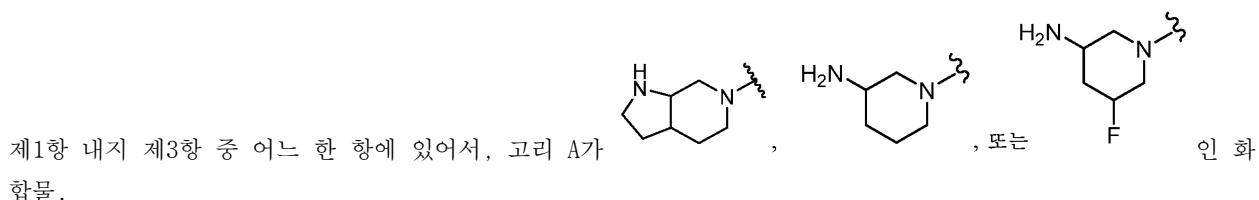


청구항 3

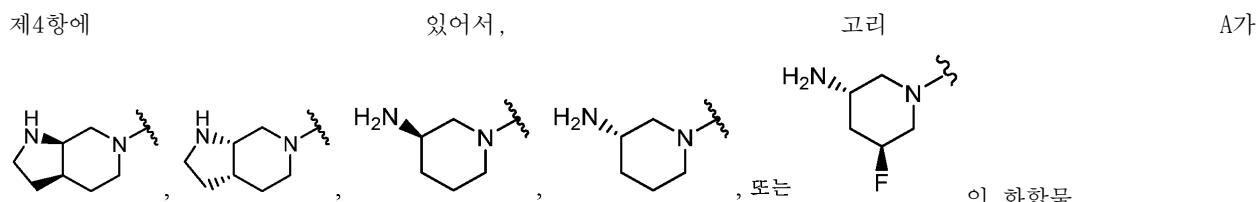
제1항에 있어서, 화학식 I'-b의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 4



청구항 5



청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 1-2개의 질소를 갖는 6-원 헤테로아릴 고리인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2개의 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴 고리인 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, 고리 B가 피리딜인 화합물.

청구항 9

제7항에 있어서, 고리 B가 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴 또는 티아졸릴인 화합물.

청구항 10

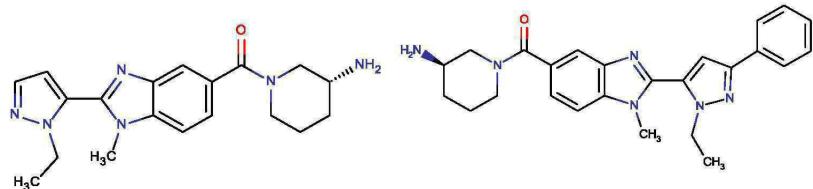
제9항에 있어서, 고리 B가 피롤릴인 화합물.

청구항 11

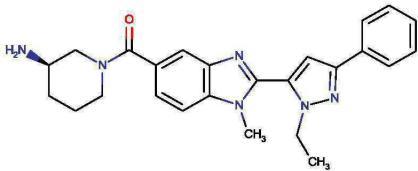
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 페닐 또는 피리딜인 화합물.

청구항 12

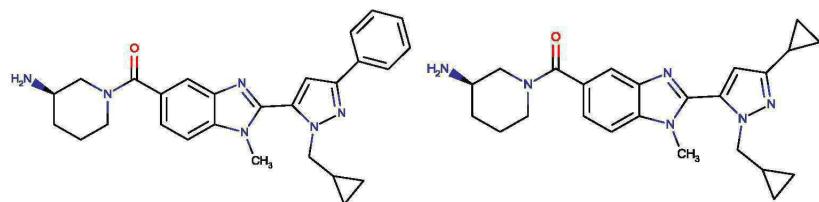
하기로부터 선택된 화합물:



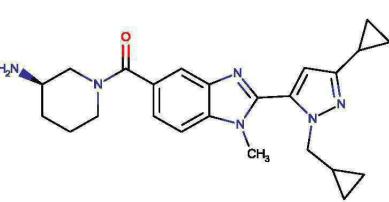
I-1



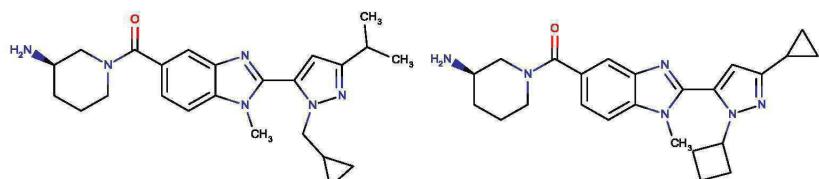
I-2



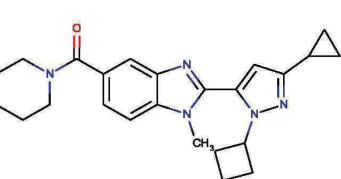
I-3



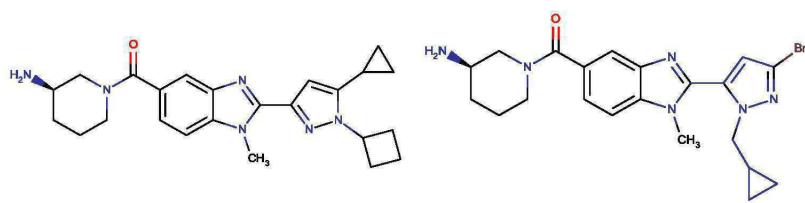
I-4



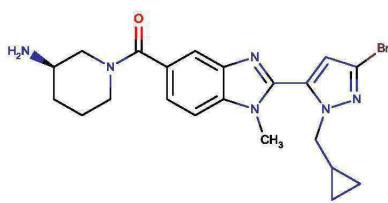
I-5



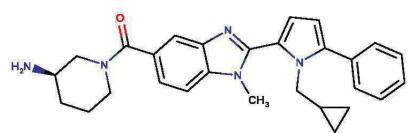
I-6



I-7



I-8



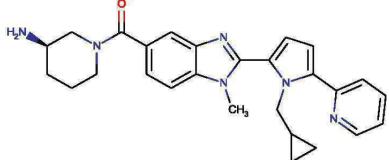
I-9



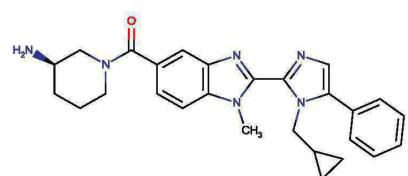
I-10



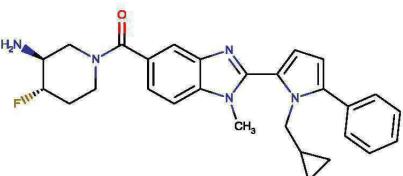
I-11



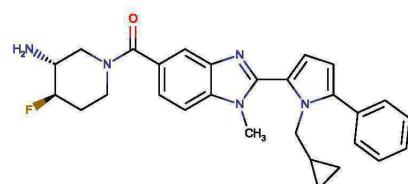
I-12



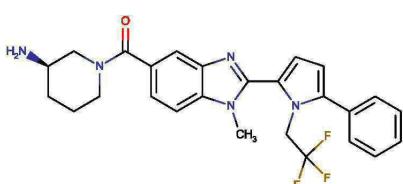
I-13



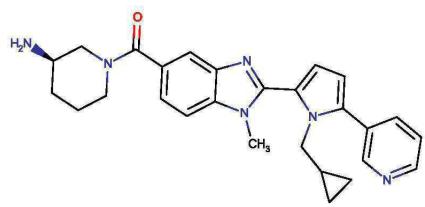
I-14



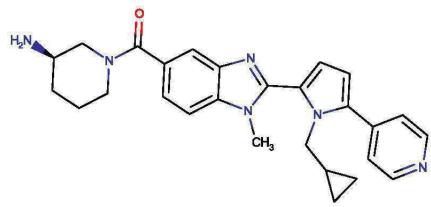
I-15



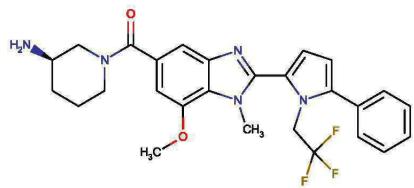
I-16



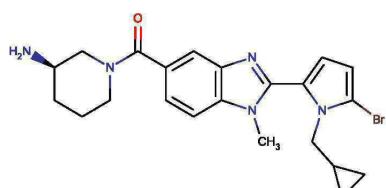
I-17



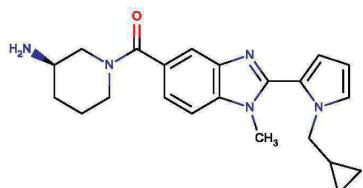
I-18



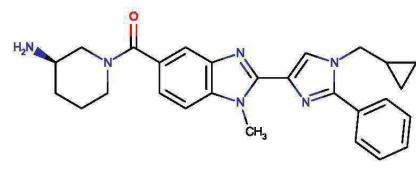
I-19



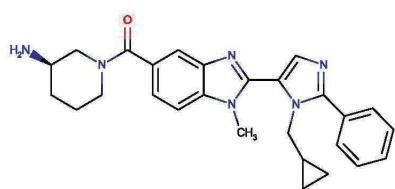
I-20



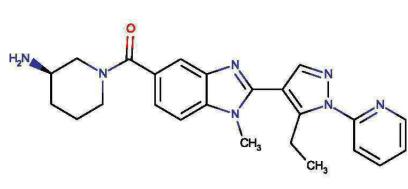
I-21



I-22



I-23



I-24



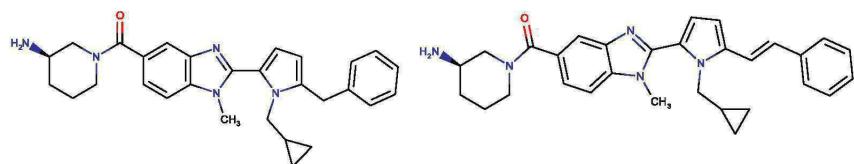
I-25

I-26



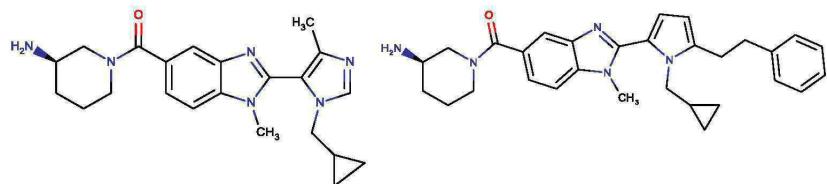
I-27

I-28



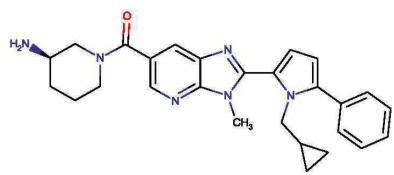
I-29

I-30

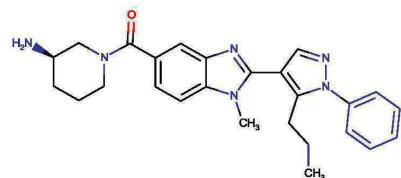


I-31

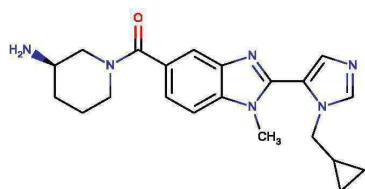
I-32



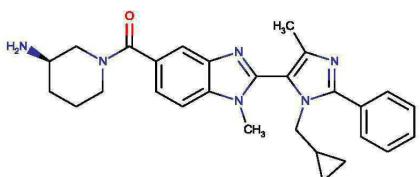
I-33



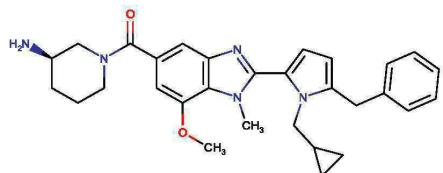
I-34



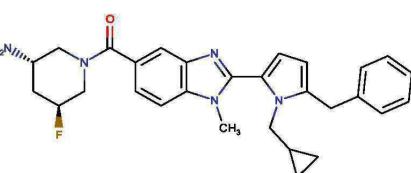
I-35



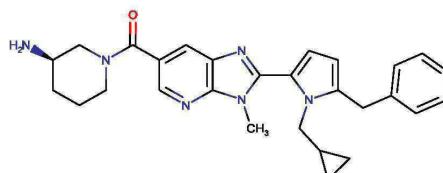
I-36



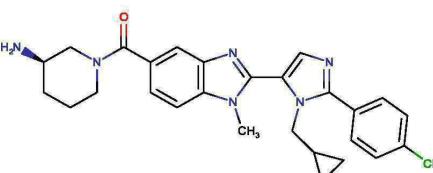
I-37



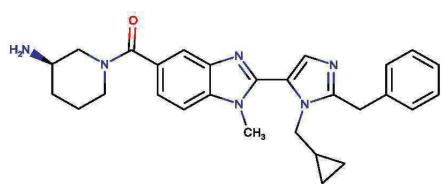
I-38



I-39



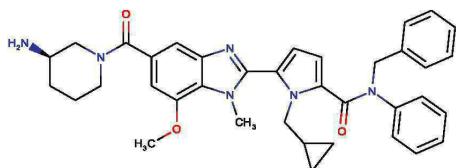
I-40



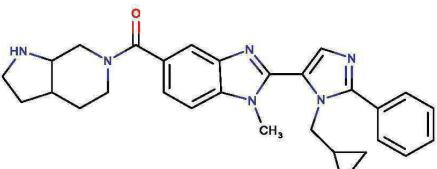
I-41



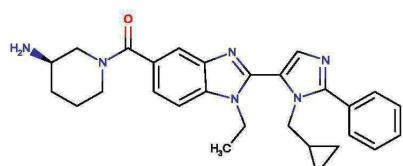
I-42



I-43



I-44



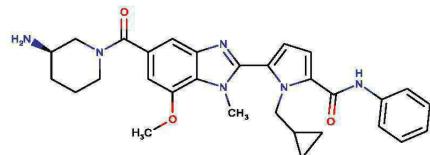
I-45



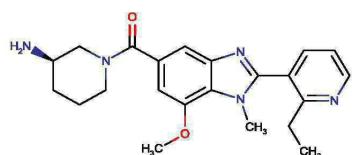
I-46



I-47



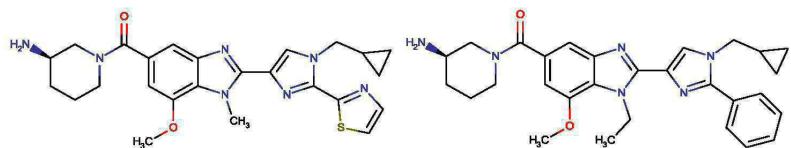
I-48



I-49

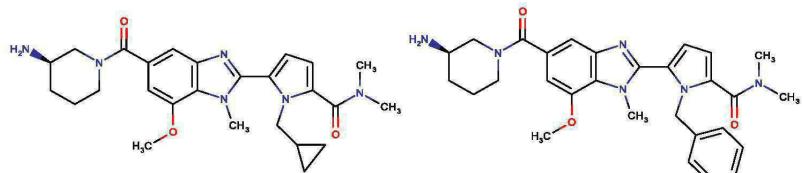


I-50



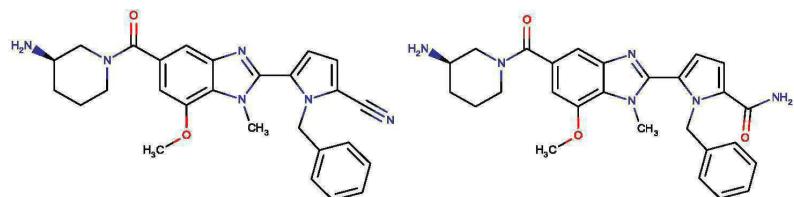
I-51

I-52



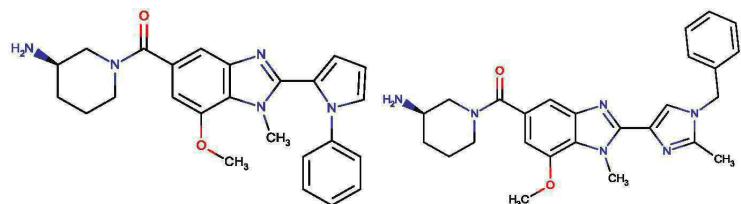
I-53

I-54



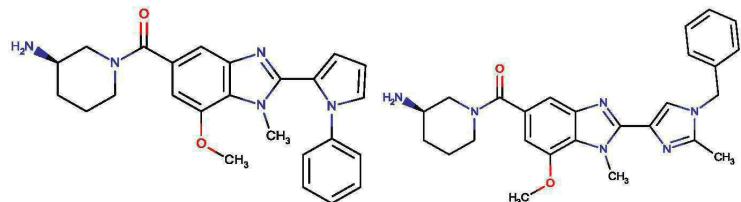
I-55

I-56



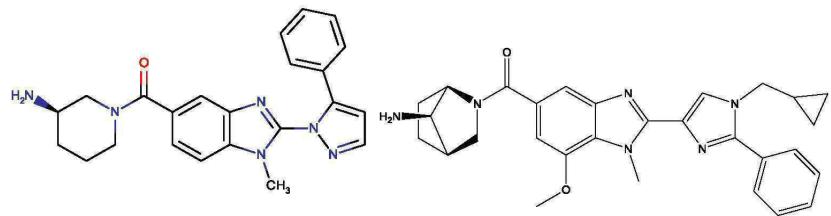
I-57

I-58



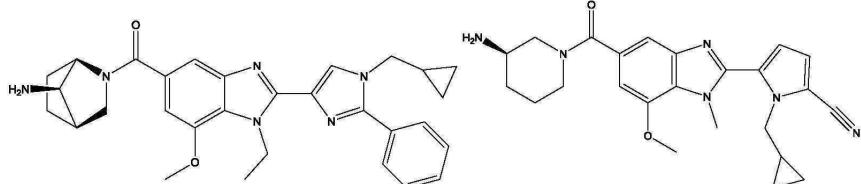
I-56

I-58



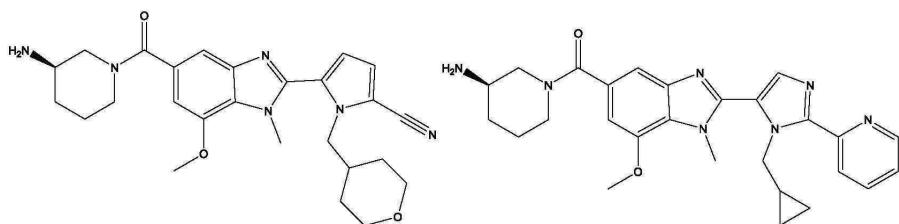
I-59

I-60



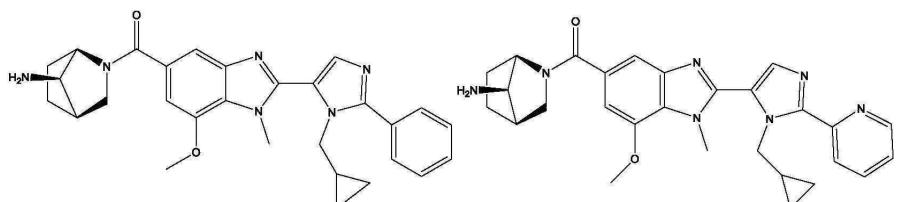
I-61

I-62



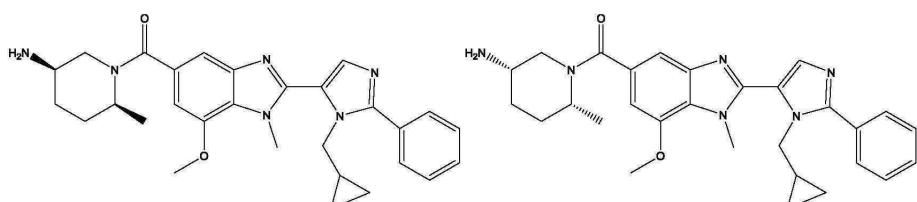
I-63

I-64



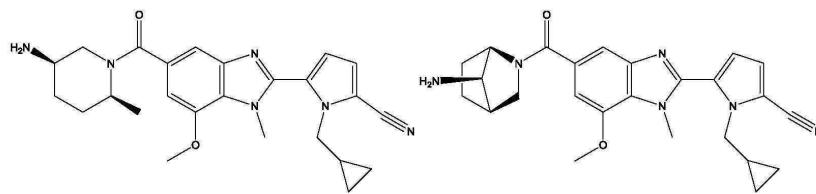
I-65

I-66



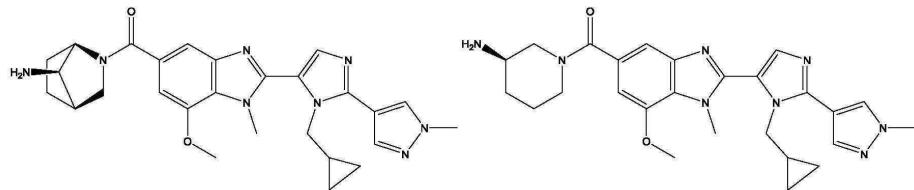
I-67

I-68



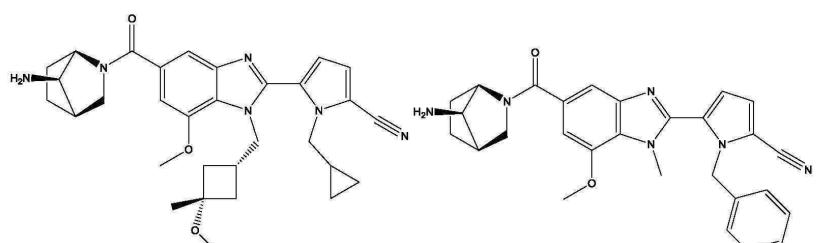
I-69

I-70



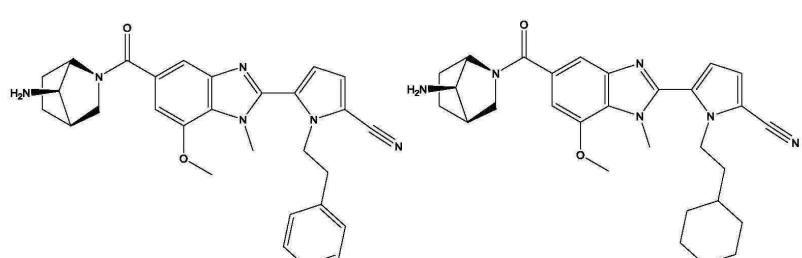
I-71

I-72



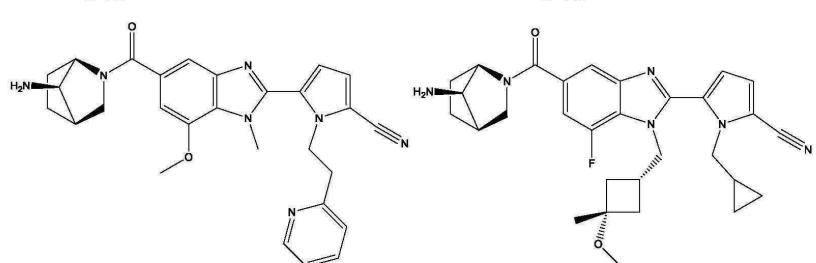
I-73

I-74



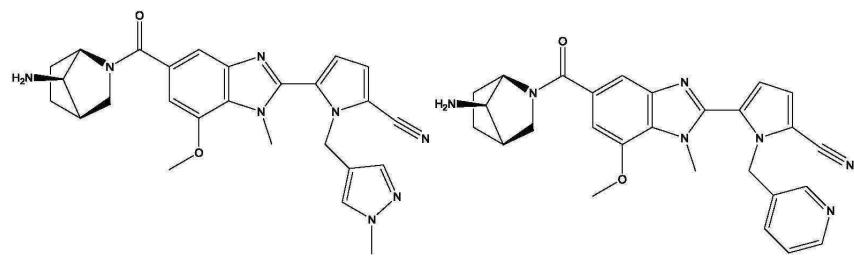
I-75

I-76



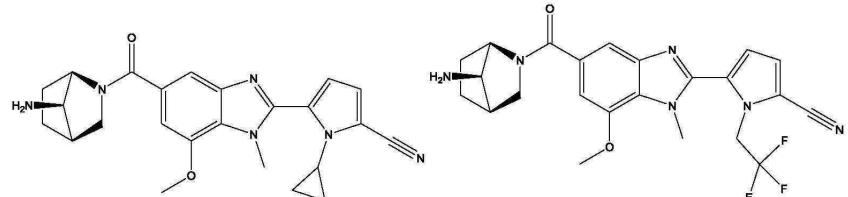
I-77

I-78



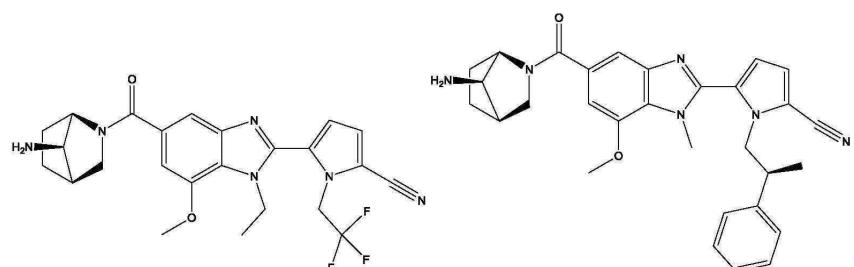
I-79

I-80



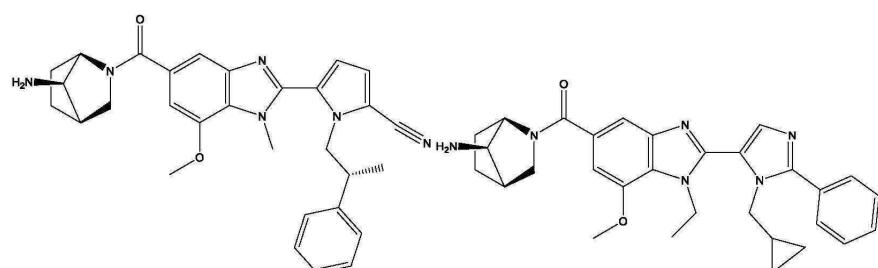
I-81

I-82



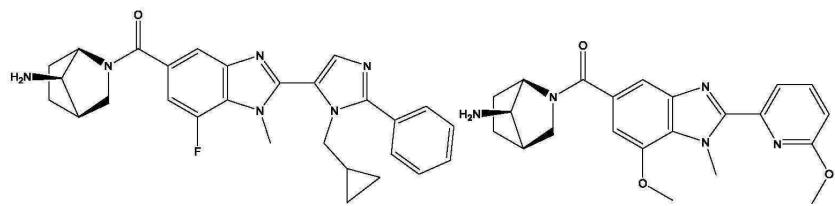
I-83

I-84



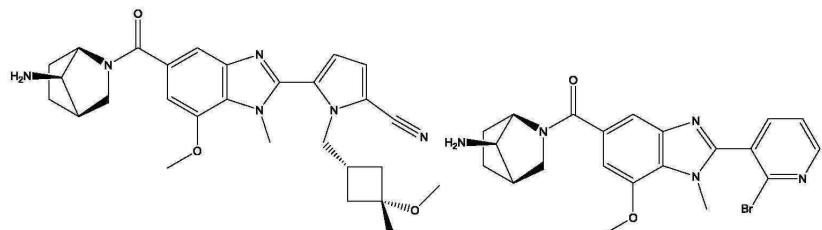
I-85

I-86



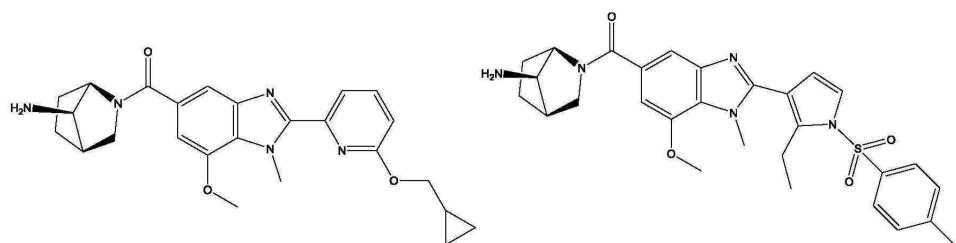
I-87

I-88



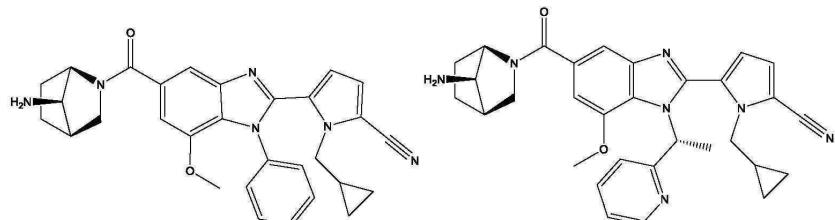
I-89

I-90



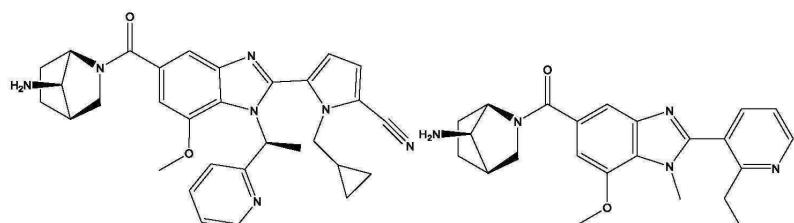
I-91

I-92



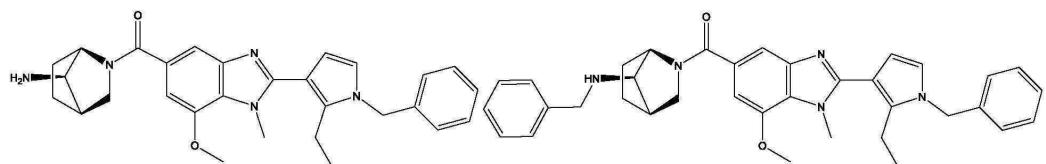
I-93

I-94

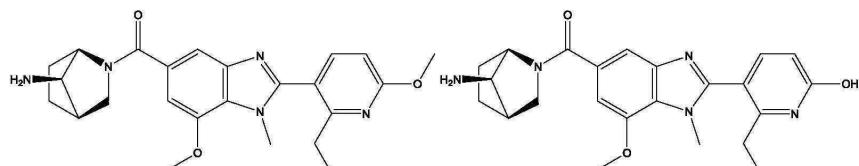


I-95

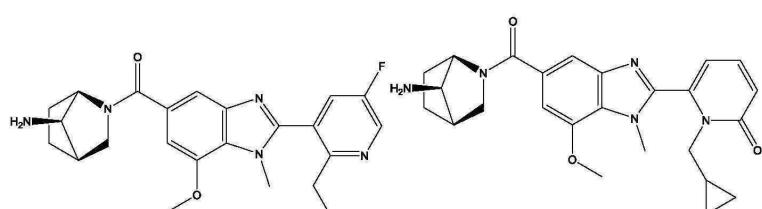
I-96



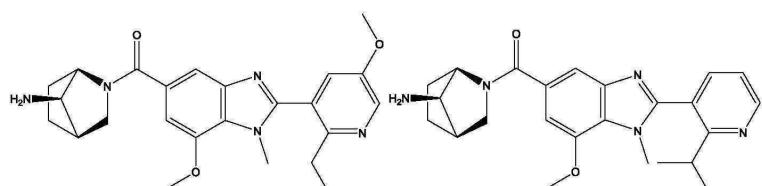
I-98



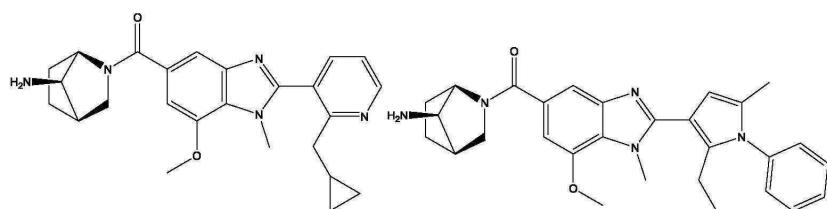
I-100



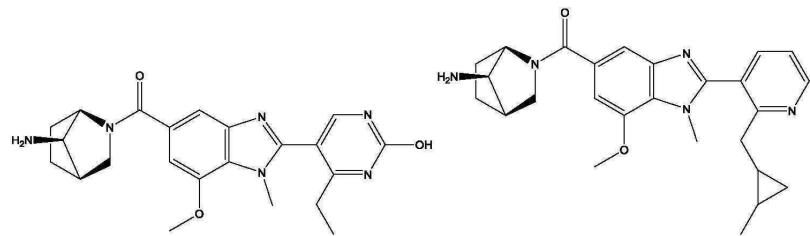
I-102



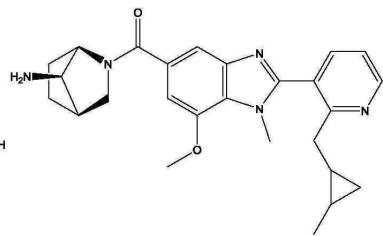
I-104



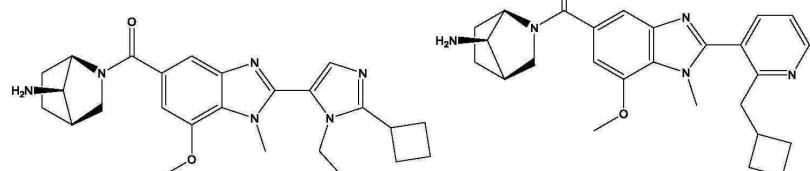
I-106



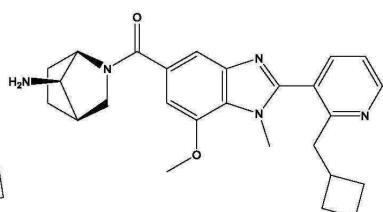
I-107



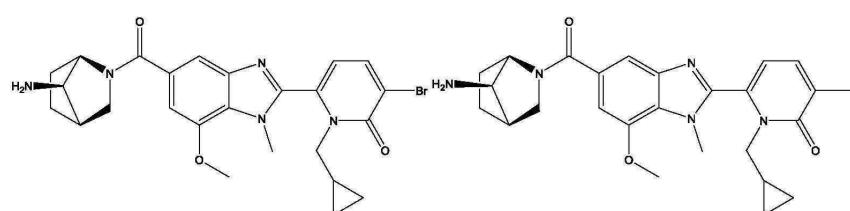
I-108



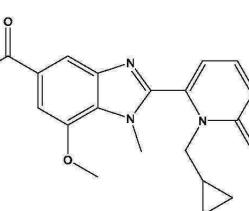
I-109



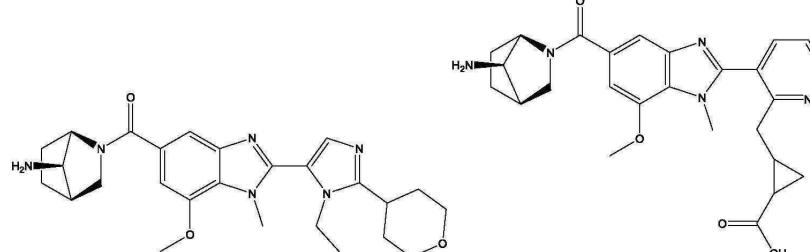
I-110



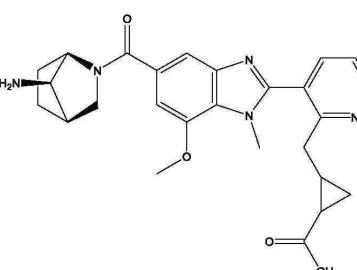
I-111



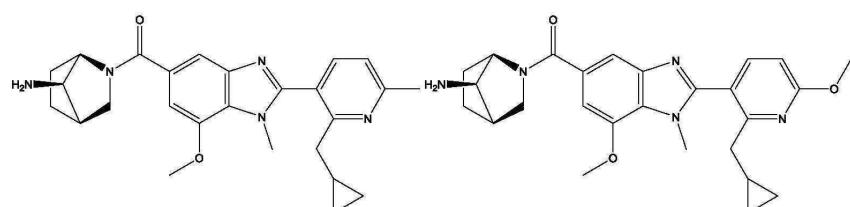
I-112



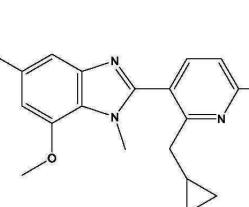
I-113



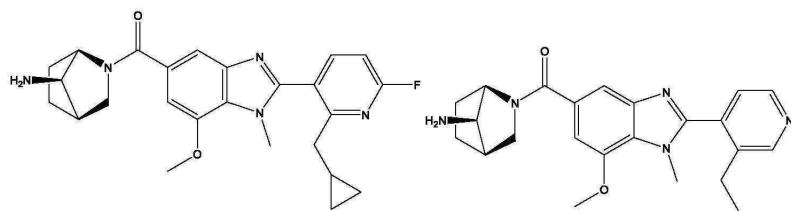
I-114



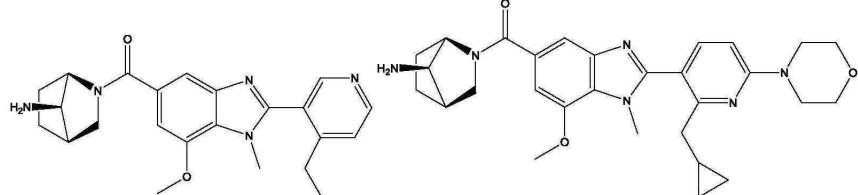
I-115



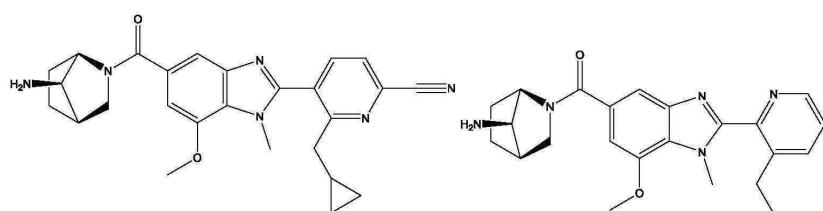
I-116



I-117



J-119



I-121

J-122

청구항 13

제1항 내지 제3항 및 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는, PAD4-매개 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 PAD4-매개 질환, 장애 또는 상태를 치료하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 PAD4-매개 질환, 장애 또는 상태가 산-유발된 폐 손상, 여드름(PAPA), 급성 림프구성 백혈병, 급성, 호흡 곤란 증후군, 애디슨병, 부신 증식증, 부신피질 기능부전, 노화, AIDS, 알콜성 간염, 알콜성 간 질환, 알레르겐 유발된 천식, 알레르기성 기관지폐, 아스페르길루스증, 알레르기성 결막염, 탈모증, 알츠하이머병, 아밀로이드증, 근위축성 측삭 경화증 및 체중 감소, 협심증, 혈관부종, 무한성 외배엽 이형성증-ID, 강직성 척추염, 앞 구역 염증, 항인지질 증후군, 아프타성 구내염, 충수염, 관절염, 천식, 아테롬성동맥경화증, 아토피성 피부염, 자가면역 질환, 자가면역 간염, 별 침-유발된 염증, 베체트병, 베체트 증후군, 벨 마비, 베릴롭증, 블라우 증후군, 골통, 세기관지염, 화상, 윤활낭염, 암, 심장 비대, 손목터널 증후군, 이화 장애, 백내장, 뇌 동맥류, 화학적 자극-유발된 염증, 맥락망막염, 만성 심부전, 미숙아 만성 폐 질환, 만성 림프구성 백혈병, 만성 폐쇄성 폐 질환, 결장염, 복합 부위 통증 증후군, 결합 조직 질환, 각막 궤양, 크론병, 크리오피린-연관 주기성 증후군, 크립토코쿠스증, 낭성 섬유증, 인터류킨-1-수용체 길항제(DIRA)의 결핍, 피부염, 피부염 내독소혈증, 피부근염, 미만성 내재성 뇌교 신경교종, 자궁내막증, 내독소혈증, 상과염, 적모구감소증, 가족성 아밀로이드성 다발신경병증, 가족성 한랭 두드러기, 가족성 지중해열, 태아 성장지연, 녹내장, 사구체 질환, 사구체 신염, 통풍, 통풍성 관절염, 이식편-대-숙주 질환, 장 질환, 두부 손상, 두통, 청각 상실, 심장 질환, 용혈성 빈혈, 헤노흐-쉔라인 자반증, 간염, 유전성 주기성 발열 증후군, 대상 포진 및 단순 포진, HIV-1, 호지킨병, 헌팅턴병, 유리질 막 질환, 고암모니아혈증, 고칼슘혈증, 고콜레스테롤혈증, 회귀열을 동반한 고이뮤노글로불린혈증 D (HIDS), 형성부전성 및 다른 빈혈, 형성부전성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반증, 색소실조증, 감염성 단핵구증, 염증성 장 질환, 염증성 폐 질환, 염증성 신경병증, 염증성 통증, 곤충 교상-유발된 염증, 홍채염, 자극-유발된 염증, 허혈/재판류, 소아 류마티스 관절염, 각막염, 신장 질환, 기생충 감염에 의해 유발된 신장 손상, 신장 이식 거부 프로필라시스, 렙토스피라증, 백혈병, 뇌풀러 증후군, 폐 손상, 루푸스, 루푸스 신염, 림프종, 수막염, 중피종, 혼합 결합 조직 질환, 머클-웰즈 증후군 (두드러기 난청 아밀로이드증), 다발성 경화증, 근육 소모, 근육 이영양증, 중증 근무력증, 심근염, 균상 식육증, 골수이형성 증후군, 근염, 코 부비동염, 괴사성 소장결장염, 신생아 발병 다기관 염증성 질환 (NOMID), 신증후군, 신경염, 신경병리학적 질환, 비-알레르겐 유발된 천식, 비만, 안구 알레르기, 시신경염, 기관 이식, 골관절염, 중이염, 파제트병, 통증, 췌장염, 파킨슨병, 천포창, 심막염, 주기열, 치주염, 복막 자궁내막증, 백일해, 인두염 및 선염 (PFAPA 증후군), 식물 자극-유발된 염증, 폐렴, 폐장염, 폐포자충 감염, 덩굴 웃나무/ 우루시을 오일-유발

된 염증, 결절성 다발동맥염, 다발연골염, 다낭성 신장 질환, 다발근염, 건선, 정신사회적 스트레스 질환, 폐질환, 폐고혈압, 폐 섬유증, 고저성 농피증, 화농성 멸균 관절염, 신질환, 망막 질환, 류마티스성 심장염, 류마티스성 질환, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 지루, 폐혈증, 중증 통증, 겹상 적혈구, 겹상 적혈구성 빈혈, 실리카-유발된 질환, 쇼그伦 증후군, 피부 질환, 수면 무호흡, 고형 종양, 척수 손상, 스티븐스-존슨 증후군, 졸증, 지주막하 출혈, 일광화상, 측두 동맥염, 건활막염, 혈소판감소증, 갑상선염, 조직 이식, TNF 수용체 연관 주기성 증후군 (TRAPS), 특소플라스마증, 이식, 외상성 뇌 손상, 결핵, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 케양성 결장염, 두드러기, 포도막염, 베게너 육아종증, 혈관염, 전신 홍반성 루푸스 및 피부 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

배경기술

[0001]

PAD4는 펩티드 서열 내에서 아르기닌의 시트룰린으로의 시트룰린화를 촉매할 수 있는 효소의 펩티딜아르기닌 데이미나제 (PAD) 패밀리의 구성원이다. PAD4는 시험관내 및 생체내에서 다양한 단백질의 탈이미노화 또는 시트룰린화를 담당하여, 다양한 질환에서의 다양한 기능적 반응의 결과를 갖는다 (Jones J.E. et al., Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 12(5), (2009), 616-627). 예시적인 질환의 예는 류마티스 관절염, 발병기전에 대한 호중구성 기여를 갖는 질환 (예를 들어, 혈관염, 전신 홍반성 루푸스, 케양성 결장염)에 더하여 종양학 적응증을 포함한다. PAD4 억제제는 또한 후성적 메카니즘을 통해 인간 질환을 위한 도구 및 치료제로서 보다 넓은 적용성을 갖는다.

[0002]

PAD4의 억제제는 류마티스 관절염 (RA)에 대해 유용성을 갖는다. RA는 인구의 대략 1%에 영향을 미치는 자가면역 질환이다 (Wegner N. et al., Immunol. Rev., 233(1) (2010), 34-54). 이는 골 및 연골의 쇠약화 파괴를 일으키는 관절의 염증을 특징으로 한다. 비록 일관되지는 않지만 다수의 집단 연구에서 PAD4 다형성과 RA에 대한 감수성 사이의 약한 유전적 연관을 시사하였다 (Kochi Y. et al., Ann. Rheum. Dis., 70, (2011), 512-515). PAD4 (패밀리 구성원 PAD2와 함께)는 활막 조직에서 검출되었으며, 여기서 이것은 다양한 관절 단백질의 탈이미노화를 담당한다. 이 과정은 RA 관절에서 시트룰린화된 기질 예컨대 피브리노겐, 비멘틴 및 콜라겐에 대한 관용의 파괴, 및 그에 대한 면역 반응의 개시로 이어지는 것으로 추정된다. 이를 항-시트룰린화된 단백질 항체 (ACPA)는 질환 발병기전에 기여하고, 또한 RA에 대한 진단 시험 (예를 들어, 상업적으로 입수 가능한 CCP2 또는 시클리크 시트룰린화된 단백질 2 시험)으로서 사용될 수 있다. 또한, 증가된 시트룰린화는 또한 여러 관절 및 염증 매개체 (예를 들어, 피브리노겐, 항트롬빈, 다중 케모카인)의 기능에 직접적으로 영향을 미치는 그의 능력을

통해 질환 발병기전에 추가의 직접적인 기여를 제공할 수 있다. RA 환자의 보다 작은 하위세트에서, 항-PAD4 항체는 측정될 수 있고, 질환의 보다 더 미란성인 형태와 상관관계가 있을 수 있다.

[0003]

PAD4 억제제는 또한 다양한 질환에서의 병리학적 호중구 활성의 감소에 유용하다. 연구는, 호중구가 병원체를 고정화 및 사멸시킬 수 있는 선천성 방어 메카니즘인 호중구 세포외 트랩 (NET) 형성의 과정이 히스톤 시트를린화와 연관되고, PAD4 녹아웃 마우스에서 결핍되어 있음을 시사한다 (Neeli I. et al., *J. Immunol.*, 180, (2008), 1895-1902 및 Li P. et al., *J. Exp. Med.*, 207(9), (2010), 1853-1862). 따라서, PAD4 억제제는 조직에서의 NET 형성이 국부 손상 및 질환 병리상태에 기여하는 질환에 대한 적용성을 가질 수 있다. 이러한 질환은 소혈관 혈관염 (Kessenbrock K. et al., *Nat. Med.*, 15(6), (2009), 623-625), 전신 홍반성 루푸스 (Hakkim A. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107(21), (2010), 9813-9818 및 Villanueva E. et al., *J. Immunol.*, 187(1), (2011), 538-52), 궤양성 결장염 (Savchenko A. et al., *Pathol. Int.*, 61(5), (2011), 290-7), 낭성 섬유증, 천식 (Dworski R. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 127(5), (2011), 1260-6), 심부정맥 혈전증 (Fuchs T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107(36), (2010), 15880-5), 치주염 (Vitkov L. et al., *Ultrastructural Pathol.*, 34(1), (2010), 25-30), 폐혈증 (Clark S.R. et al., *Nat. Med.*, 13(4), (2007), 463-9), 충수염 (Brinkmann V. et al., *Science*, 303, (2004), 1532-5) 및 졸중을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, NET가 피부에 영향을 미치는 질환, 예를 들어 피부 홍반성 루푸스 (Villanueva E. et al., *J. Immunol.*, 187(1), (2011), 538-52) 및 건선 (Lin A.M. et al., *J. Immunol.*, 187(1), (2011), 490-500)에서의 병리상태에 기여할 수 있다는 증거가 존재하므로, PAD4 억제제는 전신 또는 피부 경로에 의해 투여되는 경우에 NET 피부 질환을 다루는 데 이익을 나타낼 수 있다. PAD4 억제제는 호중구 내의 추가의 기능에 영향을 미치고, 호중구성 질환에 보다 넓은 적용성을 가질 수 있다.

[0004]

연구는 콜라겐-유발된 관절염 (Willis V.C. et al., *J. Immunol.*, 186(7), (2011), 4396-4404), 텍스트란 술페이트 나트륨 (DSS)-유발된 실험적 결장염 (Chumanevich A.A. et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 300(6), (2011), G929-G938), 척수 복구 (Lange S. et al., *Dev. Biol.*, 355(2), (2011), 205-14) 및 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE)을 포함한 질환의 다수의 동물 모델에서 도구 PAD 억제제 (예를 들어, 클로로-아미딘)의 효능을 입증하였다. DSS 결장염 보고는 또한 클로로-아미딘이 시험관내 및 생체내 둘 다에서 염증 세포의 아폽토시스를 유도한다는 것을 입증하며, 이는 PAD4 억제제가 광범위 염증성 질환에서 보다 일반적으로 효과적일 수 있음을 시사한다.

[0005]

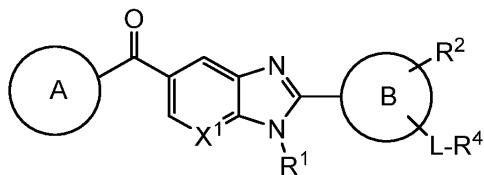
PAD4 억제제는 또한 암의 치료에 유용하다 (Slack J.L. et al., *Cell. Mol. Life Sci.*, 68(4), (2011), 709-720). PAD4의 과다-발현은 수많은 암에서 입증되었다 (Chang X. et al., *BMC Cancer*, 9, (2009), 40). PAD4가 세포 주기 정지 및 아폽토시스의 유도에 수반되는 p53-표적 유전자 예컨대 p21의 프로모터에서 히스톤 내 아르기닌 잔기를 시트룰린화시킨다는 관찰로부터, PAD4 억제제에 대한 항증식 역할이 제안되었다 (Li P. et al., *Mol. Cell Biol.*, 28(15), (2008), 4745-4758).

[0006]

히스톤 내 아르기닌 잔기를 탈이미노화시키는 데 있어서 상기 언급된 PAD4의 역할은 PAD4의 유전자 발현의 후성적 조절에서의 역할을 나타낼 수 있다. PAD4는 핵뿐만 아니라 세포질에 상주하는 것으로 관찰된 주요 PAD 패밀리 구성원이다. PAD4가 히스톤 데메틸이미나제뿐만 아니라 데이미나제로서 작용할 수 있다는 초기 증거는 일관되지 않고, 입증되지 않았다. 그러나, 이는 시트룰린으로의 전환에 의한 이용가능한 아르기닌 잔기의 고갈을 통해 간접적으로 히스톤 아르기닌 메틸화 (및 따라서 이 마크와 연관된 후성적 조절)를 감소시킬 수 있다. PAD4 억제제는 추가의 질환 환경에서 다양한 표적 유전자의 발현에 영향을 미치기 위한 후성적 도구 또는 치료제로서 유용하다. 이러한 메카니즘을 통해, PAD4 억제제는 또한 줄기 세포에서 시트룰린화 수준을 제어하는 데 효과적일 수 있고, 따라서 배아 줄기 세포, 신경 줄기 세포, 조혈 줄기 세포 및 암 줄기 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 줄기 세포의 다능성 상태 및 분화 잠재력에 치료적으로 영향을 미칠 수 있다. 따라서, PAD4-매개 장애의 치료를 위한 PAD4 억제제를 확인하고 개발하는 것에 대한 미충족 필요가 존재한다.

발명의 내용

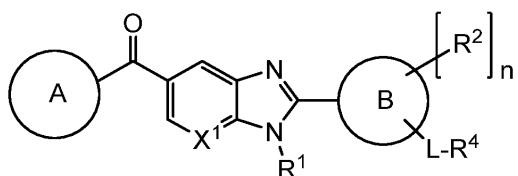
이제, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 PAD4의 억제제로서 유용한 것으로 밝혀졌다.



I

여기서 각각의 고리 A, 고리 B, R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , L 및 R^4 는 본원에 정의되고 기재된 바와 같다.

또한, 화학식 I'의 화학물 또는 그의 제약상 허용되는衍이 PAD4의 역제제로서 유통할 것으로 밝혀졌다.



I'

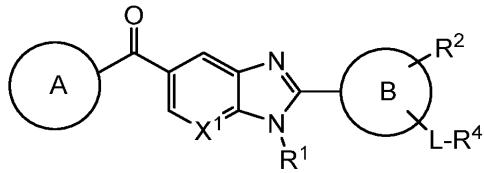
여기서 각각의 고리 A, 고리 B, R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , L , R^4 및 n 은 보통에 정의되고 기재된 바와 같다.

일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 PAD2에 대하여 PAD4에 대한 선택성을 입증한다. 본 발명은 또한 제공된 화합물을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 제공한다. 제공된 화합물은 PAD4와 연관된 다양한 장애의 치료에 유용하다. 이러한 장애는 본원에 상세하게 기재되고, 예를 들어 류마티스 관절염, 혈관염, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 암, 낭성 섬유증, 천식, 피부 홍반성 루푸스 및 건선을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

1. 본 발명의 특정 측면의 일반적 설명

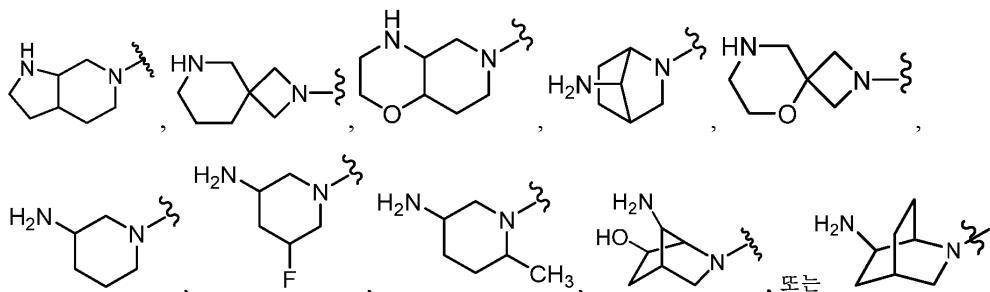
일부 실시양태에서, 이러한 화합물은 본원에 기재된 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며, 여기서 각각의 가변기는 본원에 정의되고 실시양태에 기재된 바와 같다. 이러한 화합물은 하기 화학식 I의 구조를 갖는다:



I

또는 그의 제약상 허용되는 염,

여기서:



고리 A는

고리 A는 플루오린, -CN, -OR, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족으로부터 선택되는 1-

4개의 기로 임의로 치환되고;

[0020] 고리 B는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

[0021] R^1 은 수소, $-Cy$, 또는 $-Cy$ 로 임의로 치환되고 플루오린, $-CN$ 또는 $-OR$ 로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 추가로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0022] 각각의 $-Cy$ 는 독립적으로 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 모노시클릭 고리이며, 여기서 $-Cy$ 는 플루오린, $-CN$ 또는 $-OR$ 로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환되고;

[0023] R^2 는 수소, $-CN$, $-OR$, $-Cy$, 또는 $-Cy$ 로 임의로 치환되고 플루오린, $-CN$ 또는 $-OR$ 로부터 선택되는 1-5개의 기로 임의로 추가로 치환된 C_{1-10} 지방족이고;

[0024] X^1 은 N 또는 $C(R^3)$ 이고;

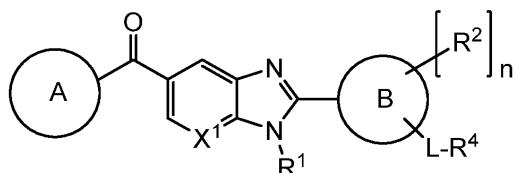
[0025] R^3 은 $-R$ 또는 $-OR$ 이고;

[0026] 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0027] L은 공유 결합 또는 C_{1-6} 원 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 쇄로부터 선택되며 여기서 L의 1개의 메틸렌 단위는 $-C(O)N(R^y)$ -로 임의로 대체되며, 여기서 R^y 는 R 또는 $-CH_2$ 페닐이고;

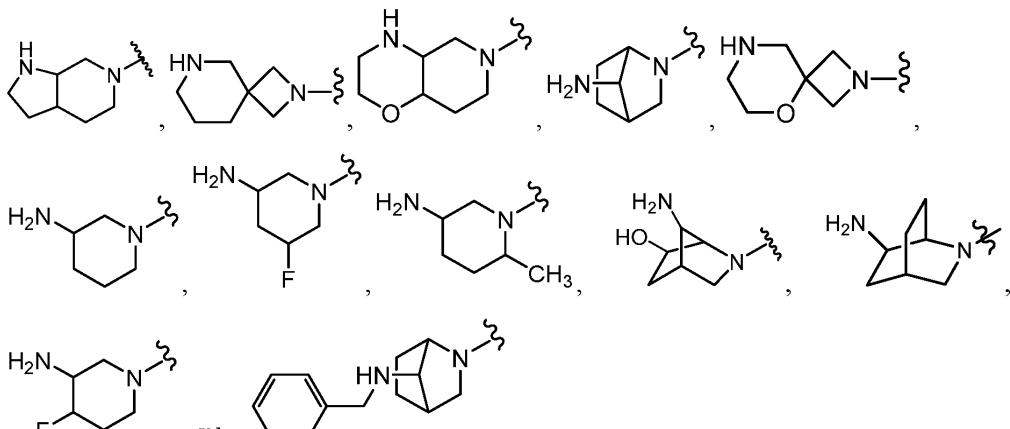
[0028] R^4 는 할로겐, R, 페닐, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이며, 여기서 R^4 는 할로겐, $-CN$, $-OR$, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족으로부터 독립적으로 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환된다.

[0029] 일부 실시양태에서, 이러한 화합물은 본원에 기재된 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며, 여기서 각각의 가변기는 본원에 정의되고 실시양태에 기재된 바와 같다. 이러한 화합물은 하기 화학식 I'의 구조를 갖는다:



[0030] 또는 그의 제약상 허용되는 염,

[0031] 여기서:



고리 A는 $\text{F} \sim \text{C}_6$, 또는 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 이며, 여기서 고리 A는 플루오린, -CN, -OR, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족으로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환되고;

고리 B는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

R^1 은 수소, -Cy, 또는 -Cy로 임의로 치환되고 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 추가로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

각각의 -Cy는 독립적으로 0-2개의 질소 원자를 함유하는 6-원 아릴 고리이거나, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 모노시클릭 고리이며, 여기서 -Cy는 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환되고;

R^2 는 수소, -CN, -OR, -Cy, 또는 -Cy로 임의로 치환되고 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-5개의 기로 임의로 추가로 치환된 C_{1-10} 지방족이거나; 또는:

동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^2 기는 임의로 함께 =0를 형성하고;

n 은 1, 2 또는 3이고;

$X \frac{1}{1-x} \in N$ 또는 $C(R^3)$ 이고;

R^3 은 $-R$ 한계 또는 $-OR$ 이고.

각각의 R은 둘다 절으로 수소 또는 1-3개의 풀로 오른 원자로 인의로 치환되어 C_{1-3} 진박줄이고;

L은 공유 결합 또는 C₁₋₆원 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 쇄로부터 선택되며 여기서 L의 1개의 메틸렌 단위는 $-S(O)_2-$ 또는 $-C(O)N(R^y)-$ 로 임의로 대체되며, 여기서 R^y 는 R 또는 $-CH_2\text{페닐}$ 이고;

R^4 는 할로겐, R, 페닐, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이며, 여기서 R^4 는 할로겐, -CN, -OR, -C(O)OH, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족으로부터 독립적으로 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환된다.

2 정의

본 발명의 화합물은 본원에 일반적으로 기재된 것들을 포함하고, 본원에 개시된 부류, 하위부류 및 종에 의해 추가로 예시된다. 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한 하기 정의가 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]에 따라 확인된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌 ["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.:

Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며, 이들 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0047]

본원에 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는, 완전 포화이거나 또는 1개 이상의 불포화 단위를 함유하는 칙쇄 (즉, 비분지형) 또는 분지형, 치환 또는 비치환된 탄화수소 쇄, 또는 완전 포화이거나 또는 1개 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족이 아니고 분자의 나머지에 대해 단일 부착 지점을 갖는 모노시클릭 탄화수소 또는 비시클릭 탄화수소 (또한 본원에서 "카르보사이클", "시클로지방족" 또는 "시클로알킬"로도 지칭됨)를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 기는 1-6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1-5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1-4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1-3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1-2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, "시클로지방족" (또는 "카르보사이클" 또는 "시클로알킬")은, 완전 포화이거나 또는 1개 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족이 아니고 분자의 나머지에 대해 단일 부착 지점을 갖는 모노시클릭 C₃-C₆ 탄화수소를 지칭한다. 적합한 지방족 기는 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 기, 및 그의 하이브리드 예컨대 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0048]

본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며 합리적 이익/위험 비에 상응하는 이들 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 에스. 엠. 베르그(S. M. Berge) 등은 본원에 참조로 포함된 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 제약상 허용되는 염을 상세하게 기재한다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적절한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산을 사용하거나 또는 유기 산 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여 형성되거나, 또는 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법 예컨대 이온 교환을 사용함으로써 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠솔포네이트, 벤조에이트, 비솔페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르솔포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실솔페이트, 에탄솔포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미솔페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄솔포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 솔페이트, 말레이트, 말로네이트, 말로네이트, 메탄솔포네이트, 2-나프탈렌솔포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼솔페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 솔페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔솔포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0049]

적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 N⁺(C₁₋₄알킬)₄ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은 적절한 경우에, 반대이온 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 솔페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 솔포네이트 및 아릴 솔포네이트를 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0050]

달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체 (또는 형태 이성질체)) 형태; 예를 들어 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, Z 및 E 이중 결합 이성질체, 및 Z 및 E 형태 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체 (또는 형태 이성질체) 혼합물은 본 발명의 범주 내에 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범주 내에 있다. 추가적으로, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 단지 1개 이상의 동위원소 농축 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소의 중수소 또는 삼중수소에 의한 대체, 또는 탄소의 ¹³C- 또는 ¹⁴C-농축 탄소에 의한 대체를 포함한 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범주 내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 분석 도구로서, 생물학적 검정에서의 프로브로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.

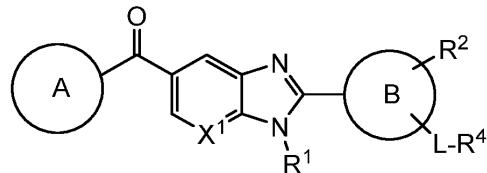
[0051]

본원에 사용된 용어 "측정가능한 친화도" 및 "측정가능하게 억제한다"는, 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물

및 PAD4를 포함하는 샘플과 상기 화합물 또는 그의 조성물의 부재 하에 PAD4를 포함하는 동등한 샘플 사이의 PAD4 활성에서의 측정 가능한 변화를 의미한다.

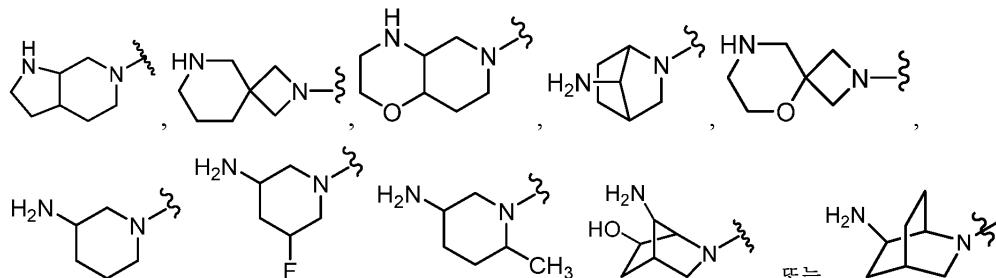
[0052] 3. 예시적인 화합물의 설명

[0053] 한 측면에 따르면, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0054]

[0055] 여기서:



[0056]

고리 A는 고리 A는 플루오린, -CN, -OR, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족으로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환되고;

[0057] 고리 B는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

[0058] R^1 은 수소, -Cy, 또는 -Cy로 임의로 치환되고 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 추가로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0059] 각각의 -Cy는 독립적으로 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 모노시클릭 고리이며, 여기서 -Cy는 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환되고;

[0060] R^2 는 수소, -CN, -OR, -Cy, 또는 -Cy로 임의로 치환되고 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-5개의 기로 임의로 추가로 치환된 C_{1-10} 지방족이고;

[0061] X^1 은 N 또는 $C(R^3)$ 이고;

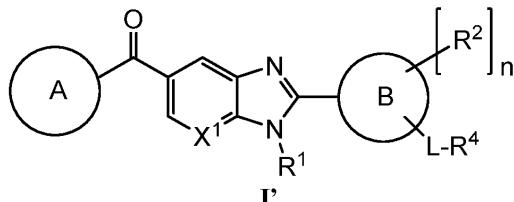
[0062] R^3 은 -R 또는 -OR이고;

[0063] 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0064] L은 공유 결합 또는 C_{1-6} 원 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 쇄로부터 선택되며 여기서 L의 1개의 메틸렌 단위는 $-C(O)N(R^y)$ -로 임의로 대체되며, 여기서 R^y 는 R 또는 -CH₂페닐이고;

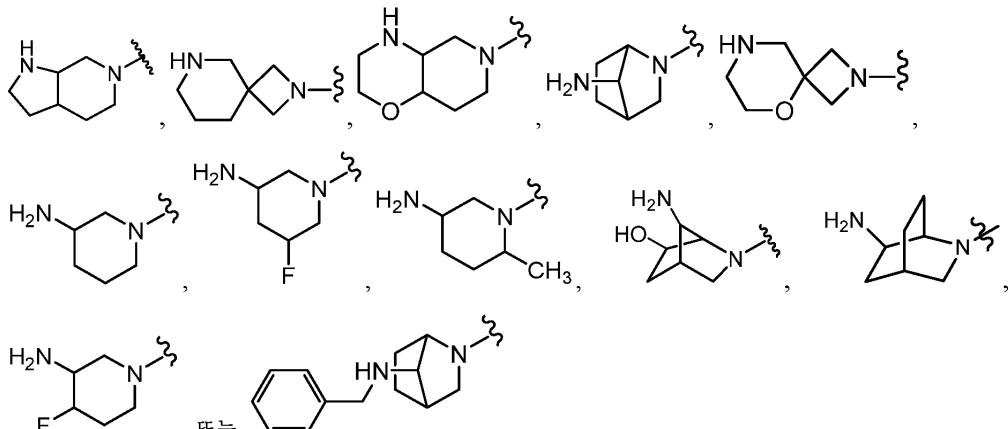
[0065] R^4 는 할로겐, R, 페닐, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이며, 여기서 R^4 는 할로겐, -CN, -OR, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족으로부터 독립적으로 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환된다.

[0066] 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 화학식 I'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0067]

[0068]



[0069]

고리 A는 F , Cl , 또는 OR 이며, 여기서 고리 A는 플루오린, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족으로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환되고;

[0070]

고리 B는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤�테로아릴 고리이고:

[0071]

R^1 은 수소, $-Cy$, 또는 $-Cy$ 로 임의로 치환되고 플루오린, $-CN$ 또는 $-OR$ 로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 추가로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0072]

각각의 -Cy는 독립적으로 0-2개의 질소 원자를 함유하는 6-원 아릴 고리이거나, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 모노시클릭 고리이며, 여기서 -Cy는 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-4개의 기로 의의로 치환되고:

[0073]

R^2 는 수소, -CN, -OR, -Cy, 또는 -Cy로 임의로 치환되고 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-5개의 기로 임의로 추가로 치환된 C_{1-10} 지방족이거나: 또는:

53.2 ■ 43

두 인천 터 소 인구 산수 2개인 P^2 가는 인인크 함께 -0을 혼석하고

500353

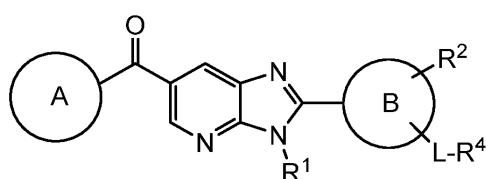
8-1-8 또는 361 그림

$$x^1 \in N(\mathbb{W}) \cap S(\mathbb{P}^3)$$

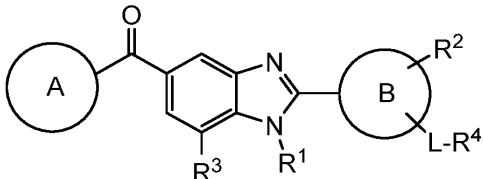
L 은 공유 결합 또는 C_{1-6} 원 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 쇄로부터 선택되며 여기서 L 의 1개 이상은 반드시 포함된다. $C_2(O) = CH_2 = C_2(O)CH_2^Y$ 는 핵신고 측정과 함께 $CH_2^Y = CH_2$ 로 나타난다.

된 C₁₋₆ 지방족으로부터 독립적으로 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환된다.

[0081] 상기 정의된 바와 같이, X¹은 N 또는 C(R³)이다. 일부 실시양태에서, X¹은 N이다. 일부 실시양태에서, X¹은 C(R³)이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I-a 또는 I-b의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



I-a



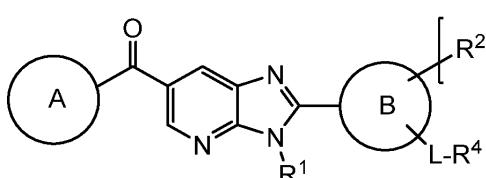
I-b

[0082]

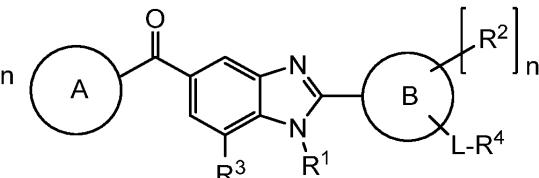
[0083] 여기서 각각의 고리 A, 고리 B, R¹, R², R³, L 및 R⁴는 본원에 정의되고 기재된 바와 같다.

[0084]

특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I'-a 또는 I'-b의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



I'-a



I'-b

[0085]

[0086] 여기서 각각의 고리 A, 고리 B, R¹, R², R³, L, R⁴ 및 n은 본원에 정의되고 기재된 바와 같다.

[0087]

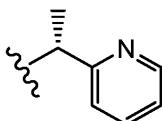
상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R¹은 수소, -Cy, 또는 -Cy로 임의로 치환되고 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 추가로 치환된 C₁₋₆ 지방족이고; 각각의 -Cy는 독립적으로 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 모노시클릭 고리이며, 여기서 -Cy는 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환된다.

[0088]

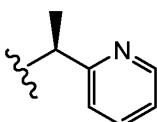
일부 실시양태에서, R¹은 수소이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -Cy이다. 일부 실시양태에서, R¹은 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁₋₃ 지방족이다. 일부 실시양태에서, R¹은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R¹은 에틸이다. 일부 실시양태에서, R¹은 프로필이다. 일부 실시양태에서, R¹은 메틸 및 -OH로 임의로 치환된 -CH₂-시클로부틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 -Cy는 독립적으로 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 모노시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, -Cy는 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, -Cy는 페닐이다. 일부 실시양태에서, -Cy는 피리딜이다.

[0089]

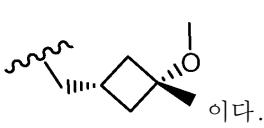
일부 실시양태에서, -Cy는 0-2개의 질소 원자를 함유하는 6-원 아릴 고리이다.



[0090] 일부 실시양태에서, R¹은 페닐이다. 일부 실시양태에서, R¹은



이다. 일부 실시양태에서, R¹은



이다.

[0091]

상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R²는 수소, -CN, -OR, -Cy, 또는 -Cy로 임의로 치환되고 플루오린,

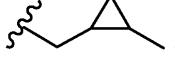
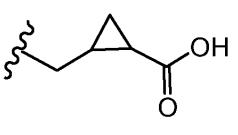
-CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-5개의 기로 임의로 추가로 치환된 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-5개의 기로 임의로 치환된 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 -Cy로 임의로 치환되고 플루오린, -CN 또는 -OR로부터 선택되는 1-5개의 기로 임의로 추가로 치환된 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 -Cy이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 부틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 헥실이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로부틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로프로필메틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로헥실메틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로프로필에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로부틸에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로펜틸에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로헥실에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 -CH₂-시클로프로필 또는 -CH₂-시클로부틸이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 메틸 및 -OH로 임의로 치환된 -CH₂-시클로부틸이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

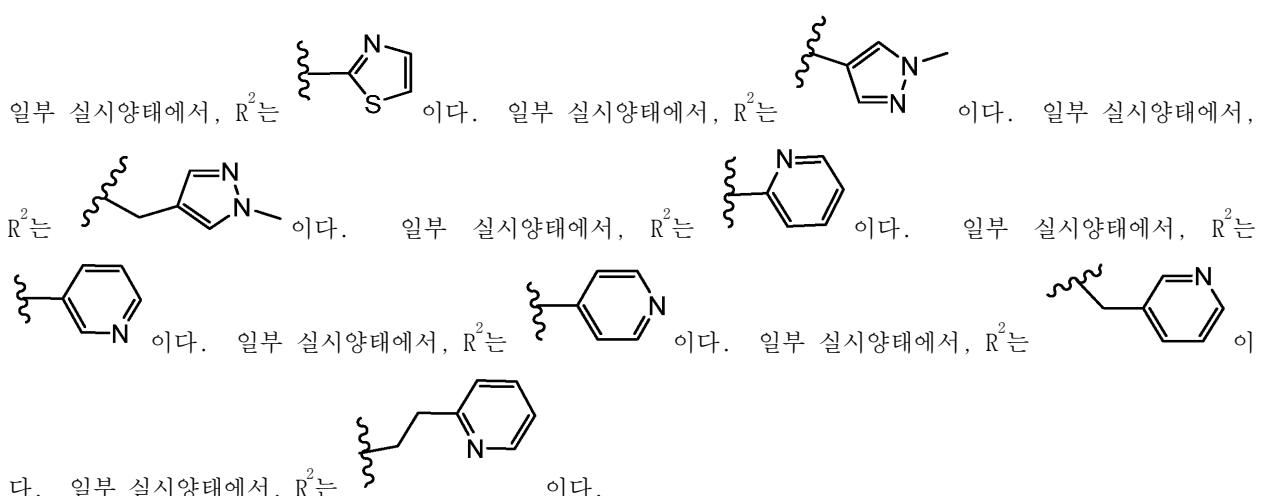
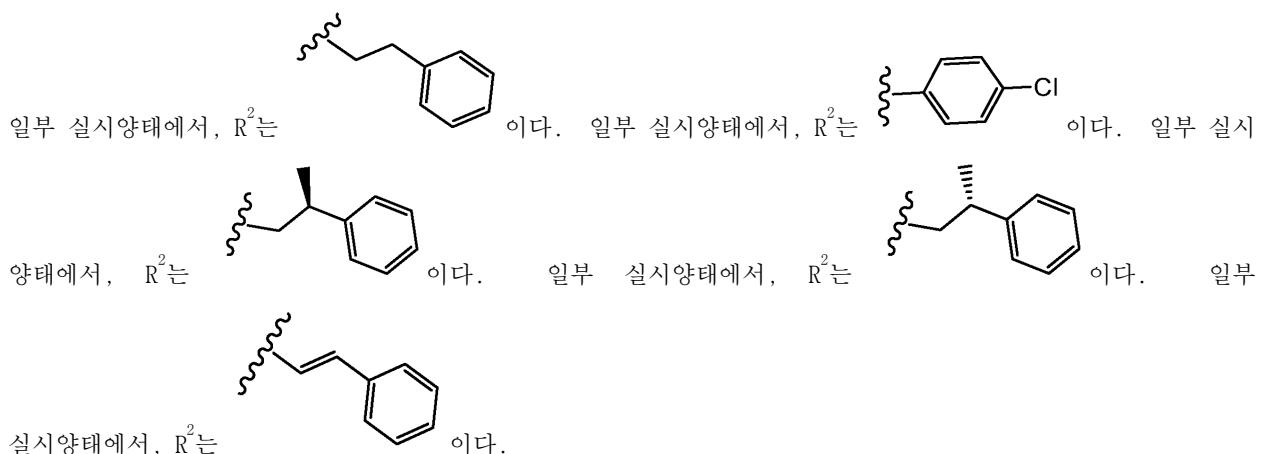
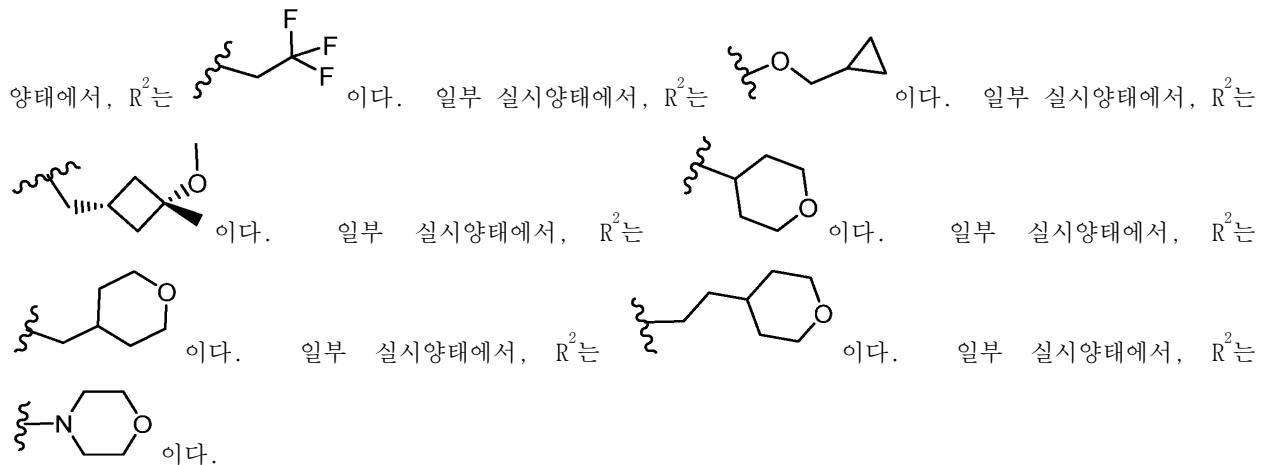
[0092]

일부 실시양태에서, R^2 는 1-5개의 플루오린 원자로 치환된 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 1-5개의 플루오린 원자로 치환된 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 1개의 플루오린 원자로 치환된 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 2개의 플루오린 원자로 치환된 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 3개의 플루오린 원자로 치환된 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 4개의 플루오린 원자로 치환된 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 5개의 플루오린 원자로 치환된 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 1-3개의 플루오린 원자로 치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 1-5개의 플루오린 원자로 치환된 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 2,2,2-트리플루오로에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 1-5개의 플루오린 원자로 치환된 프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 3,3,3-트리플루오로프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 1-5개의 플루오린 원자로 치환된 부틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 4,4,4-트리플루오로부틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 1-5개의 플루오린 원자로 치환된 펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 5,5,5-트리플루오로펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 1-5개의 플루오린 원자로 치환된 헥실이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 6,6,6-트리플루오로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0093]

일부 실시양태에서, R^2 는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 n-프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 이소-프로필이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 페리딜이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 브로모이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 벤질이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 -Ome이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 -OH이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 -CN이다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 기는 함께 =O를 형성한다.

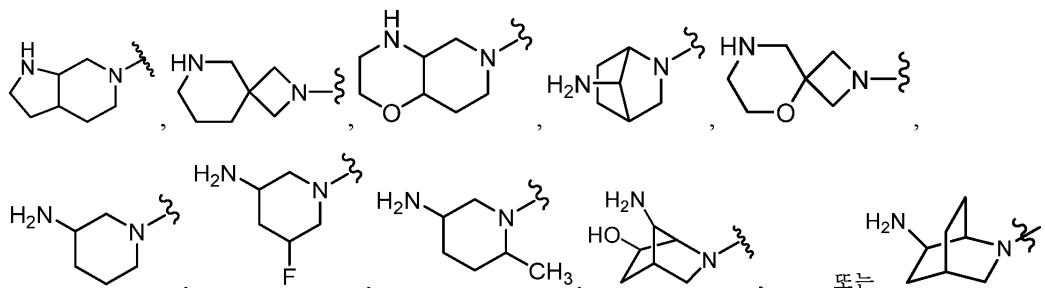
[0094] 일부 실시양태에서, R^2 는 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 이다. 일부 실시



[0097] 상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R^3 은 $-R$ 또는 $-OR$ 이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 $-OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0098] 일부 실시양태에서, R^3 은 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 플루오로이다.

[0099] 상기 정의된 바와 같이, 고리 A는



리 A는 플루오린, -CN, -OR, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족으로부터 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환된다.

이며, 여기서 고

[0100]

일부 실시양태에서, 고리 A는 또는 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다.

[0101]

일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다.

[0102]

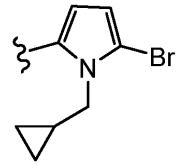
일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다.

[0103]

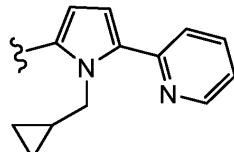
일부 실시양태에서, 고리 B는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-

원 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시양태에서, 고리 B는 1-2개의 질소를 갖는 6-원 헤테로아릴 고리이다.

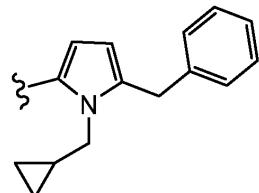
[0104] 일부 실시양태에서, 고리 B는 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 피리딜 또는 티아졸릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴 또는 티아졸릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 피리딜이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.



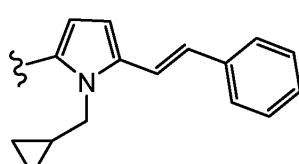
[0105] 일부 실시양태에서, 고리 B는 피롤릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 이다. 일부 실시양태



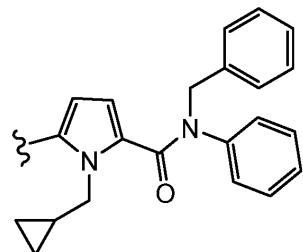
에서, 고리 B는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는



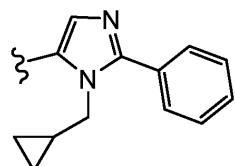
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는



실시양태에서, 고리 B는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는

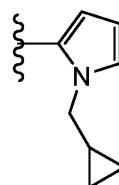


이다.

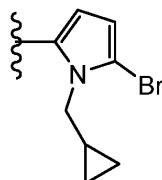


[0106] 일부 실시양태에서, 고리 B는 이미다졸릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 이다.

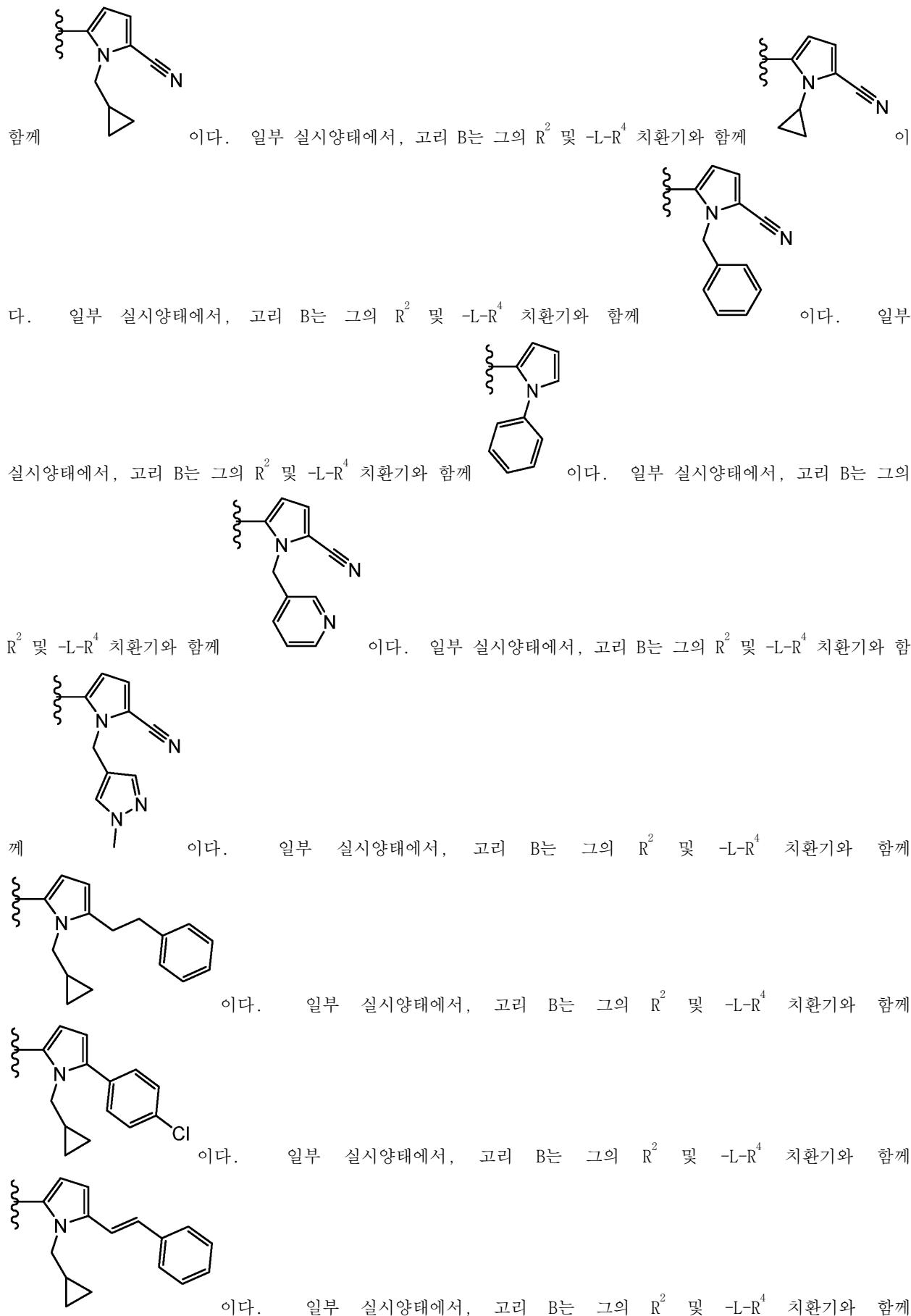
[0107] 일부 실시양태에서, 고리 B는 폐닐레닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 피리도네닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 피리디닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 피롤레닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 피라졸레닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 티아졸레닐이다.

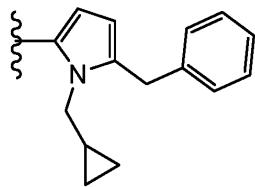


[0108] 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께 이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는

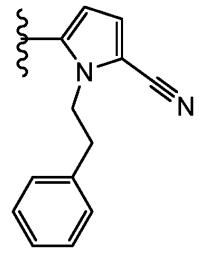


그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께 이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와

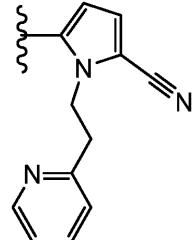




이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

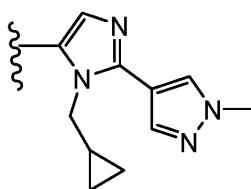


이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



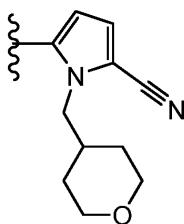
이다. 일부 실시양태에

서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



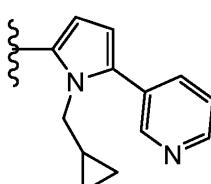
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의

R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

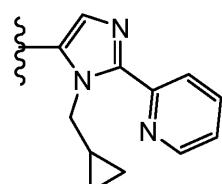


이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함

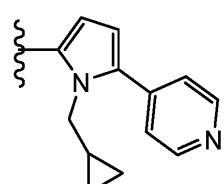
께



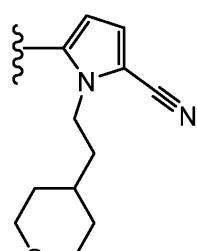
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



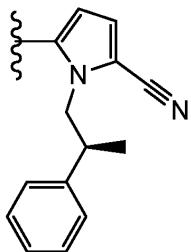
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

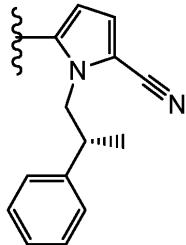


이다. 일부 실시양태에



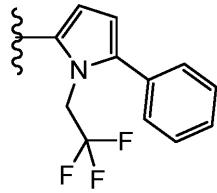
서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2

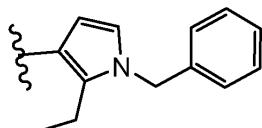


및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

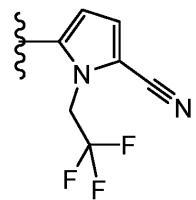
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

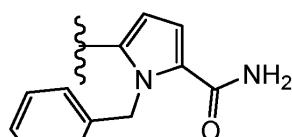


이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



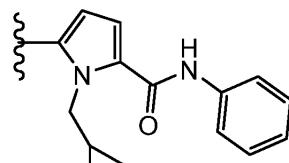
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

이다. 일부 실



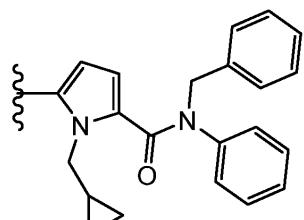
시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

이다. 일부 실시양태에서, 고



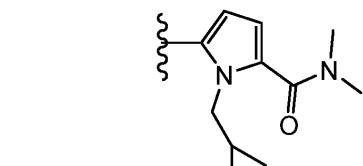
리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2



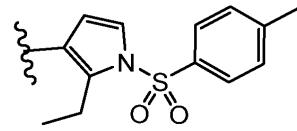
및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환

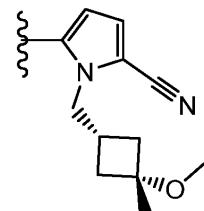


기와 함께

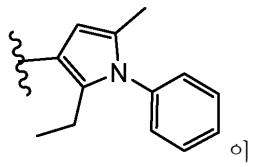
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

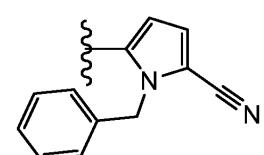


이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



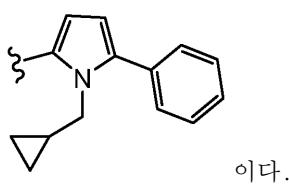
이다.

다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



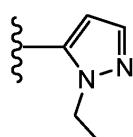
이다. 일부 실시양

태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



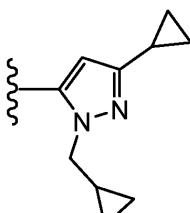
이다.

[0109] 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는

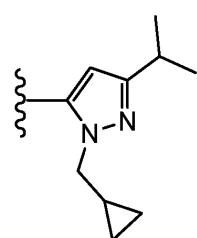
그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



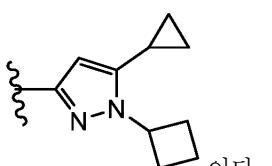
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환

기와 함께

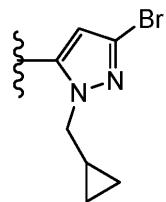
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

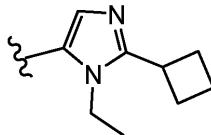


이다.



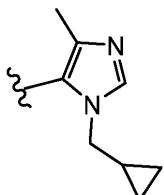
일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

이다. 일부 실시양태에서, 고리 B



는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

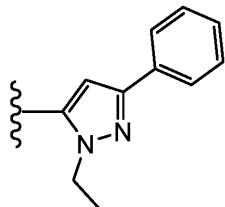
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$



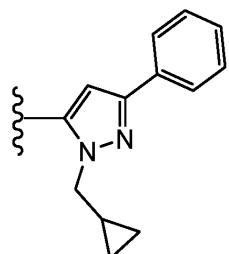
치환기와 함께

이다.

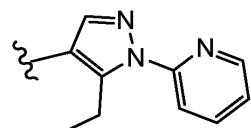
일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

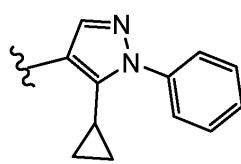


이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



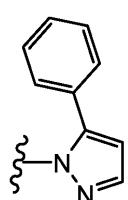
이다. 일부 실시양

태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

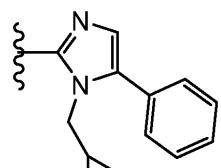


이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

께

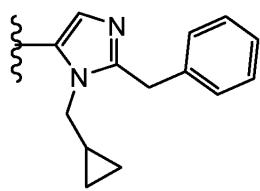
이다.

일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

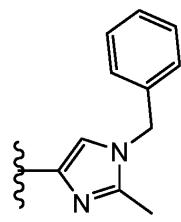


이다.

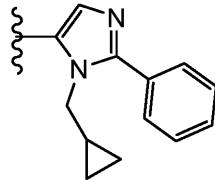
일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

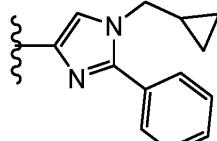


이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



이다. 일부 실시양태

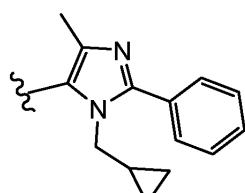
에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



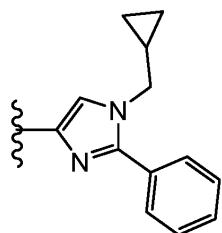
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의

R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

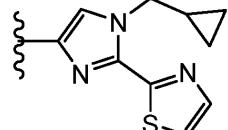
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치



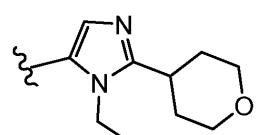
환기와 함께



이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

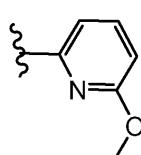


이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께



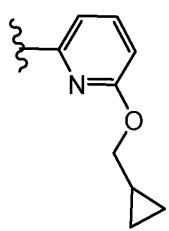
이다.

[0110] 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

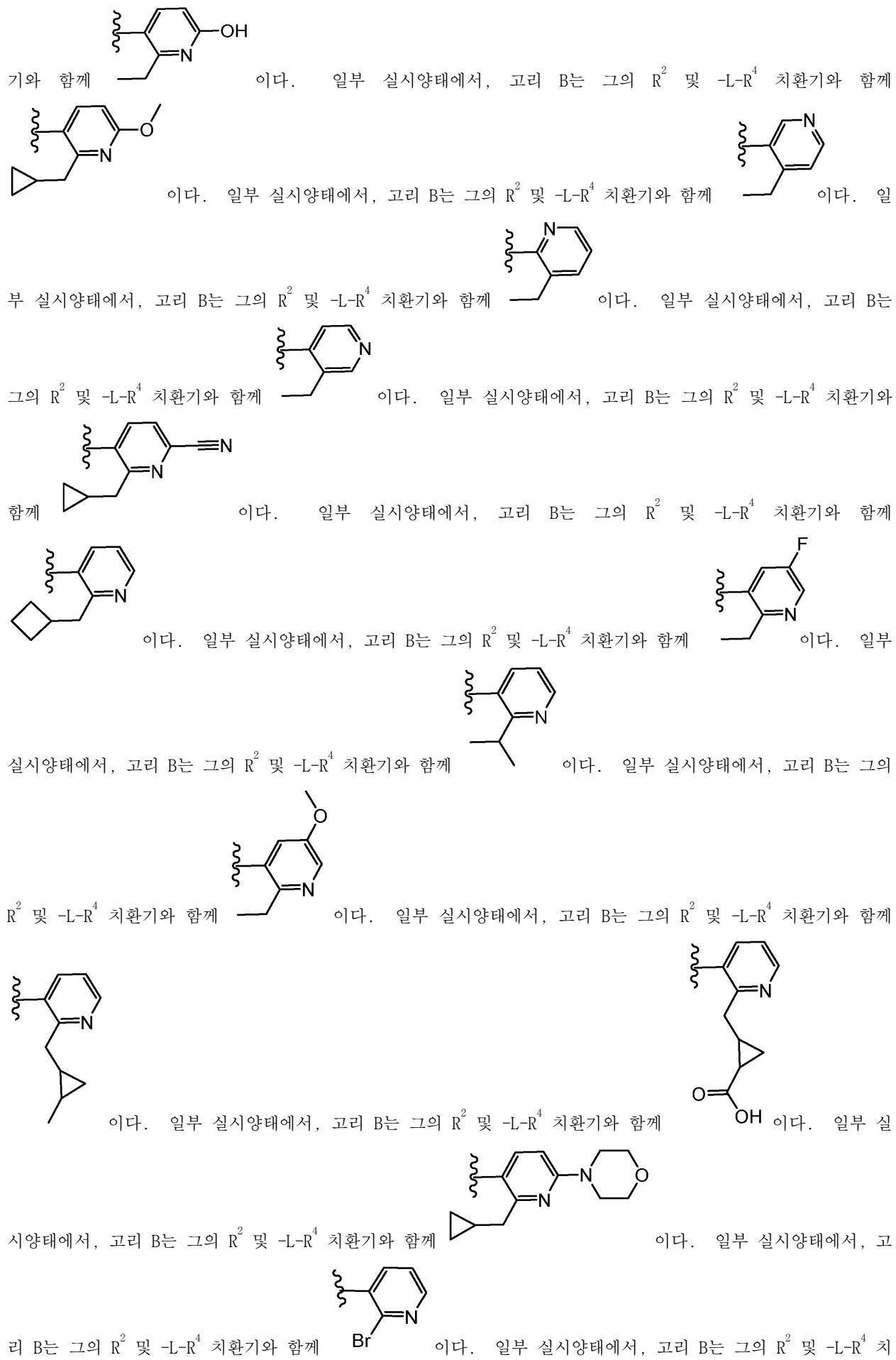


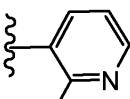
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B

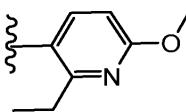
는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

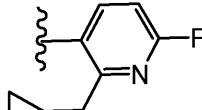
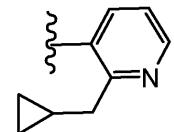


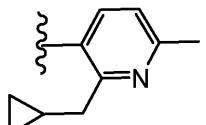
이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환

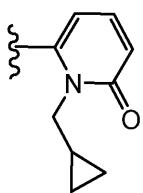


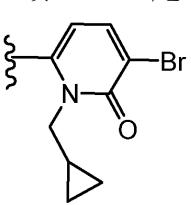
환기와 함께  이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

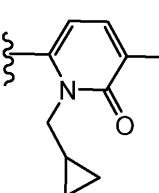
 이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

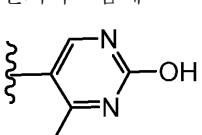
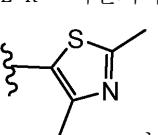
 이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께  이다.

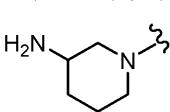
일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께  이다.

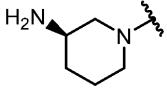
[0111] 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께  이다. 일부 실시양태에서, 고리 B

는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께  이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치

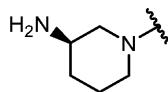
환기와 함께  이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께

 이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 그의 R^2 및 $-L-R^4$ 치환기와 함께  이다.

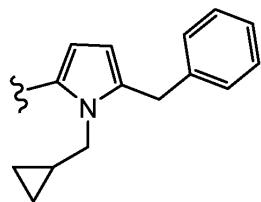
[0112] 일부 실시양태에서, R^1 은 메틸이고, R^2 는 시클로프로필메틸이고, X^1 은 $C(R^3)$ 이고, R^3 $-H$ 이고, 고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 메틸이고, R^2 는 시클로프로필메틸이고, X^1 은 $C(R^3)$ 이고, R^3 $-H$ 이고,

고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 메틸이고, R^2 는 시클로프로필메틸이고, X^1 은 $C(R^3)$

³)이고, R³은 -OCH₃이고, 고리 A는



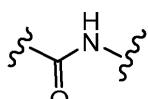
이고, 고리 B는



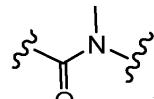
이다.

[0113] 상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, L은 공유 결합 또는 C₁₋₆원 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 쇄로부터 선택되며 여기서 L의 1개의 메틸렌 단위는 -C(O)N(R^y)-로 임의로 대체되며, 여기서 R^y는 R 또는 -CH₂페닐이다. 일부 실시양태에서, L은 공유 결합이다. 일부 실시양태에서, L은 -(CH₂)-이다. 일부 실시양태에서, L은 -C(O)N(R^y)-이다. 일부 실시양태에서, R^y는 R이다. 일부 실시양태에서, R^y는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^y는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^y는 -CH₂페닐이다. 일부 실시양태에서, -L-은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0114] 일부 실시양태에서, L은 C₁₋₆원 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 쇄이며 여기서 L의 1개의 메틸렌 단위는 -S(O)₂-로 임의로 대체된다. 일부 실시양태에서, L은 -S(O)₂-이다. 일부 실시양태에서, L은 -CH₂CH₂-이다.

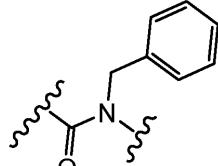


이다. 일부 실시양태에서, L은



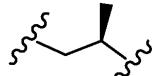
이다. 일부 실시양태에서,

[0115] 일부 실시양태에서, L은



이다.

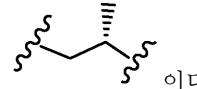
일부 실시양태에서, L은



이다.

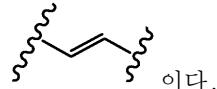
일부 실시양태에서, L은

L은



이다.

일부 실시양태에서, L은



이다.

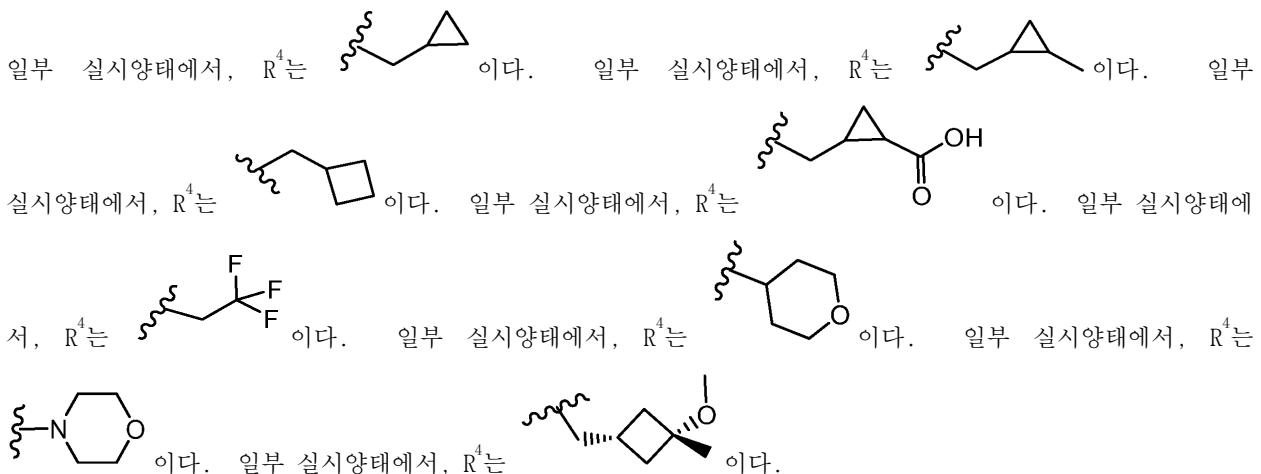
[0116] 상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R⁴는 할로겐, R, 페닐, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 헤테로아릴 고리이며, 여기서 R⁴는 할로겐, -CN, -OR, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족으로부터 독립적으로 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환된다.

[0117] 일부 실시양태에서, R⁴는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -Br이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 시아노이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 피리딜이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이며, 여기서 R⁴는 할로겐, -CN, -OR, 또는 1-3개의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족으로부터 독립적으로 선택되는 1-4개의 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

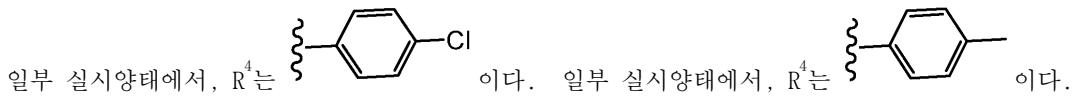
[0118] 일부 실시양태에서, R⁴는 -C(O)OH로 치환된다.

[0119] 일부 실시양태에서, R⁴는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 에틸이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 시클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 시클로부틸이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 n-프로필이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 이소-프로필이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 플루오로이다.

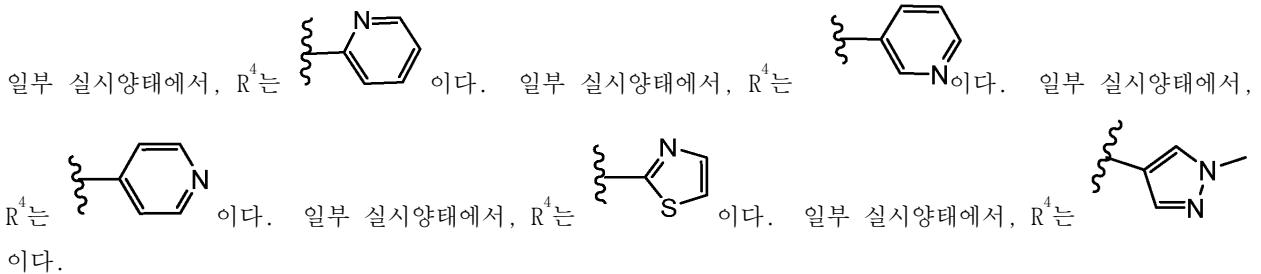
[0120]



[0121]



[0122]



[0123]

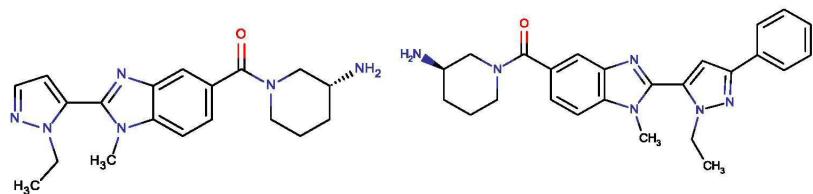
상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, n 은 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, n 은 1이다. 일부 실시양태에서, n 은 2이다. 일부 실시양태에서, n 은 3이다. 일부 실시양태에서, n 은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0124]

일부 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

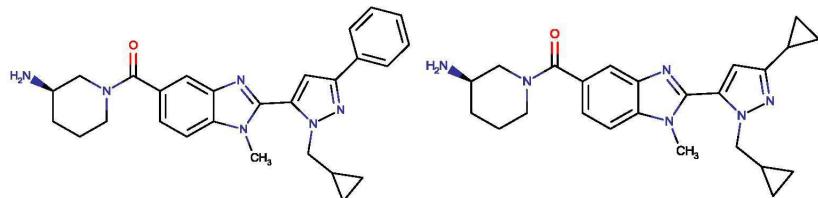
[0125]

표 1. 화학식 I 또는 화학식 I'의 예시적인 화합물



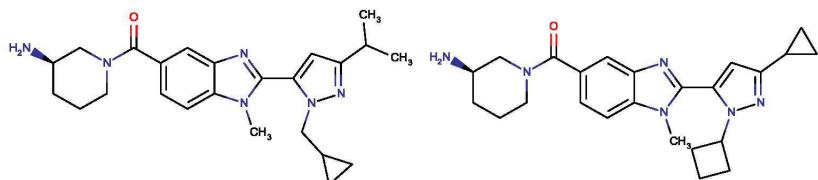
I-1

I-2



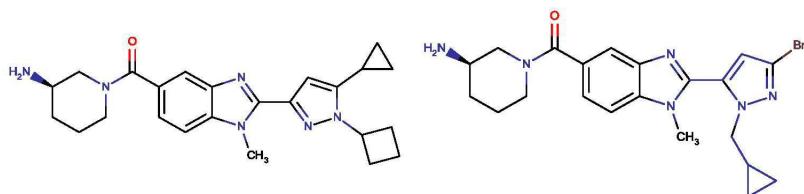
I-3

I-4



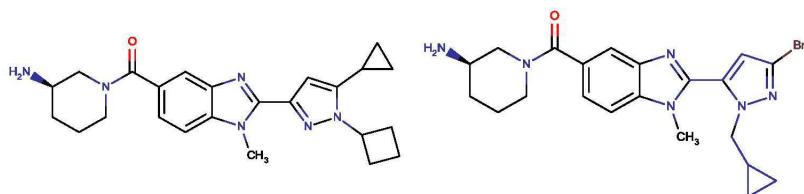
I-5

I-6

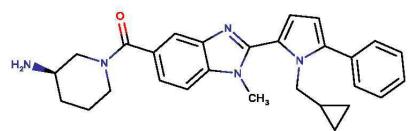


I-7

I-8



[0126]



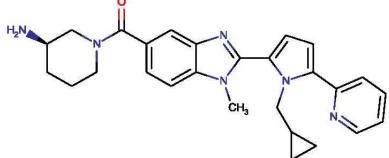
I-9



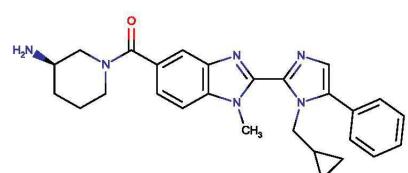
I-10



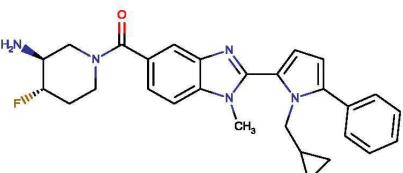
I-11



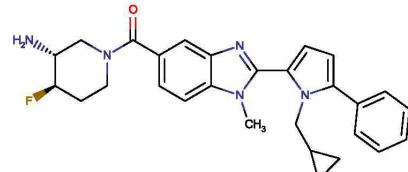
I-12



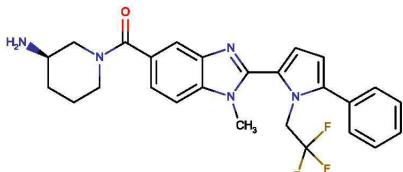
I-13



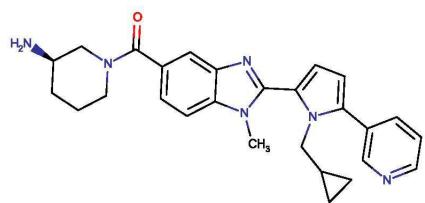
I-14



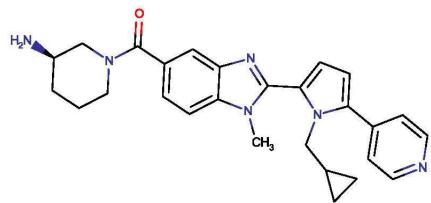
I-15



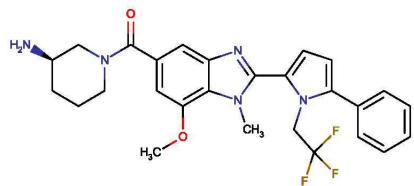
I-16



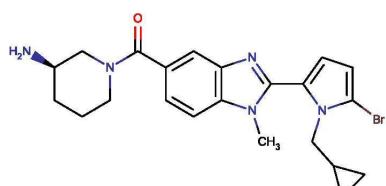
I-17



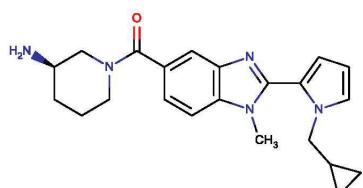
I-18



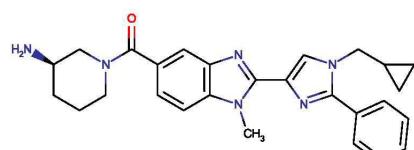
I-19



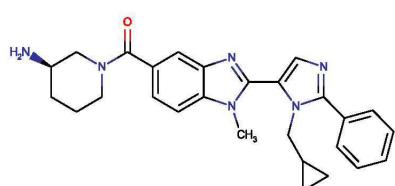
I-20



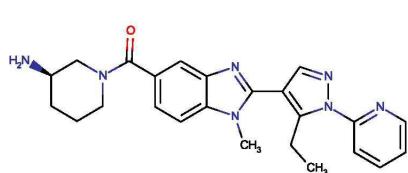
I-21



I-22



I-23

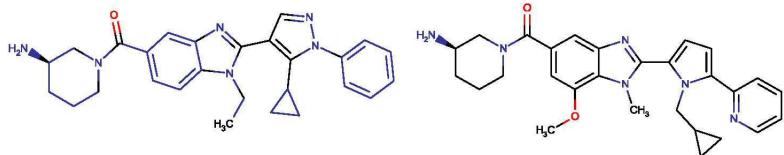


I-24



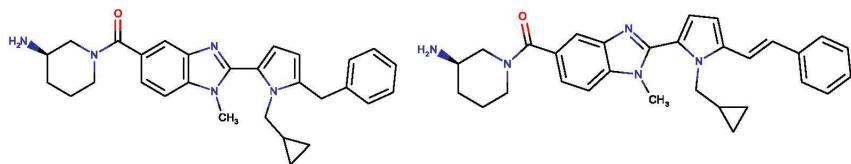
I-25

I-26



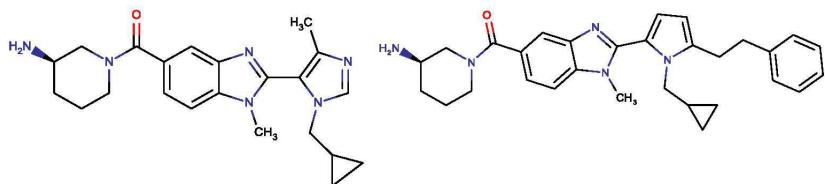
I-27

I-28



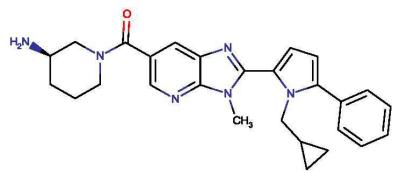
I-29

I-30

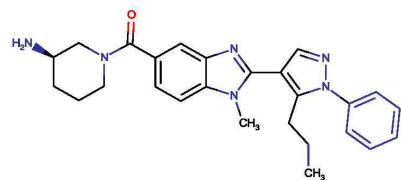


I-31

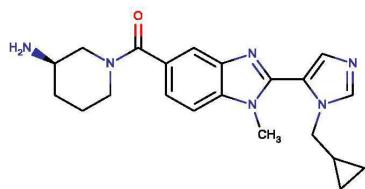
I-32



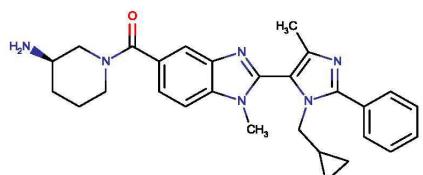
I-33



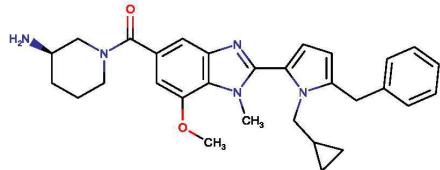
I-34



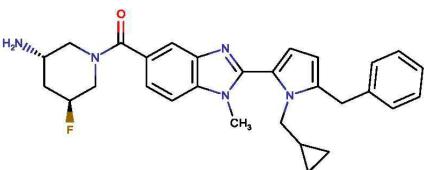
I-35



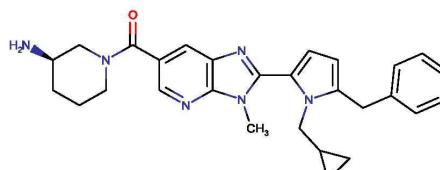
I-36



I-37

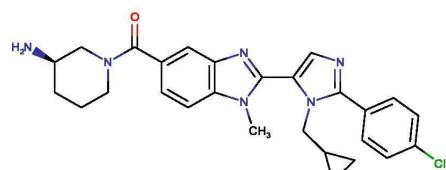


I-38

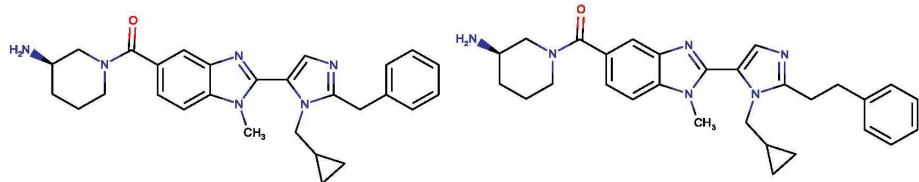


I-39

[0130]

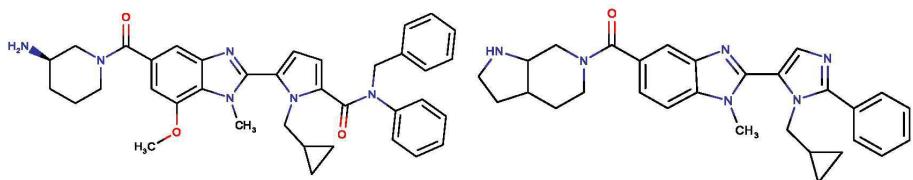


I-40



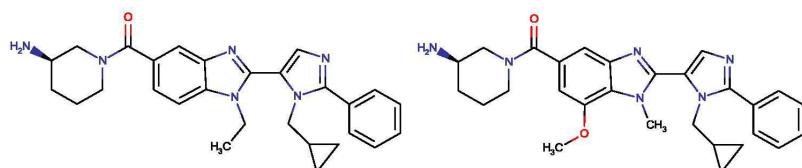
I-41

I-42



I-43

I-44



I-45

I-46



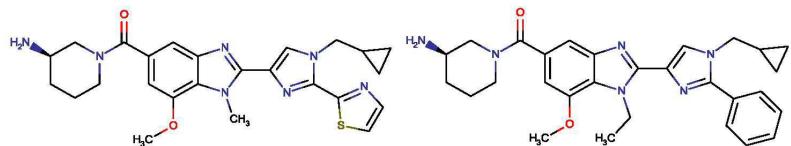
I-47

I-48



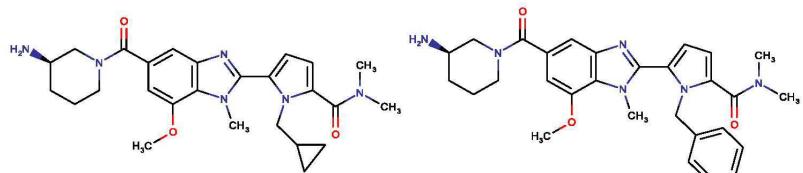
I-49

I-50



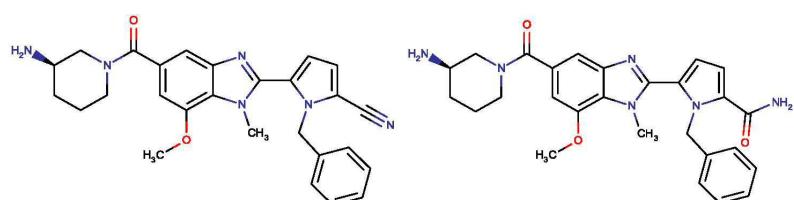
I-51

I-52



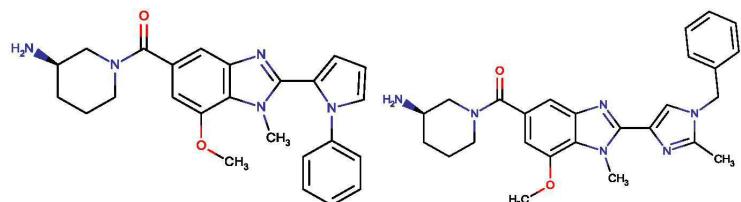
I-53

I-54



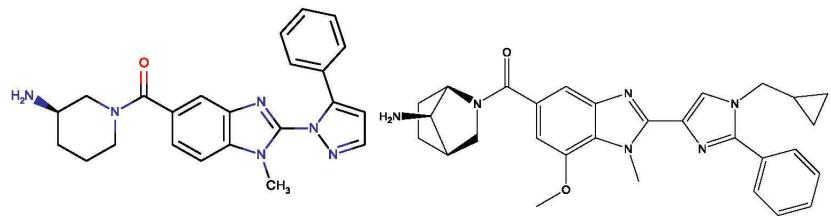
I-55

I-56



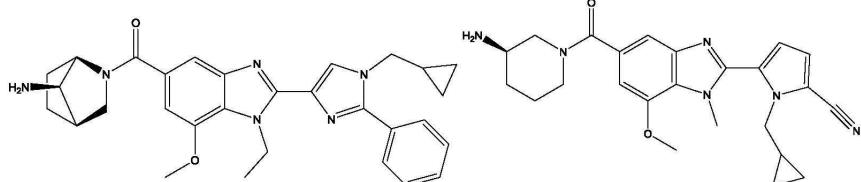
I-57

I-58



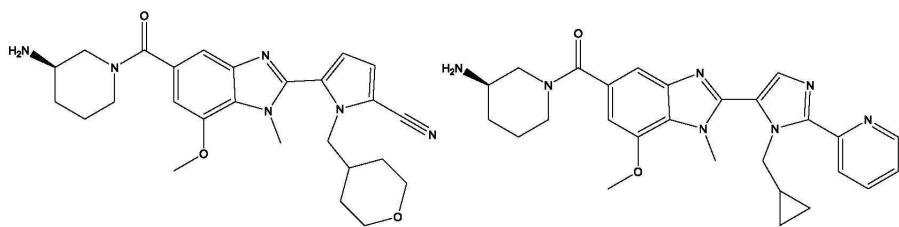
I-59

I-60



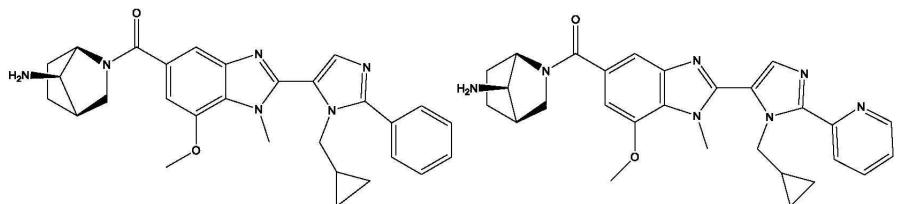
I-61

I-62



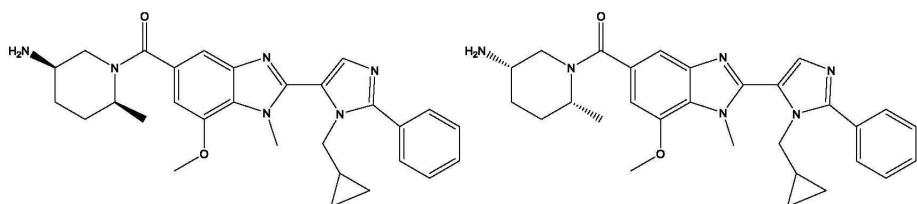
I-63

I-64



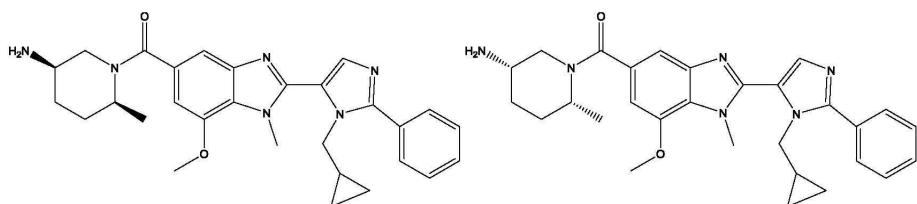
I-65

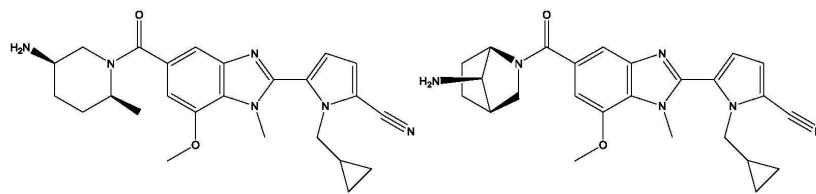
I-66



I-67

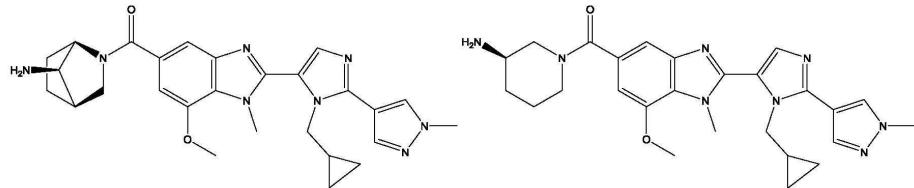
I-68





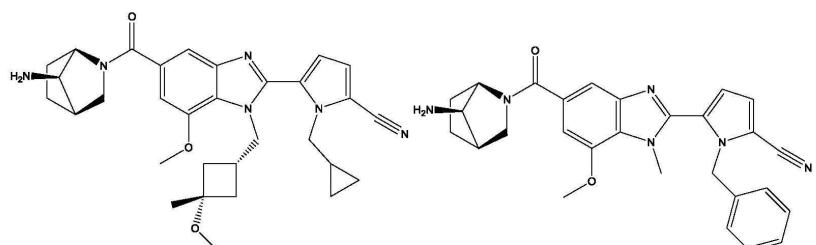
I-69

I-70



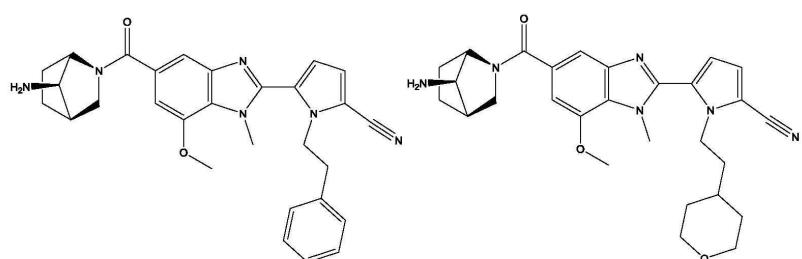
I-71

I-72



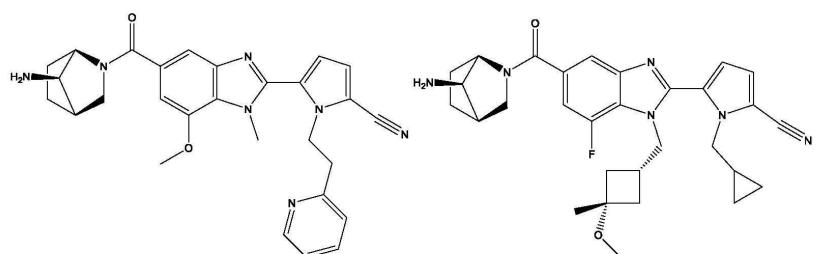
I-73

I-74



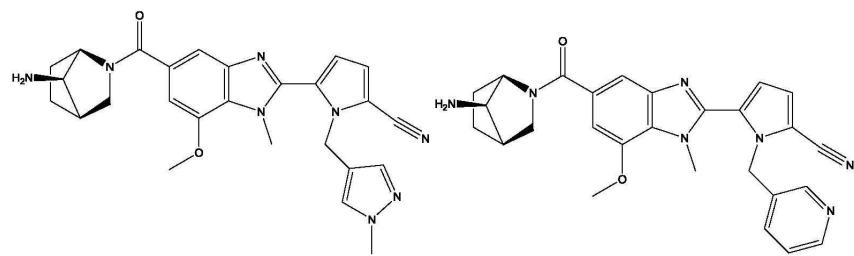
I-75

I-76



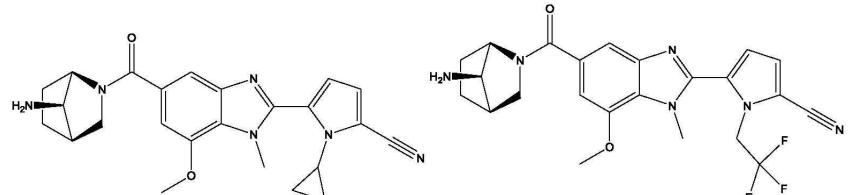
I-77

I-78



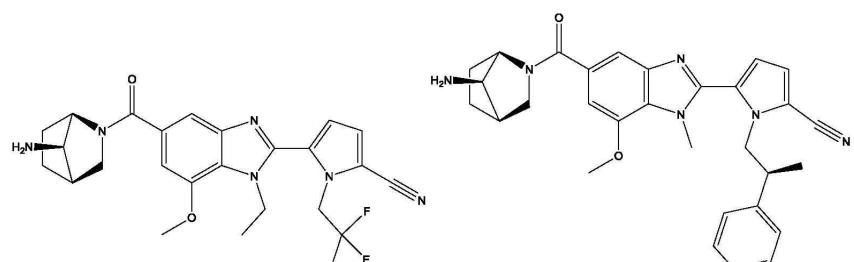
I-79

I-80



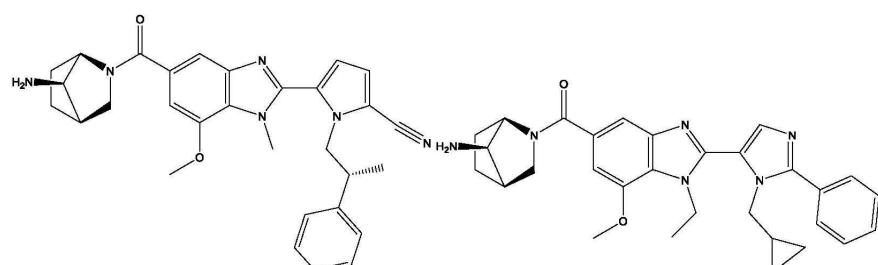
I-81

I-82



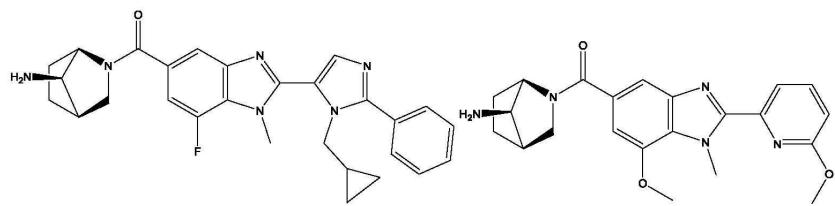
I-83

I-84



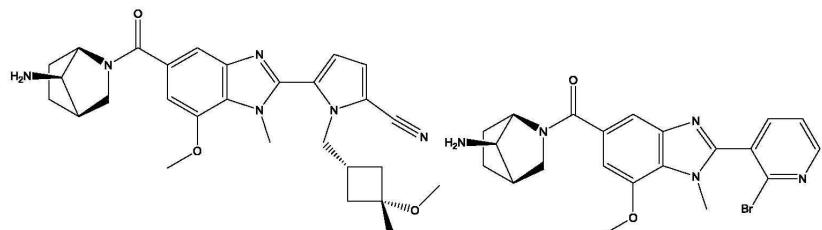
I-85

I-86



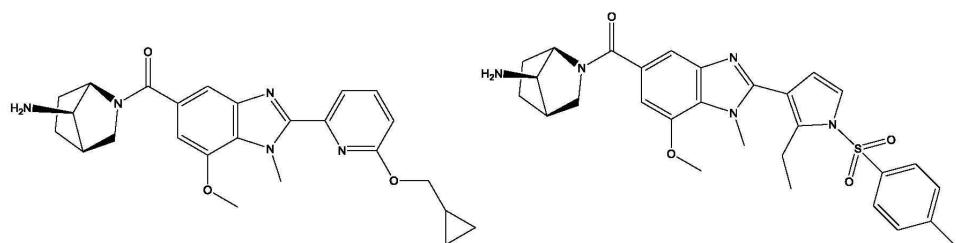
I-87

I-88



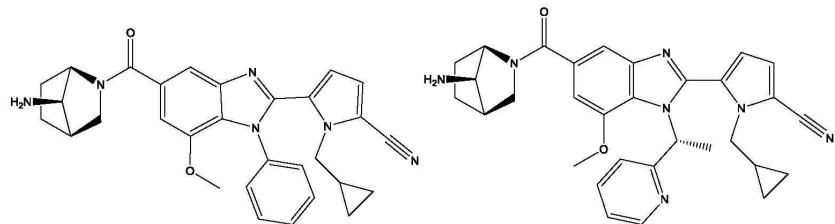
I-89

I-90



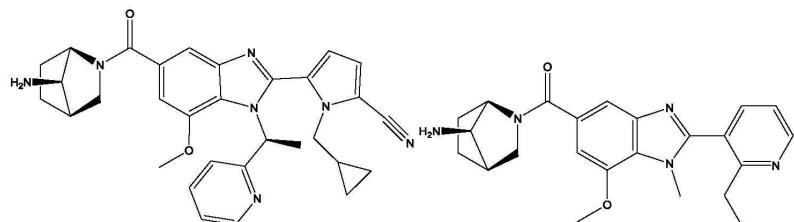
I-91

I-92



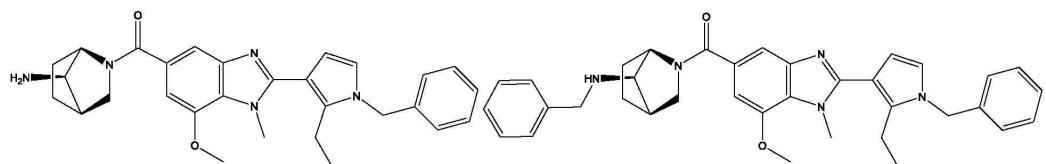
I-93

I-94

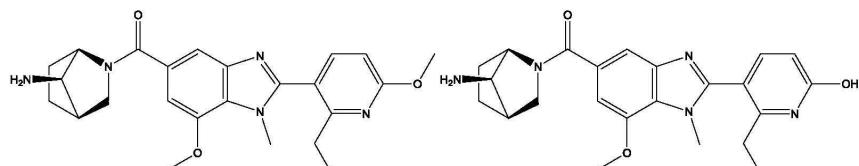


I-95

I-96

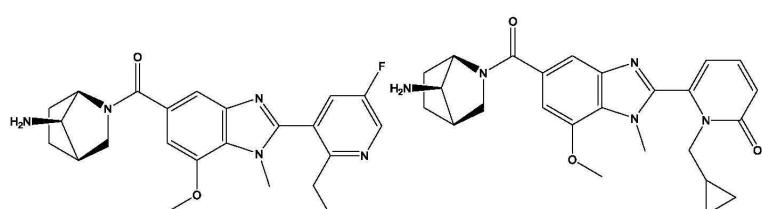


I-98

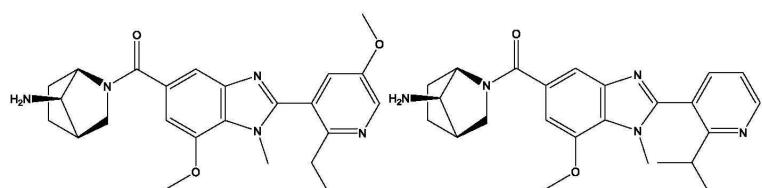


I-99

I-100

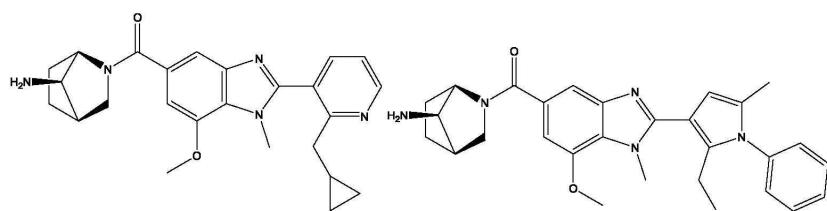


I-102

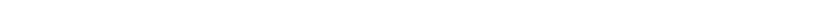


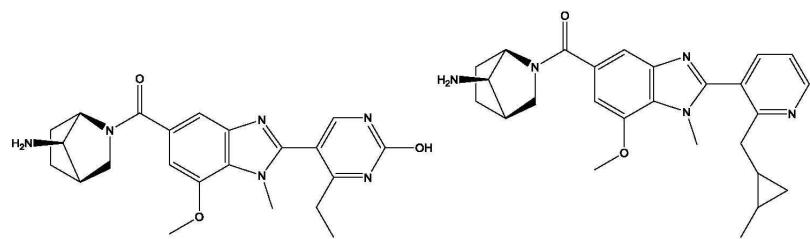
I-103

I-104

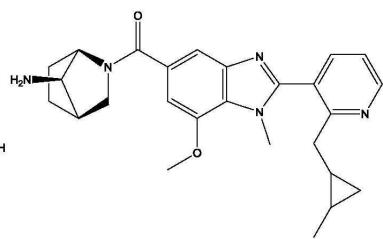


I-106

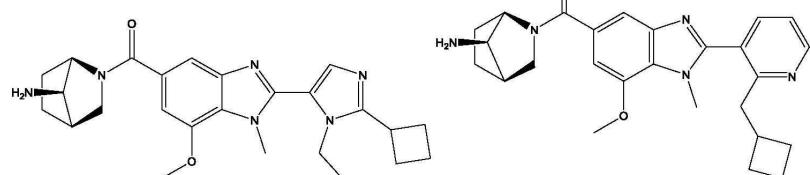




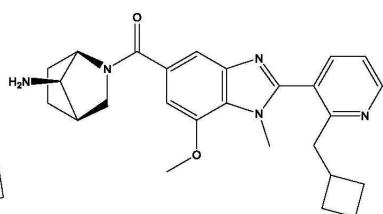
I-107



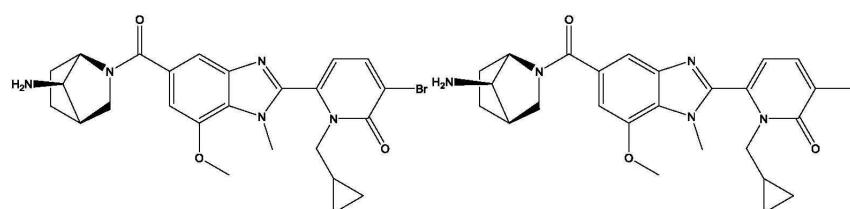
I-108



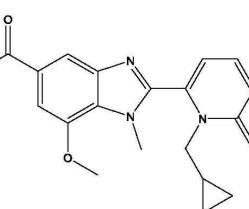
I-109



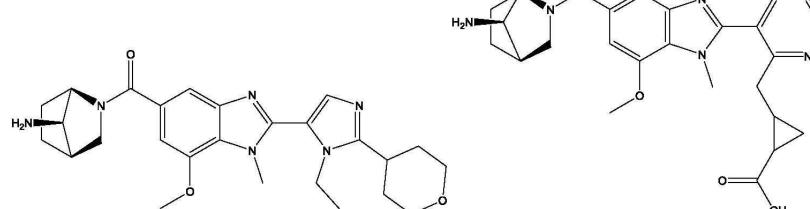
I-110



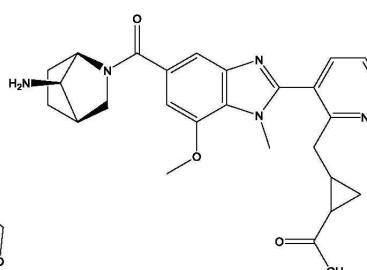
I-111



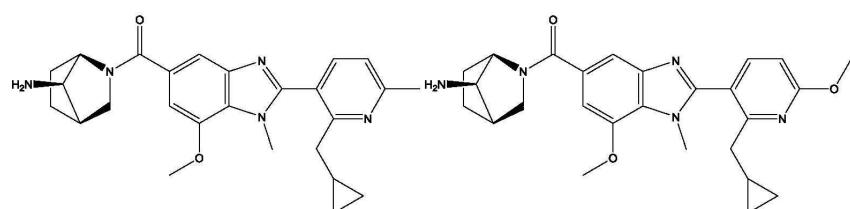
I-112



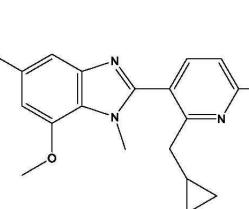
I-113



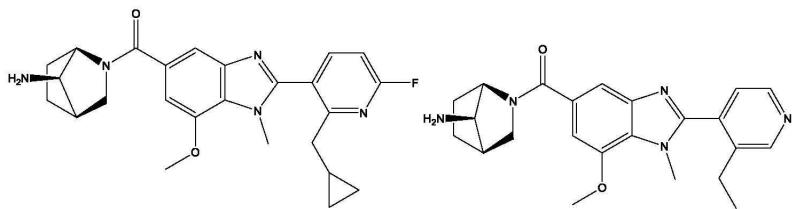
I-114



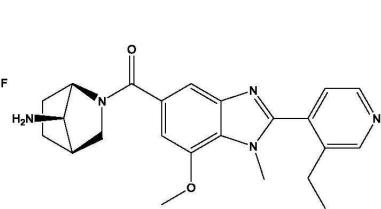
I-115



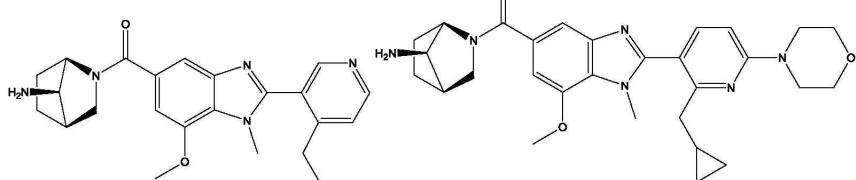
I-116



I-117

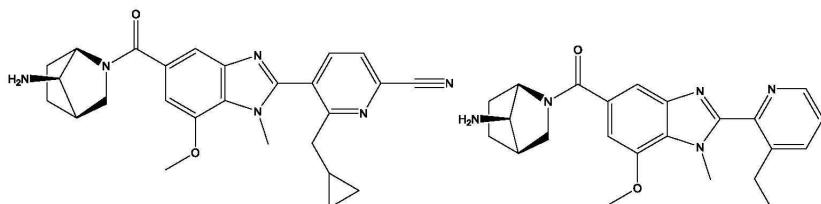


I-118



I-119

I-120



I-121

I-122

[0139]

[0140] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 및 본원에 기재된 임의의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 상기 표 1에 도시된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0141]

[0141] 일부 실시양태에서, 본 발명은 상기 및 본원에 기재된 임의의 화합물을 단리된 형태로 제공한다.

[0142]

4. 용도, 제제 및 투여

[0143]

제약상 허용되는 조성물

[0144]

또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 PAD4를 측정가능하게 억제하는 데 효과적인 정도이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 PAD4를 측정가능하게 억제하는 데 효과적인 정도이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에 대한 투여를 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 환자에 대한 경구 투여를 위해 제제화된다.

[0145]

본원에 사용된 용어 "대상체"는 용어 "환자"와 상호교환가능하게 사용되고, 동물, 바람직하게는 포유동물을 의미한다. 일부 실시양태에서, 대상체 또는 환자는 인간이다. 다른 실시양태에서, 대상체 (또는 환자)는 수의학적 대상체 (또는 환자)이다. 일부 실시양태에서, 수의학적 대상체 (또는 환자)는 개, 고양이 또는 말 대상체이다.

[0146]

용어 "제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클"은 그와 함께 제제화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비-독성 담체, 아주반트 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클은 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 슬레이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0147]

본 발명의 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활

막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구로, 복강내로 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사가능한 형태는 수성 또는 유질 혼탁액일 수 있다. 이들 혼탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 혼탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 립거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 혼탁 매질로서 사용된다.

[0148] 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 그의 글리세리드 유도체는 주사제의 제조에 유용하고, 특히 그의 폴리옥시에틸화된 버전의 천연 제약상-허용되는 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 피마자 오일도 유용하다. 이들 오일 용액 또는 혼탁액은 또한 에멀젼 및 혼탁액을 포함한 제약상 허용되는 투여 형태의 제제화에 통상적으로 사용되는 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween), 스팬(Span) 및 다른 유화제, 또는 제약상 허용되는 고체, 액체 또는 다른 투여 형태의 제조에 통상적으로 사용되는 생체이용률 증진제가 또한 제제화 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0149] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 캡슐, 정제, 수성 혼탁액 또는 용액을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 경구로 허용되는 투여 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우에, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수전분을 포함한다. 수성 혼탁액이 경구 사용에 요구되는 경우에, 활성 성분은 유화제 및 혼탁화제와 조합된다. 원하는 경우에, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0150] 대안적으로, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 직장 투여를 위한 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이며, 따라서 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제와 작용제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0151] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 또한, 특히 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함한 치료 표적이 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 부위 또는 기관을 포함하는 경우에 국소로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제제가 각각의 이들 부위 또는 기관에 대해 용이하게 제조된다.

[0152] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제제 (상기 참조) 또는 적합한 관장제 제제로 실시될 수 있다. 국소-경피 패치가 또한 사용될 수 있다.

[0153] 국소 적용을 위해, 제공된 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 담체 중에 혼탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 미네랄 오일, 액체 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 제공된 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 중에 혼탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0154] 안과 용도를 위해, 제공된 제약상 허용되는 조성물은 보존제 예컨대 벤질알코올 클로라이드의 존재 또는 부재 하에, 등장성인 pH 조정된 멸균 염수 중 마이크로화 혼탁액으로서, 또는 바람직하게는 등장성인 pH 조정된 멸균 염수 중 용액으로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 안과 용도를 위해, 제약상 허용되는 조성물은 연고로 예컨대 페트롤라툼 중에 제제화될 수 있다.

[0155] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중 용액으로서 제조될 수 있다.

[0156] 가장 바람직하게는, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 경구 투여를 위해 제제화된다. 이러한 제제는 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 음식물

없이 투여된다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 음식물과 함께 투여된다.

[0157] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 치료되는 감염의 종종도에 따라, 인간 및 다른 동물에게 경구로, 직장으로, 비경구로, 수조내로, 질내로, 복강내로, 국소로 (분말, 연고 또는 점적제에 의한 것으로서), 협측으로, 경구 또는 비강 스프레이 등으로서 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1일에 대상체 체중 기준으로 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 및 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량 수준으로 1일 1회 이상 경구로 또는 비경구로 투여되어 목적하는 치료 효과를 얻을 수 있다.

[0158] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘리시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성 화합물 이외에도, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 또한 아주반트 예컨대 습윤제, 유화제 및 혼탁화제, 감미제, 향미제 및 퍼퓸제를 포함할 수 있다.

[0159] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 혼탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한, 비독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 혼탁액 또는 에멀젼, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 혼탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0160] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산시킬 수 있는 멸균 고체 조성물 형태에 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0161] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 화합물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 혼탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이때, 화합물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 또한 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 혼탁시킴으로써 달성된다. 주사가능한 데포 형태는 생분해성 중합체 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정한 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출의 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 주사가능한 데포 제제는 또한 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀젼 중에 화합물을 포획함으로써 제조된다.

[0162] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이며, 따라서 직장 또는 질강에서 용융되고 활성 화합물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 본 발명의 화합물을 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.

[0163] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 1종의 불활성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아, c) 합성제 예컨대 글리세롤, d) 봉해제 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 솔레이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0164] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 부형제 예컨대 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및

과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셀 예컨대 장용 코팅 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)을 단독으로, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 임의로, 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 부형제 예컨대 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0165] 활성 화합물은 또한 상기 언급된 바와 같은 1종 이상의 부형제를 사용하여 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셀 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅, 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 활성 화합물은 적어도 1종의 불활성 희석제 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한 통상적인 실시와 같이, 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어 정제화 윤활제 및 다른 정제화 보조제 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)을 단독으로, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 임의로, 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0166] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 필요할 수 있는 경우에, 멀균 조건 하에 제약상 허용되는 담체 및 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제, 점이제 및 점안제는 또한 본 발명의 범주 내인 것으로 고려된다. 추가적으로, 본 발명은 화합물의 신체로의 제어 전달을 제공하는 부가된 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질 중에 용해 또는 분배함으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제는 또한 피부를 가로지르는 화합물의 유동을 증가시키는 데 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0167] 조성물을 단일 투여 형태로 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은 치료되는 숙주, 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 이들 조성물을 받는 환자에게 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 억제제의 투여량이 투여될 수 있도록 제제화되어야 한다.

[0168] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 치료 화합물과 조합되어 투여될 수 있으며, 가능한 조합 요법은 고정 조합물의 형태, 또는 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 다른 치료 화합물을 교대로 또는 서로 독립적으로 투여하는 형태, 또는 고정된 조합물 및 1종 이상의 다른 치료 화합물의 조합 투여를 취한다. 본 발명의 화합물은 게다가 또는 추가로, 특히 종양 요법을 위해 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 광선요법, 외과적 개입 또는 이들의 조합과 조합되어 투여될 수 있다. 장기 요법이 상기 기재된 바와 같은 다른 치료 전략의 상황에서 보조 요법과 동일하게 가능하다. 다른 가능한 치료는 종양 퇴행 후에 환자의 상태를 유지하기 위한 요법, 또는 심지어 예를 들어 위협이 있는 환자에서의 화학예방 요법이다.

[0169] 이들 추가의 작용제는 다종 투여 요법의 일부로서 본 발명의 화합물-함유 조성물과 개별적으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 작용제는 단일 조성물로 본 발명의 화합물과 함께 혼합된 단일 투여 형태의 일부일 수 있다. 다종 투여 요법의 일부로서 투여되는 경우, 2종의 활성제는 동시에, 순차적으로, 또는 서로 기간을 두고, 통상적으로는 서로 5시간 이내에 제공될 수 있다.

[0170] 본원에 사용된 용어 "조합", "조합된" 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 또 다른 치료제와 함께 개별 단위 투여 형태로 동시에 또는 순차적으로, 또는 단일 단위 투여 형태로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여 형태를 제공한다.

[0171] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제 둘 다의 (상기 기재된 바와 같은 추가의 치료제를 포함하는 이들 조성물 중) 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 본 발명의 화합물의 투여량이 투여될 수 있도록 제제화되어야 한다.

[0172] 추가의 치료제를 포함하는 이들 조성물에서, 그 추가의 치료제 및 본 발명의 화합물은 상승작용적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물 중 추가의 치료제의 양은 오직 그 치료제만을 이용하는 단독요법에서 필요로 하는 것보다 더 적을 것이다.

- [0173] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은 그 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물 중에서 통상적으로 투여될 양 이하일 것이다. 바람직하게는 본원에 개시된 조성물 중 추가의 치료제의 양은 작용제를 유일한 치료 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.
- [0174] 또한, 임의의 특정한 환자에 대한 구체적 투여량 및 치료 요법은 사용되는 구체적 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합물, 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정한 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것임이 이해되어야 한다. 조성물 중 본 발명의 화합물의 양은 또한 조성물 중 특정한 화합물에 따라 달라질 것이다.
- [0175] 화합물 및 제약상 허용되는 조성물의 용도
- [0176] 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 일반적으로 PAD4의 억제에 유용하다.
- [0177] 본 발명에서 PAD4의 억제제로서 이용되는 화합물의 활성은 시험관내, 생체내 또는 세포주 내에서 검정될 수 있다. 시험관내 검정은 PAD4의 억제를 결정하는 검정을 포함한다. 본 발명에서 PAD4의 억제제로서 이용되는 화합물을 검정하기 위한 상세한 조건은 하기 실시양태에서 제시된다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 PAD2에 비해 선택적으로 PAD4를 억제한다.
- [0178] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애, 또는 그의 1종 이상의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 그의 발병을 지연시키거나, 또는 그의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 1종 이상의 증상이 발생한 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상의 발병 전에 (예를 들어, 증상의 병력에 비추어 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자에 비추어) 감수성 개체에게 투여될 수 있다. 치료는 또한 증상이 해결된 후에, 예를 들어 그의 재발을 방지 또는 지연시키기 위해 계속될 수 있다.
- [0179] 제공된 화합물은 PAD4의 억제제이고, 따라서 PAD4의 활성과 연관된 1종 이상의 장애를 치료하는 데 유용하다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명은 PAD4-매개 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, PAD4-매개 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0180] 한 실시양태에서, PAD4-매개 장애는 부적절한 PAD4 활성에 의해 매개되는 질환, 상태 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, PAD4-매개 장애는 류마티스 관절염, 혈관염, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 암, 낭성 섬유증, 천식, 피부 홍반성 루푸스 및 건선으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가 실시양태에서, 부적절한 PAD4 활성에 의해 매개되는 장애는 류마티스 관절염이다. 추가 실시양태에서, 부적절한 PAD4 활성에 의해 매개되는 장애는 전신 루푸스이다. 추가 실시양태에서, 부적절한 PAD4 활성에 의해 매개되는 장애는 혈관염이다. 추가 실시양태에서, 부적절한 PAD4 활성에 의해 매개되는 장애는 피부 홍반성 루푸스이다. 추가 실시양태에서, 부적절한 PAD4 활성에 의해 매개되는 장애는 건선이다.
- [0181] 한 실시양태에서, 류마티스 관절염, 혈관염, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 암, 낭성 섬유증, 천식, 피부 홍반성 루푸스 또는 건선의 치료 방법이 제공되며, 방법은 그를 필요로 하는 인간 대상체에게 치료 유효량의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0182] 한 실시양태에서, 류마티스 관절염의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 치료 유효량의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염의 치료 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 전신 루푸스의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 치료 유효량의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 전신 루푸스의 치료 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 혈관염의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 치료 유효량의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 혈관염의 치료 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 피부 홍반성 루푸스의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 치료 유효량의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 피부 홍반성 루푸스의 치료 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 건선의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 치료 유효량의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 건선의 치료 방법이 제공된다.
- [0183] 일부 실시양태에서, PAD4-매개 장애는 산-유발된 폐 손상, 여드름 (PAPA), 급성 림프구성 백혈병, 급성, 호흡 곤란 증후군, 애디슨병, 부신 증식증, 부신피질 기능부전, 노화, AIDS, 알콜성 간염, 알콜성 간질환, 알레르겐 유발된 천식, 알레르기성 기관지폐, 아스페르길루스증, 알레르기성 결막염, 탈모증, 알츠하이머 병, 아밀로이드증, 근위축성 측삭 경화증, 및 체중 감소, 협심증, 혈관부종, 무한성 외배엽 이형성증-ID, 강직성 척추염, 앞 구역, 염증, 항인지질 증후군, 아프타성 구내염, 충수염, 관절염, 천식, 아테롬성동맥경화증, 아

토피성 피부염, 자가면역 질환, 자가면역 간염, 별 침-유발된 염증, 베체트병, 베체트 증후군, 벨 마비, 베릴롭 증독증, 블라우 증후군, 골통, 세기관지염, 화상, 윤활낭염, 암, 심장 비대, 손목 터널 증후군, 이화 장애, 백내장, 뇌 동맥류, 화학적 자극-유발된 염증, 맥락망막염, 만성 심부전, 미숙아 만성 폐 질환, 만성 림프구성 백혈병, 만성 폐쇄성 폐 질환, 결장염, 복합 부위 통증 증후군, 결합 조직 질환, 각막 궤양, 크론병, 크리오피린-연관 주기성 증후군, 크립토코쿠스증, 낭성 섬유증, 인터류킨-1-수용체 길항제 (DIRA)의 결핍, 피부염, 피부염 내독소혈증, 피부근염, 미만성 내재성 뇌교 신경교종, 자궁내막증, 내독소혈증, 상관염, 적모구감소증, 가족성 아밀로이드성 다발신경병증, 가족성 한랭 두드러기, 가족성 지중해열, 태아 성장 지연, 녹내장, 사구체 질환, 사구체 신염, 통풍, 통풍성 관절염, 이식편-대-숙주 질환, 장 질환, 두부 손상, 두통, 청각 상실, 심장 질환, 용혈성 빈혈, 헤노흐-쉔라인 자반증, 간염, 유전성 주기성 발열 증후군, 대상 포진 및 단순 포진, HIV-1, 호지킨병, 헌팅턴병, 유리질 막 질환, 고암모니아혈증, 고칼슘혈증, 고콜레스테롤혈증, 희귀열을 동반한 고이뮤노글로불린혈증 D (HIDS), 형성부전성 및 다른 빈혈, 형성부전성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반증, 색소실조증, 감염성 단핵구증, 염증성 장 질환, 염증성 폐 질환, 염증성 신경병증, 염증성 통증, 곤충 교상-유발된 염증, 홍채염, 자극-유발된 염증, 허혈/재관류, 소아 류마티스 관절염, 각막염, 신장 질환, 기생충 감염에 의해 유발된 신장 손상, 기생충 감염에 의해 유발된 신장 손상, 신장 이식 거부 프로필락시스, 웹토스피라증, 백혈병, 뇌풀려 증후군, 폐 손상, 폐 손상, 루푸스, 루푸스, 루푸스 신염, 림프종, 수막염, 중피증, 혼합 결합 조직 질환, 머클-웰즈 증후군 (두드러기 난청 아밀로이드증), 다발성 경화증, 근육 소모, 근육 이영양증, 중증 근무력증, 심근염, 균상 식육증, 균상 식육증, 골수이형성 증후군, 근염, 코 부비동염, 괴사성 소장결장염, 신생아 발병 다기관 염증성 질환 (NOMID), 신증후군, 신경염, 신경병리학적 질환, 비-알레르겐 유발된 천식, 비만, 안구 알레르기, 시신경염, 기관 이식, 골관절염, 중이염, 파제트병, 통증, 궤장염, 파킨슨병, 천포창, 심막염, 주기열, 치주염, 복막 자궁내막증, 백일해, 인두염 및 선염 (PFAPA 증후군), 식물 자극-유발된 염증, 폐렴, 폐장염, 폐포자총 감염, 덩굴 옻나무/ 우루시올 오일-유발된 염증, 결절성 다발동맥염, 다발연골염, 다낭성 신장 질환, 다발근염, 건선, 건선, 건선, 정신사회적 스트레스 질환, 폐 질환, 폐고혈압, 폐 섬유증, 괴저성 농피증, 화농성 멸균 관절염, 신질환, 망막 질환, 류마티스성 심장염, 류마티스성 질환, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 지루, 폐혈증, 중증 통증, 겹상 적혈구, 겹상 적혈구성 빈혈, 실리카-유발된 질환, 쇼그렌 증후군, 피부 질환, 수면 무호흡, 고령 종양, 척수 손상, 스티븐스-존슨 증후군, 출중, 지주막하 출혈, 일광화상, 측두 동맥염, 건활마염, 혈소판감소증, 갑상선염, 조직 이식, TNF 수용체 연관 주기성 증후군 (TRAPS), 톡소플라스마증, 이식, 외상성 뇌 손상, 결핵, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 궤양성 결장염, 두드러기, 포도막염 및 베게너 육아종증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0184]

한 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 부적절한 PAD4 활성에 의해 매개되는 장애의 치료에 사용하기 위한 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염, 혈관염, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 암, 낭성 섬유증, 천식, 피부 홍반성 루푸스 또는 건선의 치료에 사용하기 위한 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염의 치료에 사용하기 위한 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 전신 루푸스의 치료에 사용하기 위한 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈관염의 치료에 사용하기 위한 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 천식의 치료에 사용하기 위한 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 피부 홍반성 루푸스의 치료에 사용하기 위한 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 건선의 치료에 사용하기 위한 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 부적절한 PAD4 활성에 의해 매개되는 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염, 혈관염, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 암, 낭성 섬유증, 천식, 피부 홍반성 루푸스 또는 건선의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 전신 루푸스의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈관염의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 피부 홍반성 루푸스의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 건선의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 추가 실시양태에서,

본 발명은 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 부적절한 PAD4 활성에 의해 매개되는 장애의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 류마티스 관절염, 혈관염, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 암, 낭성 섬유증, 천식, 피부 홍반성 루푸스 또는 건선의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 류마티스 관절염의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 전신 루푸스의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 혈관염의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 피부 홍반성 루푸스의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 건선의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0185] 본 발명의 각각의 측면의 모든 특색은 모든 다른 측면에 필요한 변경을 가하여 적용한다.

[0186] 본원에 기재된 발명이 보다 완전히 이해될 수 있도록, 하기 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되는 것으로 이해되어야 한다.

[0187] 실시예

[0188] 하기 실시예에 도시된 바와 같이, 특정 예시적인 실시양태에서, 화합물은 하기 일반적 절차에 따라 제조된다. 일반적 방법이 본 발명의 특정 화합물의 합성을 도시하지만, 하기 일반적 방법 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 방법이 본원에 기재된 바와 같은 모든 화합물 및 각각의 이들 화합물의 하위부류 및 종에 적용될 수 있는 것으로 인지될 것이다.

[0189] 정제용 HPLC 방법

[0190] 염기성 HPLC 정제용 방법

[0191] 칼럼: 엑스브리지(XBridge)TM 정제용 C18 10 μ m OBDTM, 30 x 100 mm

[0192] 이동상: 14분에 걸쳐 물 (0.2% 수산화암모늄) 중 5 - 95% 아세토니트릴 (0.2% 수산화암모늄)

[0193] 유량: 40 mL/분

[0194] UV 검출: 215 및 254 nm

[0195] 산성 HPLC 정제용 방법

[0196] 칼럼: 선파이어(Sunfire)TM 정제용 C18 10 μ m OBDTM, 30 x 100 mm

[0197] 이동상: 14분에 걸쳐 물 (0.1% 포름산) 중 5 - 95% 아세토니트릴 (0.1% 포름산)

[0198] 유량: 40 mL/분

[0199] UV 검출: 215 및 254 nm

[0200] 분석용 LCMS 방법:

[0201] 방법 A

[0202] MET/u-HPLC (저 pH MSQ1 7분 방법)

[0203] 칼럼: 페노메넥스 키네텍스(Phenomenex Kinetex)-XB C18, 2.1 mm x 100 mm, 1.7 μ m

[0204] 유량: 0.6 mL/분

[0205] 이동상: A, 포름산 (수성) 0.1% 및 B, 포름산 (MeCN) 0.1%

[0206] 주입 부피: 3 μ l

[0207] 온도: 40°C

[0208] 검출: 215 nm (공칭)

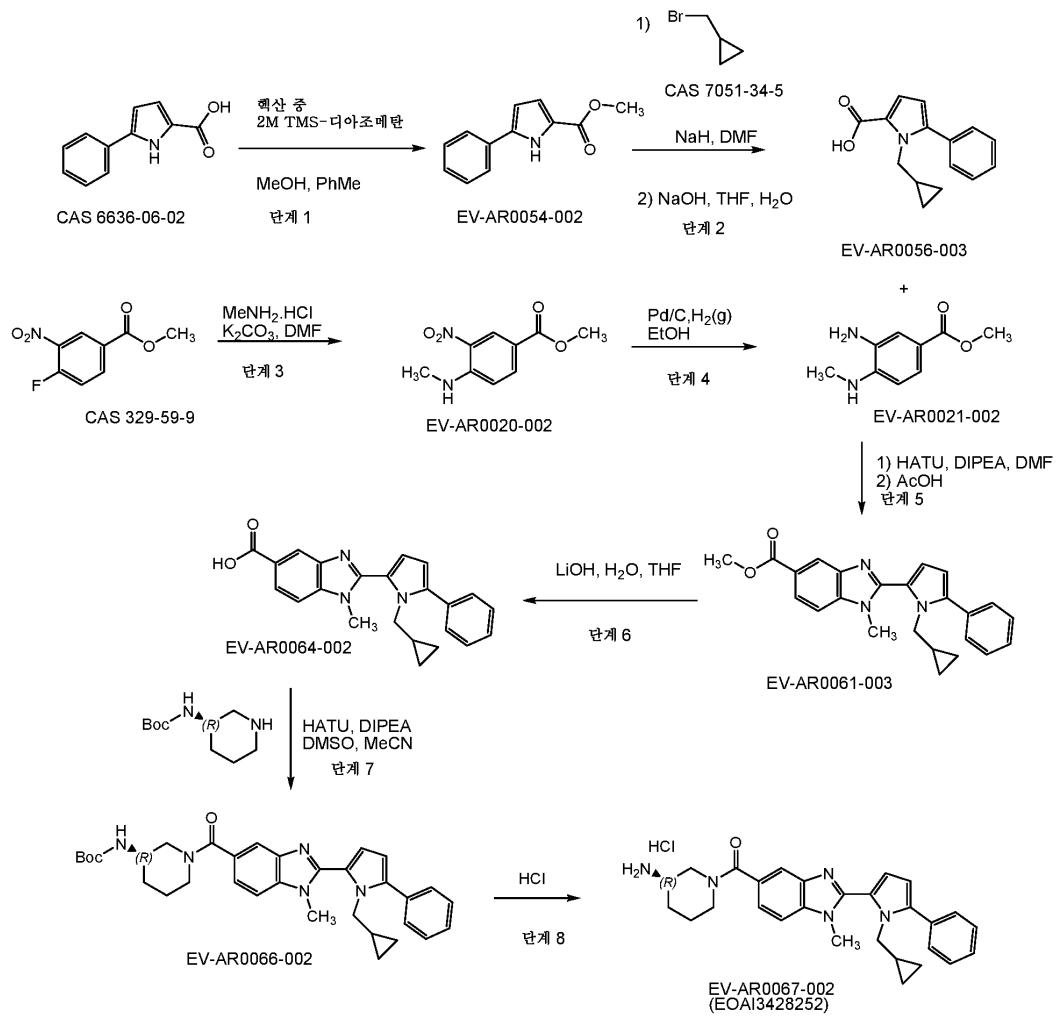
- [0209] 구배 시간 (분) - % B
- [0210] 0.00 - 5
- [0211] 5.30 - 100
- [0212] 5.80 - 100
- [0213] 5.82 - 5
- [0214] 방법 B
- [0215] MET/CR/1600 (고 pH MS10 7분 방법)
- [0216] 칼럼: 폐노메네스 제미니(Phenomenex Gemini) C18, 2.0mm x 100mm, 3 μ m
- [0217] 유량: 0.5ml/분
- [0218] 이동상: A, HPLC 등급 물 pH10 중 2mM 중탄산암모늄
- [0219] B HPLC 등급 MeCN
- [0220] 주입 부피: 3 μ l
- [0221] 온도: 50°C
- [0222] 검출: 215nm
- [0223] 구배 시간: (분) - %B
- [0224] 0.0 - 5
- [0225] 5.50 - 100
- [0226] 5.90 - 100
- [0227] 5.92 - 5
- [0228] 9.00 - 5
- [0229] 방법 C
- [0230] METCR 1416 (저 pH 시마즈(Shimadzu) 7분 방법)
- [0231] 칼럼: 워터스 아틀란티스(Waters Atlantis) dC18, 2.1mm x 100mm, 3 μ m 칼럼
- [0232] 유량: 0.6 ml/분
- [0233] 이동상: A, 포름산 (수성) 0.1% 및 B, 포름산 (아세토니트릴) 0.1%
- [0234] 주입 부피: 3 μ l
- [0235] 온도: 40°C
- [0236] 검출: 215 nm (공칭)
- [0237] 구배 시간 (분) - % B
- [0238] 0.00 - 5
- [0239] 5.00 - 100
- [0240] 5.40 - 100
- [0241] 5.42 - 5
- [0242] 방법 D
- [0243] METCR 1410 (저 pH 시마즈 2분 방법)
- [0244] 칼럼: 키네텍스 코어-쉘(Kinetex Core-Shell) C18, 2.1mm x 50mm, 5 μ m 칼럼

- [0245] 유량: 1.2 ml/분
- [0246] 이동상: A, 포름산 (수성) 0.1% 및 B, 포름산 (아세토니트릴) 0.1%
- [0247] 주입 부피: 3 μ l
- [0248] 온도: 40°C
- [0249] 검출: 215 nm (공칭)
- [0250] 구배 시간 (분) - % B
- [0251] 0.00 - 5
- [0252] 1.20 - 100
- [0253] 1.30 - 100
- [0254] 1.31 - 5
- [0255] 방법 H
- [0256] MET/u-HPLC (고 pH MS16 7분 방법)
- [0257] 칼럼: 워터스 UPLC CSH C18, 2.1mm x 100mm 5 μ m 칼럼
- [0258] 유량: 0.6 ml/분
- [0259] 이동상: A, pH 10으로 변형된 2mM 중탄산암모늄, 수산화암모늄 (수성) 함유, 및 B, 아세토니트릴
- [0260] 주입 부피: 3 μ l
- [0261] 온도: 40°C
- [0262] 검출: 215 nm (공칭)
- [0263] 구배 시간 (분) - % B
- [0264] 0.00 - 5
- [0265] 5.30 - 100
- [0266] 5.80 - 100
- [0267] 5.82 - 5
- [0268] 방법 J
- [0269] MET/CR/0990 (고 pH 3분 방법)
- [0270] 칼럼: 폐노메넥스 제미니 C18, 2.0mm x 100mm, 3 μ m
- [0271] 유량: 1ml/분
- [0272] 이동상: A, HPLC 등급 물 pH10 중 2mM 중탄산암모늄
- [0273] B HPLC 등급 MeCN
- [0274] 주입 부피: 3 μ l
- [0275] 온도: 60°C
- [0276] 검출: 215nm
- [0277] 구배 시간: (분) - %B
- [0278] 0.0- 1
- [0279] 1.80 - 100
- [0280] 2.10 - 100

- [0281] 2.30 - 1
- [0282] 분석용 및 정제용 키랄 HPLC 방법:
- [0283] 방법 E:
- [0284] 키랄 HPLC 정제용 방법
- [0285] 칼럼: 키랄팩(Chiralpak) IC 250mm x 4.6mm, 5 μ m 칼럼
- [0286] 유량: 15 ml/분
- [0287] 이동상: 35% 에탄올:65% CO_2
- [0288] 샘플 희석제: 에탄올
- [0289] 온도: 40°C
- [0290] 검출: 215 nm (공칭)
- [0291] 방법 F:
- [0292] 키랄 순도 분석 방법
- [0293] 칼럼: 키랄팩 IC 250mm x 4.6mm, 5 μ m 칼럼
- [0294] 유량: 4 ml/분
- [0295] 주입 부피: 10 μ L
- [0296] 온도: 40°C
- [0297] 검출: 215 nm
- [0298] 등용매 조건 40% 에탄올:60% CO_2
- [0299] 본 발명의 특정 화합물을 하기 반응식 1 및 2에 따라 제조하였다.

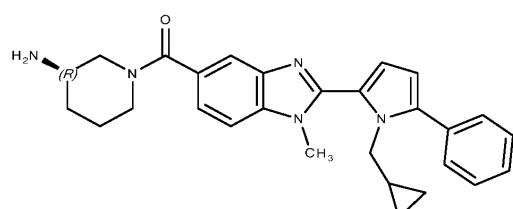
[0300]

반응식 1



[0301]

[0302] (3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}페페리딘-3-아민
히드로클로라이드 I-9 EOAI3428252 (EV-AR0067-002)의 합성



[0303]

메틸 5-페닐-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AR0054-002) - 단계 1

[0304]

톨루엔 (10ml) 및 메탄올 (3 ml) 중 5-페닐-1H-피롤-2-카르복실산 (500 mg, 2.67 mmol)의 용액에 헥산 (2 ml) 중 2M (디아조메틸)(트리메틸)실란을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 질소 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산 (1 ml)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 농축시켜 530 mg (99%)의 메틸 5-페닐-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AR0054-002)를 연황색 분말로서 수득하였다.

[0305]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.14분, M/z = 202.0 (M + 1).

[0306]

1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-카르복실산 (EV-AR0056-003) - 단계 2

[0307]

무수 DMF (10 ml) 중 메틸 5-페닐-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AR0054-002, 530 mg, 2.63 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60%, 120 mg, 3.00 mmol)을 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 그 후, (브로모메틸)시클로프로판 (285 μ l, 2.94 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 질소 하에 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 추가의 (브로모메틸)시클로프로판 (450 μ l, 4.65 mmol) 및 수소화나트륨 (60%, 60 mg, 1.50

mmol)으로 처리하고, 40°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에탄올 (8ml) 및 물 (2 ml) 중에 용해시켰다. 5M 수성 수산화나트륨 (2ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 압력 투브에서 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 (5 ml)에 녹이고, 추가의 침전이 관찰되지 않을 때까지 5N 수성 염산 (~5 ml)을 사용하여 산성화시켰다. 생성된 혼탁액을 냉조 상에서 15분 동안 교반하고, 여과지를 통해 진공 하에 여과하였다. 생성된 고체를 건조시켜 495 mg (78%)의 1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-카르복실산 (EV-AR0056-003)을 베이지색 분말로서 수득하였다.

[0309] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.17분, M/z = 242.0 (M + 1).

[0310] 메틸 4-(메틸아미노)-3-니트로벤조에이트 (EV-AR0020-002) - 단계 3

[0311] DMF (100 ml) 중 메틸 4-플루오로-3-니트로벤조에이트 (10.0 g, 50.2 mmol)의 교반 용액에 메탄아민 히드로클로라이드 (1:1) (4.00 g, 59.2 mmol)를 첨가하였다. 탄산칼륨 (99%, 9.00 g, 64.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 질소 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 조 물질을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (400 ml)와 1M 수성 염산 (2x25 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수 (25 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 6.00 g (57%)의 메틸 4-(메틸아미노)-3-니트로벤조에이트 (EV-AR0020-002)를 황색 분말로서 수득하였다.

[0312] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.23분, M/z = 210.9 (M + 1).

[0313] 메틸 3-아미노-4-(메틸아미노)벤조에이트 (EV-AR0021-002) - 단계 4

[0314] 에탄올 (100 ml) 중 메틸 4-(메틸아미노)-3-니트로벤조에이트 (EV-AR0020-002, 6.00 g, 28.6 mmol)의 용액에 10% w/w Pd/C (0.15 g, 1.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 수소의 분위기 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 조 물질을 규조토를 통해 여과하고, 메탄올 (200 ml)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 5.00 g (97%)의 메틸 3-아미노-4-(메틸아미노)벤조에이트 (EV-AR0021-002)를 자주색 고체로서 수득하였다.

[0315] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.84분, M/z = 181.0 (M + 1).

[0316] 메틸 2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AR0061-003) - 단계 5

[0317] DMF (5 ml) 중 1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-카르복실산 (EV-AR0056-003, 295 mg, 1.22 mmol)의 용액에 DIPEA (225 μ l, 1.36 mmol)에 이어서 HATU (520 mg, 1.37 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 3-아미노-4-(메틸아미노)벤조에이트 (EV-AR0021-002, 250 mg, 1.39 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 실온에서 3시간 동안, 60°C에서 3시간 동안, 및 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 아세트산 (3ml) 중에 혼탁시키고, 생성된 혼합물을 80°C에서 질소 하에 7시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 나머지 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (10-25% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 고체를 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르 (5 ml)로부터 연화 처리하여 140 mg (29%)의 메틸 2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AR0061-003)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0318] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.28분, M/z = 386.1 (M + 1).

[0319] 2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실산 (EV-AR0064-002) - 단계 6

[0320] THF (3 ml) 중 메틸 2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AR0061-003, 140 mg, 0.36 mmol)의 용액에 물 (3 ml) 중 수산화리튬 (26 mg, 1.09 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 질소 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 조 물질을 진공 하에 농축시키고, 물 (5 ml)에 녹이고, 추가의 침전이 관찰되지 않을 때까지 5N 수성 염산 (~0.5 ml)을 사용하여 산성화시켰다. 생성된 혼탁액을 30분 동안 교반되도록 하고, 여과지를 통해 여과하였다. 생성된 고체를 건조시켜 130 mg (96%)의 2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실산 (EV-AR0064-002)을 백색 분말로서 수득하였다.

[0321] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.13분, M/z = 372.0 (M + 1).

[0322] tert-부틸 N-[(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}

피페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AR0066-002) - 단계 7

[0323] 2:1 DMSO 아세토니트릴 (3 mL) 중 2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실산 (EV-AR0064-002, 50 mg, 0.13 mmol)의 용액에 DIPEA (26 μ L, 0.16 mmol)에 이어서 HATU (60 mg, 0.16 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이 용액에 tert-부틸 (3R)-피페리딘-3-일카르바메이트 (30 mg, 0.15 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 질소 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 3:2 아세토니트릴 물 (0.5 mL), 2:1 DMSO 아세토니트릴 (2 mL) 및 물 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 혼탁액을 여과지를 통해 진공 하에 여과하였다. 고체를 물 (10 mL)로 세척하고, 건조시켜 53 mg (71%)의 tert-부틸 N-[(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AR0066-002)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0324] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.20분, M/z = 554.2 (M + 1).

[0325] (3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-아민 히드로클로라이드 (I-9) (EV-AR0067-002) - 단계 8

[0326] 메탄올 (2 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AR0066-002, 53 mg, 0.10 mmol)의 혼탁액에 디옥산 중 4M 염산 (1 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 공기 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 조 물질을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 물 (4 mL)로부터 동결건조시켜 46 mg (98%)의 (3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-아민 히드로클로라이드 (EV-AR0067-002)를 백색 분말로서 수득하였다.

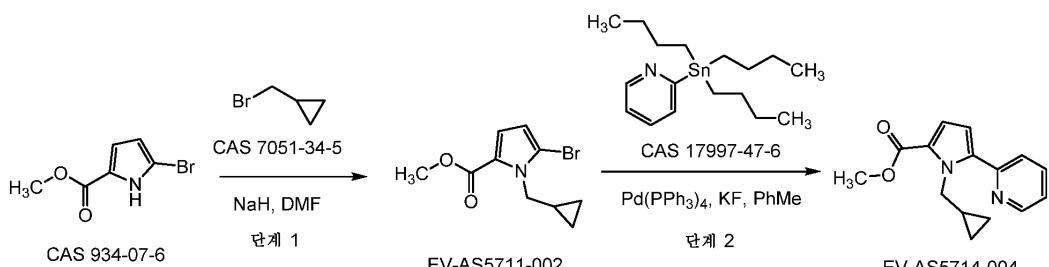
[0327] LCMS (방법 A): 체류 시간 2.17분, M/z = 454.2 (M + 1).

[0328] 반응식 1에 대한 특수한 사례

[0329] I-12

[0330] (3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-(피리딘-2-일)-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-아민 I-12 (EV-AS5724-003 (EOAI3435373)을 반응식 1.1에 따라 합성된 메틸 1-(시클로프로필메틸)-5-(피리딘-2-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AS5714-004)를 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다

[0331] 반응식 1.1



[0332]

메틸 5-브로모-1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AS5711-002) - 단계 1

[0334] 무수 DMF (5 mL) 중 메틸 5-브로모-1H-피롤-2-카르복실레이트 (CAS 934-07-6, 500 mg, 2.45 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60%, 150 mg, 3.75 mmol)을 첨가하였다. 이 용액에 (브로모메틸)시클로프로판 (350 μ L, 3.61 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 투브에서 질소 하에 30°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 메탄올로 켄칭하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 566 mg (89%)의 메틸 5-브로모-1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AS5711-002)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0335] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.44분, M/z = 258/260 (M + 1).

[0336] 메틸 1-(시클로프로필메틸)-5-(피리딘-2-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AS5714-004) - 단계 2

[0337] 툴루엔 (3 mL) 중 메틸 5-브로모-1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AS5711-002, 566 mg, 2.19 mmol)의 용액에 팔라듐 - 트리페닐포스판 (1:4) (100 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 이 용액에 2-(트리부틸스tan나닐)피리딘 (0.84 mL, 2.63 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 질소 하에 18시간 동안

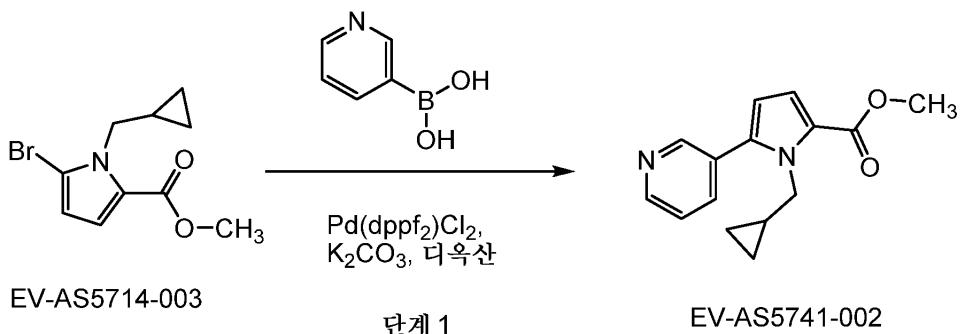
교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (5 ml)로 희석하고, 1M 플루오린화칼륨 (2.5 ml)으로 켄칭하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 생성된 혼탁액을 규조토를 통해 여과하고, 필터를 에틸 아세테이트 (100 ml)로 세척하였다. 유기 층을 1M 플루오린화칼륨 (2x6 ml), 포화 수성 염화나트륨 (6 ml)으로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 176 mg (31%)의 메틸 1-(시클로프로필메틸)-5-(피리딘-2-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AS5714-004)를 황색 검으로서 수득하였다.

[0338] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.22분, M/z = 257 (M + 1).

[0339] I-17

[0340] (3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-(피리딘-3-일)-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-아민 I-17 EV-AS5752-002 (EOAI3435970)를 반응식 1.2에 따라 합성된 메틸 1-(시클로프로필메틸)-5-(피리딘-3-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AS5741-002)를 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다

[0341] 반응식 1.2



[0342]

[0343] 메틸 1-(시클로프로필메틸)-5-(피리딘-3-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AS5741-002) - 단계 1

[0344]

디옥산 (1 ml) 중 메틸 5-브로모-1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AS5714-003, 135 mg, 0.52 mmol)의 용액에 피리딘-3-일보론산 (75 mg, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 이 용액에 1,1'-비스(디페닐포스파닐)페로센 - 디클로로팔라듐 (1:1) (15 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 질소 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (8-50% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 100 mg (71%)의 메틸 1-(시클로프로필메틸)-5-(피리딘-3-일)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AS5741-002)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0345]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.08분, M/z = 257 (M + 1).

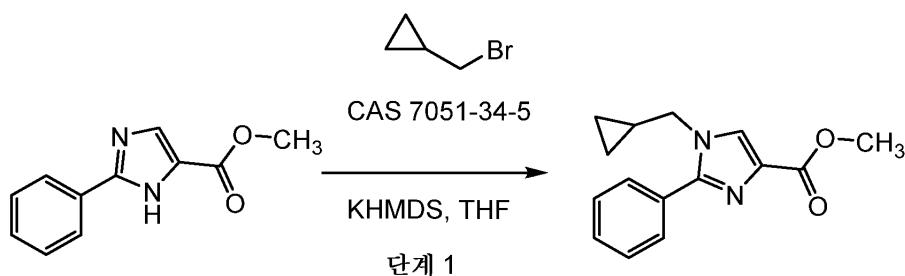
[0346] I-22

[0347]

(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-4-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-아민 I-22 EV-AS5480-001 (EOAI3441169)를 반응식 1.3에 따라 합성된 메틸 1-(시클로프로필메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-4-카르복실레이트 (EV-AS5469-002)를 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0348]

반응식 1.3



[0349]

EV-AS5468-002

EV-AS5469-002

[0350]

메틸 1-(시클로프로필메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-4-카르복실레이트 (EV-AS5469-002) - 단계 1

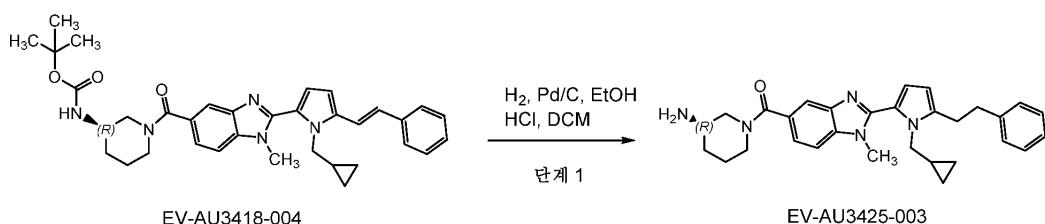
0°C에서 THF (20 mL) 중 메틸 2-페닐-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AS5468-002, 반응식 1.10에 기재된 바와 같이 제조됨, 683 mg, 3.38 mmol)의 용액에 칼륨 헥사메틸디실라잔 (톨루엔 중 15% 용액, 5.64 mL, 3.72 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 교반한 후, (브로모메틸)시클로프로판 (360 μ L, 3.72 mmol)을 첨가하고, 70°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 수성 염화암모늄 (20 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 DCM (2x20 mL)으로 추출하고, 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 381 mg (43%)의 메틸 1-(시클로프로필메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-4-카르복실레이트 (EV-AS5469-002)를 베이지색 분말로서 수득하였다.

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.12분, M/z = 257 (M + 1).

I-32

(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-(2-페닐에틸)-1H-페롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}페페리딘-3-아민 히드로클로라이드 I-32 EV-AU3425-003 (EOAI3447741)을 반응식 1 및 1.1에 기재된 절차에 따라 합성된 tert-부틸 N-[(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-[(E)-2-페닐에테닐]-1H-페롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}페페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AU3418-004)로부터 반응식 1.4에 따라 수득하였다.

반응식 1.4



(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-(2-페닐에틸)-1H-페롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}페페
리디 3-아미드 헥토글루코사이드 (EV-AU2425-002) 단계 1

에탄올 (2 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-[(E)-2-페닐에테닐]-1H-파롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]파페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AU3418-004, 17 mg, 0.03 mmol)의 용액에 10% w/w Pd/C (2 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 5시간 동안 교반하고, 규조토를 통해 여과하였다. 필터를 메탄올 (20 mL)로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 수득된 물질을 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 2M 염화수소 (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 질소의 스트림 하에 제거하고, 물질을 추가로 진공 오븐에서 16시간 동안 건조시켜 13 mg (85%)의 (3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-(2-페닐에틸)-1H-파롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]파페리딘-3-아민 히드로클로라이드 (EV-AU3425-003)를 백색 분말로서 수득하였다.

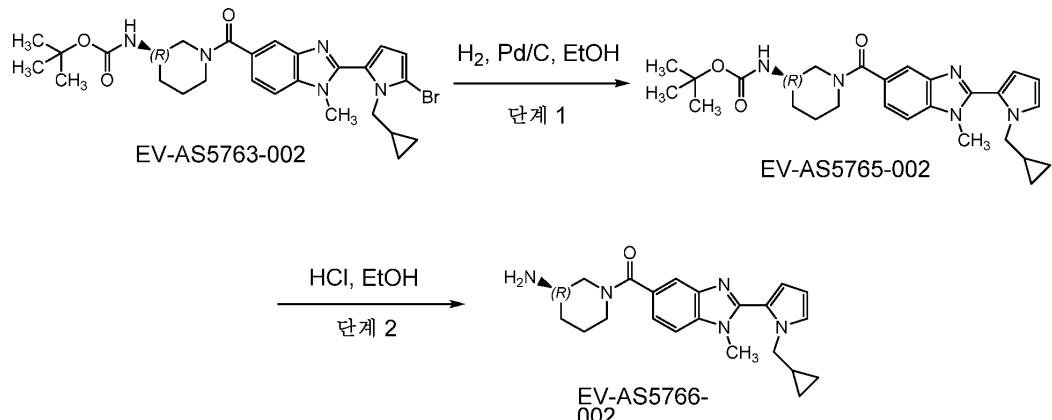
LCMS (방법 A): 체류 시간 2.48분, $M/z = 482$ ($M + 1$).

I-21

(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-1H-페롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}페페리딘-3-아민 히드로클로라이드 I-21 EV-AS5766-001 (EOAI3437830)을 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성된 tert-부틸 N-[(3R)-1-{2-[5-브로모-1-(시클로프로필메틸)-1H-페롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}페페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AS5763-002)에서 출발하여 반응식 1.5에 따라 수득된 tert-부틸 N-[(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-1H-페롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}페페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AS5765-002)의 boc-탈보호로부터 수득하였다.

[0362]

반응식 1.5



[0363]

[0364]

tert-부틸 N-[(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AS5765-001) - 단계 1

[0365]

에탄올 (2ml) 중 tert-부틸 N-[(3R)-1-{2-[5-브로모-1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AS5763-002, 50 mg, 0.09 mmol, 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성됨)의 용액에 10% w/w Pd/C (5 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 17시간 동안 교반하고, 규조토를 통해 여과하였다. 필터를 메탄올 (40 ml)로 세척하고, 여과물을 진공 하에 놓축시켜 43 mg (99%)의 tert-부틸 N-[(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AS5765-002)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0366]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.07분, M/z = 478 (M + 1).

[0367]

(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-아민 히드로클로라이드 (EV-AS5766-002) - 단계 2

[0368]

에탄올 (1 ml) 중 tert-부틸 N-[(3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AS5765-002, 40 mg, 0.08 mmol)의 용액에 에탄올 (1 ml) 중 1.25M 염화수소를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 4.5시간 동안 교반하였다. 용매를 질소의 스트림 하에 제거하고, 잔류물을 염기성 HPLC 정제용 방법에 의해 정제하였다. 잔류물을 2M 수성 염화수소 (1 ml) 중에 용해시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 물 (4 ml) 중에 용해시키고, 동결 건조기 상에서 건조시켜 31 mg (89%)의 (3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}피페리딘-3-아민 히드로클로라이드 (EV-AS5766-002)를 황색 분말로서 수득하였다.

[0369]

LCMS (방법 A): 체류 시간 1.46분, M/z = 378 (M + 1).

[0370]

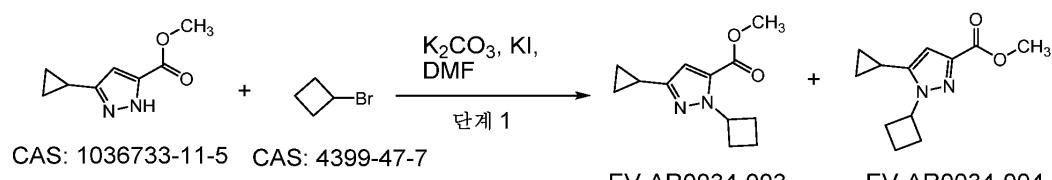
I-6 및 I-7

[0371]

(3R)-1-[2-(1-시클로부틸-3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일)-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]피페리딘-3-아민 I-6 EV-AR0050-002 (EOAI3427617)를 반응식 1.6에 기재된 바와 같은 메틸 1-시클로부틸-3-시클로프로필-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (EV-AR0034-003)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다. (3R)-1-[2-(1-시클로부틸-5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]피페리딘-3-아민 I-7 EV-AR0051-002 (EOAI3427618)를 반응식 1.6에 기재된 바와 같은 메틸 1-시클로부틸-5-시클로프로필-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (EV-AR0034-004)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0372]

반응식 1.6



[0373]

[0374] 메틸 1-시클로부틸-3-시클로프로필-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (EV-AR0034-003) 및 메틸 1-시클로부틸-5-시클로프로필-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (EV-AR0034-004) - 단계 1

[0375] DMF (5 ml) 중 메틸 3-시클로프로필-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (CAS 1036733-11-5, 500 mg, 3.01 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (832 mg, 6.02 mmol), 아이오딘화칼륨 (750 mg, 4.52 mmol) 및 브로모시클로부탄 (CAS 4399-47-7, 315 μ l, 3.35 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 17시간 동안 교반하였다. 추가의 브로모시클로부탄 (70 μ l, 0.74 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 ml) 중에 용해시키고, 물 (3x10 ml)에 이어서 포화 염화나트륨 (10 ml)으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (25% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 2종의 생성물을 수득하였다.

[0376] 제1 용리 이성질체: 황색 오일로서 230 mg (31%)의 메틸 1-시클로부틸-3-시클로프로필-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (EV-AR0034-003).

[0377] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.26분, M/z = 221 (M + 1).

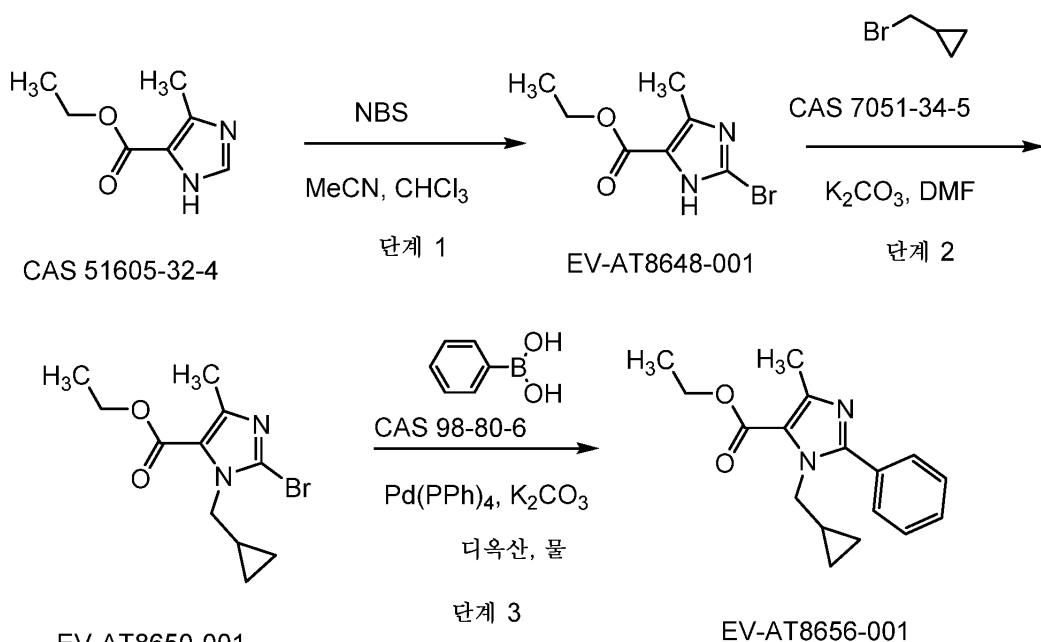
[0378] 제2 용리 이성질체: 무색 오일로서 130 mg (19%)의 메틸 1-시클로부틸-5-시클로프로필-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (EV-AR0034-004).

[0379] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.12분, M/z = 221 (M + 1).

[0380] I-36

[0381] (3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-4-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-5-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}페페리딘-3-아민 EV-AU7213-001 (EOAI3447871)을 반응식 1.7에 따라 합성된 1-(시클로프로필메틸)-4-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-5-카르복실산 EV-AT8656-001을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0382] 반응식 1.7



[0383]

[0384] 에틸 2-브로모-4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AT8648-001) - 단계 1

[0385] 아세토니트릴 (10 ml) 및 클로로포름 (10 ml) 중 에틸 4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (CAS 51605-32-4, 500 mg, 3.24 mmol)의 교반 용액에 N-브로모모숙신이미드 (577 mg, 3.24 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 질소 분위기 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (10-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 560 mg (73%)의 에틸 2-브로모-4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AT8648-001)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0386] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.87분, M/z = 233/235 (M + 1).

[0387] 에틸 2-브로모-1-(시클로프로필메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AT8650-001) - 단계 2

[0388] DMF (10 mL) 중 에틸 2-브로모-4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AT8648-001, 550 mg, 2.36 mmol)에 탄산칼륨 (652 mg, 4.72 mmol)에 이어서 (브로모메틸)시클로프로판 (0.25 mL, 2.60 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 (150 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x150 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 543 mg (80%)의 에틸 2-브로모-1-(시클로프로필메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AT8650-001)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0389] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.23분, M/z = 287/289 (M + 1).

[0390] 1-(시클로프로필메틸)-4-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-5-카르복실산 (EV-AT8656-001) - 단계 3

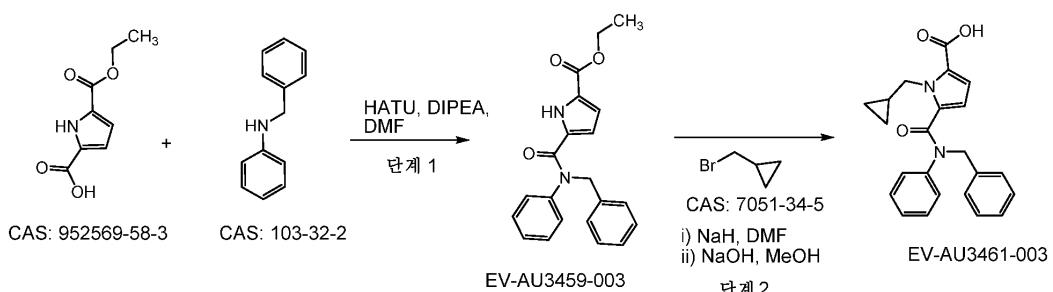
[0391] 압력 튜브에 디옥산 (2 mL) 및 물 (0.67 mL) 중 에틸 2-브로모-1-(시클로프로필메틸)-4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AT8650-001, 200 mg, 0.70 mmol), 페닐보론산 (127 mg, 1.04 mmol), 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (20 mg, 0.017 mmol) 및 탄산칼륨 (154 mg, 1.11 mmol)을 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 펴징하고, 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (80 mL) 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-35% 에틸 아세테이트/헵탄)를 사용하여 정제하여 172 mg (82%)의 1-(시클로프로필메틸)-4-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-5-카르복실산 (EV-AT8656-001)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0392] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.05분, M/z = 285 (M + 1).

[0393] I-43

[0394] 5-[5-[(3R)-3-아미노페리딘-1-카르보닐]-7-메톡시]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)-N-벤질-1-(시클로프로필메틸)-N-페닐-1H-페롤-2-카르복스아미드 I-43 EV-AU3468-002 (EOAI3450849)를 반응식 1.8에 기재된 바와 같은 5-[벤질(페닐)카르바모일]-1-(시클로프로필메틸)-1H-페롤-2-카르복실산 (EV-AU3461-003)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0395] 반응식 1.8



[0396]

[0397] 에틸 5-[벤질(페닐)카르바모일]-1H-페롤-2-카르복실레이트 (EV-AU3459-003) - 단계 1

[0398] DMF (5 mL) 중 5-(에톡시카르보닐)-1H-페롤-2-카르복실산 (CAS 952569-58-3, 200 mg, 1.09 mmol)의 용액에 DIPEA (190 μL, 1.15 mmol)에 이어서 HATU (436 mg, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고, N-벤질아닐린 (CAS 103-32-2, 220 mg, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 실온에서 17시간 동안, 이어서 50°C에서 23시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM (30 mL) 및 물 (25 mL)로 희석하였다. 수성 층을 DCM (2x30 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 (2x10 mL), 포화 수성 염화나트륨 (10 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (100% DCM)에 의해 정제하여 174 mg (46%)의 에틸 5-[벤질(페닐)카르바모일]-1H-페롤-2-카르복실레이트 EV-AU3459-003을 백색 분말로서 수득하였다.

[0399] LCMS (방법 D): 체류 시간 2.28분. M/z = 349 (M + 1).

[0400] 5-[벤질(페닐)카르바모일]-1-(시클로프로필메틸)-1H-페롤-2-카르복실산 (EV-AU3461-003) - 단계 2

[0401] 무수 DMF (3 mL) 중 에틸 5-[벤질(페닐)카르바모일]-1H-페롤-2-카르복실레이트 (174 mg, 0.50 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60%, 30.1 mg, 0.75 mmol)에 이어서 (브로모메틸)시클로프로판 (73 μL, 0.75 mmol)을 첨가하였

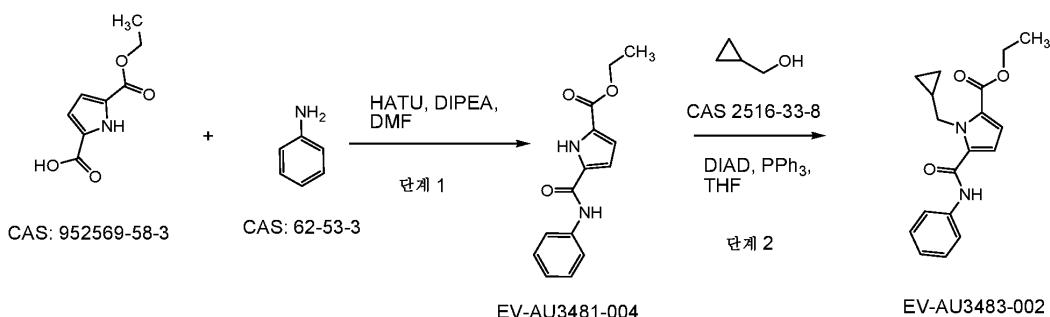
다. 생성된 혼합물을 실온에서 질소 하에 17시간 동안, 이어서 50°C에서 8시간 동안, 이어서 실온에서 52시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 (5 ml) 중에 용해시켰다. 5M 수성 수산화나트륨 (0.86 ml)을 첨가하고, 반응물을 50°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 5N 수성 염화수소 (6 ml)를 사용하여 산성화시켰다. 생성된 혼탁액을 진공 하에 농축시키고, 물 (3 ml)에 녹였다. 이어서, 혼탁액을 여과하고, 고체를 공기 건조되도록 하여 55 mg (83%)의 5-[벤질(페닐)카르바모일]-1-(시클로프로필메틸)-1H-페롤-2-카르복실산 (EV-AU3461-003)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0402] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.23분. M/z = 375 (M + 1).

[0403] I-48

[0404] 5-{5-[3(R)-3-아미노페리딘-1-카르보닐]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}-1-(시클로프로필메틸)-N-페닐-1H-페롤-2-카르복스아미드 I-48 EV-AU3491-002 (EOAI3454072)를 반응식 1.9에 기재된 바와 같은 에틸 1-(시클로프로필메틸)-5-(페닐카르바모일)-1H-페롤-2-카르복실레이트 (EV-AU3483-002)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0405] 반응식 1.9



[0406]

[0407] 에틸 5-(페닐카르바모일)-1H-페롤-2-카르복실레이트 (EV-AU3481-004) - 단계 1

[0408] DMF (2 ml) 중 5-(에톡시카르보닐)-1H-페롤-2-카르복실산 (CAS 952569-58-3, 100 mg, 0.55 mmol)의 용액에 DIPEA (110 μl, 0.67 mmol)에 이어서 HATU (250 mg, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 아닐린 (CAS 62-53-3, 60 μl, 0.66 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석하고, 1N 수성 염화수소 (2x20 ml), 물 (3x20 ml)에 이어서 포화 수성 염화나트륨 (20 ml)으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0 - 1% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 114 mg (81%)의 에틸 5-(페닐카르바모일)-1H-페롤-2-카르복실레이트 (EV-AU3481-004)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0409] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.08분, M/z = 259 (M + 1).

[0410] 에틸 1-(시클로프로필메틸)-5-(페닐카르바모일)-1H-페롤-2-카르복실레이트 (EV-AU3483-002) - 단계 2

[0411] 무수 THF (5 ml) 중 DIAD (174 μl, 0.88 mmol)의 용액에 -20°C에서 트리페닐포스판 (232 mg, 0.88 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 무수 THF (5 ml) 중 에틸 5-(페닐카르바모일)-1H-페롤-2-카르복실레이트 (EV-AU3481-004, 114 mg, 0.44 mmol)의 용액을 첨가하였다. 용액을 추가로 30분 동안 교반한 다음, 시클로프로필메탄올 (54 μl, 0.67 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소의 분위기 하에 17시간에 걸쳐 실온에 도달하도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (5 - 25% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 150 mg (80%)의 에틸 1-(시클로프로필메틸)-5-(페닐카르바모일)-1H-페롤-2-카르복실레이트 (EV-AU3483-002)를 백색 분말로서 수득하였다.

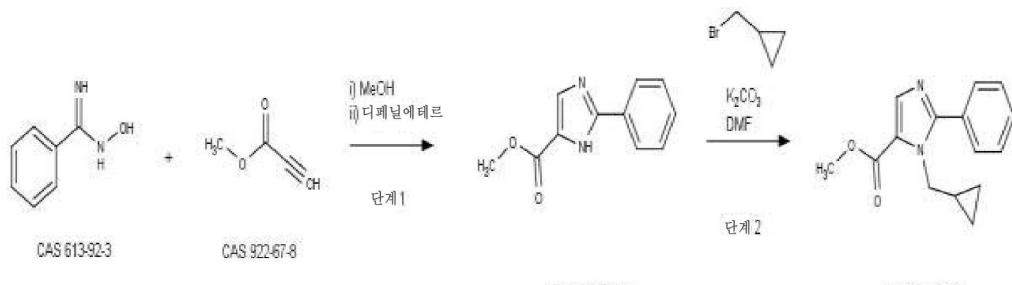
[0412] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.29분, M/z = 313 (M + 1).

[0413] I-23

[0414] (3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-5-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}페리딘-3-아민 I-23 EV-AT8676-001 (EOAI3441286)를 반응식 1.10에 기재된 바와 같은 메틸 1-(시클로프로필메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AT8667-001)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0415]

반응식 1.10



[0416]

메틸 2-페닐-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AT8666-001) - 단계 1

[0418]

메탄올 (20 mL) 중 N-히드록시벤젠카르복스이미드아미드 (CAS 613-92-3, 3.91 g, 28.7 mmol)의 혼탁액에 메틸프로프-2-이노에이트 (CAS 922-67-8, 2.55 mL, 28.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 질소 하에 1시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 톨루엔 (20 mL)으로 공비혼합하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 디페닐 에테르를 생성된 고체에 첨가하고, 혼합물을 200°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 디에틸 에테르 (100 mL)를 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (10 - 80% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 0.52 g (8.6%)의 메틸 2-페닐-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AT8666-001)를 회백색 분말로서 수득하였다.

[0419]

LCMS (방법 D): 체류 시간 0.80분, M/z = 203 (M + 1).

[0420]

메틸 1-(시클로프로필메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AT8667-001) - 단계 2

[0421]

DMF (10 mL) 중 메틸 2-페닐-1H-이미다졸-4-카르복실레이트 (EV-AT8666-001, 624 mg, 3.09 mmol) 및 탄산칼륨 (853 mg, 6.17 mmol)의 혼탁액에 (브로모메틸)시클로프로판 (0.36 mL, 3.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (10 - 60% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 235 mg (29%)의 메틸 1-(시클로프로필메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AT8667-001)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0422]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.05분, M/z = 257 (M + 1).

[0423]

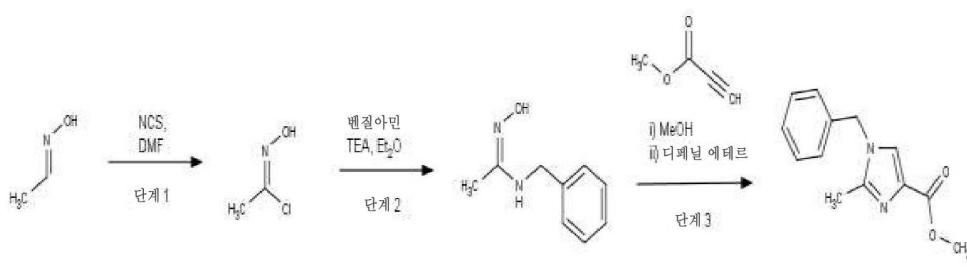
I-58

[0424]

(3R)-1-[2-(1-벤질-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-7-메톡시]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]파페리딘-3-아민 I-58 EV-AW5508-001 (EOAI3456187)을 반응식 1.11에 기재된 바와 같은 메틸 1-벤질-2-메틸-1H-이미다졸-4-카르복실레이트 (EV-AV3888-001)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0425]

반응식 1.11



[0426]

CAS 107-29-9

EV-AV3883-001

EV-AV3886-001

EV-AV3888-001

[0427]

(Z)-N-히드록시에텐카본이미도일 클로로라이드 (EV-AV3883-001) - 단계 1

[0428]

DMF (20 mL) 중 (E)-N-에틸리덴히드록실아민 (CAS 107-29-9, 0.50 g, 8.46 mmol)의 용액에 1-클로로페롤리딘-2,5-디온 (685.06 μL, 8.46 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (3x10 mL), 포화 수

성 염화나트륨 (10 ml)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 0.79 g (정량적으로 가정됨)의 (Z)-N-히드록시에텐카본이미도일 클로라이드 (EV-AV3883-001)를 무색 오일로서 수득하였다.

(Z)-N-벤질-N'-히드록시에텐이미드아미드 (EV-AV3886-001) - 단계 2

0°C에서 디에틸 에테르 (20 mL) 중 (Z)-N-히드록시에텐카본이미도일 클로라이드 (EV-AV3883-001, 0.80 g, 8.56 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (1.19 mL, 8.56 mmol) 및 폐닐메탄아민 (0.93 mL, 8.56 mmol)을 첨가하고, 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, DCM (3x10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (10 mL), 포화 수성 염화나트륨 (10 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 730 mg (52%)의 (Z)-N-벤질-N'-히드록시에텐이미드아미드 (EV-AV3886-001)를 백색 분말로서 수득하였다.

LCMS (방법 D): 체류 시간 0.37분, M/z = 165 (M + 1).

메틸 1-벤질-2-메틸-1H-이미다졸-4-카르복실레이트 (EV-AV3888-001) - 단계 3

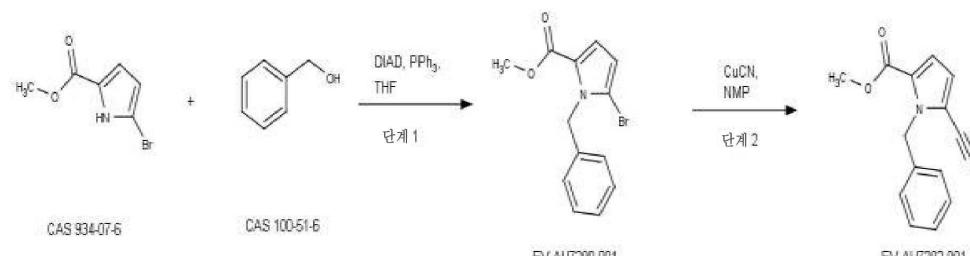
메탄올 (12 mL) 중 (Z)-N-벤질-N'-히드록시에텐이미드아미드 (EV-AV3886-001, 730 mg, 4.45 mmol)의 용액에 메틸 프로프-2-이노에이트 (CAS 922-67-8, 404.26 μ L, 4.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 65°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 톨루エン (3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 디페닐 에테르 (12 mL)를 첨가하고, 혼합물을 200°C에서 20분 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (10 - 100% 에틸 아세테이트/헵탄, 이어서 0 - 20% MeOH/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 320mg (30%)의 메틸 1-벤질-2-메틸-1H-이미다졸-4-카르복실레이트 (EV-AV3888-001)를 갈색 오일로서 수득하였다.

LCMS (방법 D): 체류 시간 0.77분, M/z = 231 (M + 1).

I-55

5-{5-[3-(3R)-3-아미노페리딘-1-카르보닐]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}-1-벤질-1H-페롤-2-카르보니트릴 I-55 EV-AW5300-001 (EOAI3455897)을 반응식 1.12에 기재된 바와 같은 메틸 1-벤질-5-시아노-1H-페롤-2-카르복실레이트 (EV-AU7292-001)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

반응식 1.12



메틸 1-벤질-5-브로모-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AU7290-001) - 단계 1

-20°C에서 질소 하에 건조 THF (5 mL) 중 DIAD (1.03 mL, 4.90 mmol)의 용액에 건조 THF (10 mL) 중 트리페닐포스핀 (1.30 g, 4.90 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 건조 THF (5 mL) 중 메틸 5-브로모-1H-페롤-2-카르복실레이트 (CAS 934-07-6, 500 mg, 2.45 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -20°C에서 추가로 30분 동안 교반하고, 건조 THF (5 mL) 중 페닐메탄올 (CAS 100-51-6, 0.38 mL, 3.67 mmol)을 -20°C에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 62시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (5 - 30% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 730 mg (99%)의 메틸 1-벤질-5-브로모-1H-페롤-2-카르복실레이트 (EV-AU7290-001)를 연황색 오일로서 수득하였다.

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.32분, M/z = 294/296 (M + 1).

메틸 1-벤질-5-시아노-1H-페롤-2-카르복실레이트 (EV-AU7292-001) - 단계 2

NMP (5 mL) 중 메틸 1-벤질-5-브로모-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AU7290-001, 300 mg, 1.00 mmol)의 용액에 시안화구리 (107 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉된 튜브에서 160°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 1M 수산화나트륨 중 수성 10% EDTA 용액 (30 mL)에 부었다. 생

성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x20 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨 (10 ml)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (5 - 30% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 142 mg (58%)의 메틸 1-벤질-5-시아노-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AU7292-001)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0444] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.21분, M/z = 241 (M + 1).

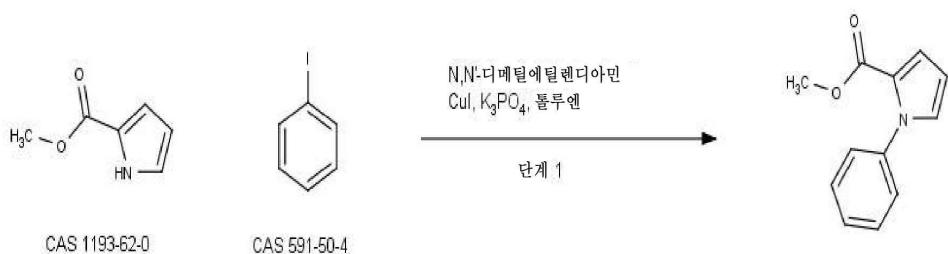
[0445] I-56

[0446] 5-{5-[(3R)-3-아미노페리딘-1-카르보닐]-7-메톡시}-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)-1-벤질-1H-피롤-2-카르복스아미드 I-56 EV-AW5302-001 (EOAI3455898)을 I-55에 대한 합성 경로 (반응식 1.12)의 부산물로부터 합성하였다

[0447] I-57

[0448] (3R)-1-[7-메톡시]-1-메틸-2-(1-페닐-1H-피롤-2-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]페리딘-3-아민 I-57 EV-AW1377-001 (EOAI3456183)을 반응식 1.13에 기재된 바와 같은 메틸 1-페닐-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AW1367-001)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0449] 반응식 1.13



[0450]

[0451] 메틸 1-페닐-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AW1367-001) - 단계 1

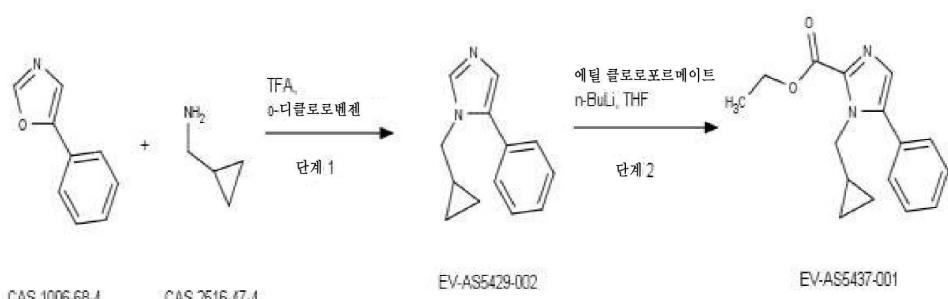
[0452] 메틸 1H-피롤-2-카르복실레이트 (CAS 1193-62-0, 100 mg, 0.80 mmol) 및 아이오도벤젠 (CAS 591-50-4, 107 μl, 0.96 mmol)을 톨루엔 (2 ml) 및 N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민 (35 μl, 0.32 mmol) 중에 용해시키고, 인산칼륨 (356 mg, 1.68 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 5분 동안 퍼징한 다음, 아이오딘화구리(I) (30 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석하고, 물 (5x10 ml)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0 - 100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 127 mg (79%)의 메틸 1-페닐-1H-피롤-2-카르복실레이트 (EV-AW1367-001)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0453] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.15분, M/z = 202 (M + 1).

[0454] I-13

[0455] (3R)-1-{2-[1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-이미다졸-2-일]-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}페리딘-3-아민 I-13 EV-AS5448-002 (EOAI3435745)를 반응식 1.14에 기재된 바와 같은 에틸 1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 (EV-AS5437-001)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0456] 반응식 1.14



[0457]

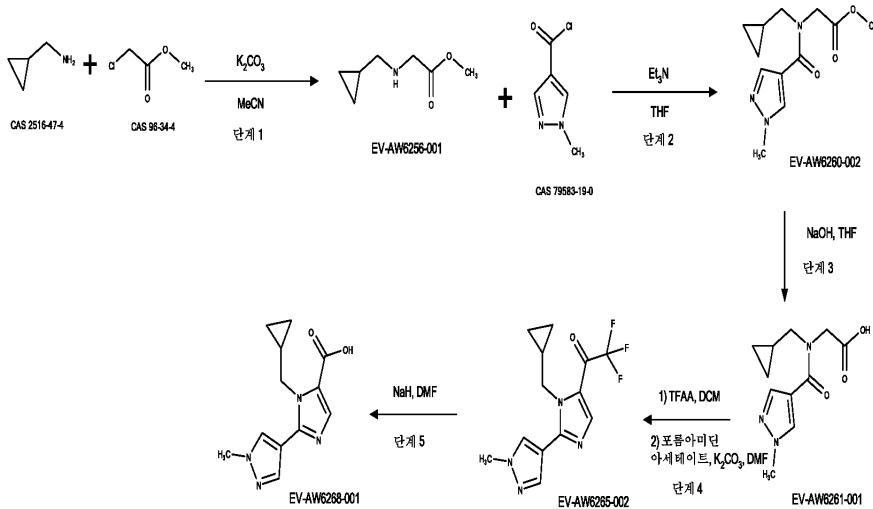
CAS 1006-68-4 CAS 2516-47-4 EV-AS5429-002 EV-AS5437-001

- [0458] 1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-이미다졸 (EV-AS5429-002) - 단계 1
- [0459] o-디클로로벤젠 (10 mL) 중 5-페닐-1,3-옥사졸 (CAS 1006-68-4, 1.00 g, 6.90 mmol) 및 시클로프로필-메틸아민 (CAS 2516-47-4, 980 mg, 13.8 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.054 mL, 13.78 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 200°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 수성 수산화나트륨 (20 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 (40 mL)의 혼합물에 끓고, 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조물질을 SCX-II 카트리지로 정제하였다. 카트리지를 순차적으로 MeOH에 이어서 MeOH 중 2M 암모니아로 세척하였다. 암모니아/MeOH 세척물을 진공 하에 농축시켜 250 mg의 1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-이미다졸 (EV-AS5429-002)을 갈색 고체로서 수득하였다.
- [0460] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.71분, M/z = 199 (M + 1).
- [0461] 에틸 1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 (EV-AS5437-001) - 단계 2
- [0462] 질소 하에 -60°C에서 무수 THF (5 mL) 중 1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-이미다졸 (EV-AS5429-002, 50 mg, 0.25 mmol)의 용액에 헥산 중 n-BuLi (119 μ L, 0.30 mmol)의 2.5M 용액을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 에틸클로로포르메이트 (47 μ L, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 66 mg (85%)의 에틸 1-(시클로프로필메틸)-5-페닐-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 (EV-AS5437-001)를 황색 오일로서 수득하였다.
- [0463] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.17분, M/z = 271 (M + 1).
- [0464] I-62
- [0465] 5-{5-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-카르보닐]-7-메톡시}-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일]-1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-카르보니트릴, I-62, EV-AW1394-001 (EOAI3458420)을 반응식 1.15에 기재된 바와 같은 메틸 7-시아노-2-{1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일}-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AW1386-001)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.
- [0466] 반응식 1.15
- [0467]
- [0468] 메틸 7-시아노-2-{1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일}-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AW1386-001) - 단계 1
- [0469] 시안화구리(I) (31 mg, 0.35 mmol)를 NMP (3 mL) 중 메틸 2-[5-브로모-1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AW1383-001, 반응식 1, 단계 1-5에 따라 합성됨, 90%, 162 mg, 0.35 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16°C에서 17시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 추가의 시안화구리(I) (16 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물 (30 mL)에 이어서 에틸 아세테이트 (30 mL)를 첨가하였다. 유기 상을 단리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 88 mg (49%)의 에틸 7-시아노-2-{1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일}-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AW1386-001)를 백색 분말로서 수득하였다.
- [0470] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.25분, M/z = 365 (M + 1).
- [0471] I-71
- [0472] (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(시클로프로필메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-

1,3-벤조디아졸-5-카르보닐)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-71, EV-AW6285-001 (EOAI3461374)을 반응식 1.16에 기재된 바와 같은 1-(시클로프로필메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-5-카르복실산 (EV-AW6268-002)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0473]

반응식 1.16



[0474]

메틸 2-[(시클로프로필메틸)아미노]아세테이트 EV-AW6256-001 - 단계 1

[0475]

아세토니트릴 (40 mL) 중 시클로프로필메탄아미드 (CAS 2516-47-4, 4.00 g, 56.2 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨 (7.77 g, 56.2 mmol)에 이어서 아세토니트릴 (20 mL) 중 메틸 2-클로로아세테이트 (CAS 96-34-4, 4.93 mL, 56.2 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 추가로 아세토니트릴 (60 mL)로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 8.07 g (82%)의 메틸 2-[(시클로프로필메틸)아미노]아세테이트 (EV-AW6256-001)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0476]

LCMS (방법 D): 체류 시간 용매 선단, M/z = 143.9 (M + 1).

[0477]

메틸 2-[(시클로프로필메틸)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)포름아미도]아세테이트 EV-AW6260-002 - 단계 2

[0478]

트리에틸아민 (2.98 mL, 21.4 mmol)을 질소의 분위기 하에 0°C에서 건조 THF (80 mL) 중 메틸 2-[(시클로프로필메틸)아미노]아세테이트 (EV-AW6256-001, 2.00 g, 10.2 mmol)의 교반 용액에 적가하고, 교반을 5분 동안 계속하였다. 1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드 (CAS 79583-19-0, 1.62 g, 11.2 mmol)를 0°C에서 반응 혼합물에 조금씩 첨가하고, 교반을 이 온도에서 1시간 동안 계속하였다. 반응물을 물 (80 mL)로 켄칭하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 수성 잔류물을 에틸 아세테이트 (2 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/DCM)에 의해 정제하여 1.82 g (65%)의 메틸 2-[(시클로프로필메틸)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)포름아미도]아세테이트 (EV-AW6260-002)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[0479]

LCMS (방법 D): 체류 시간 0.86분, M/z = 252 (M + 1).

[0480]

소듐 2-[(시클로프로필메틸)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)포름아미도]아세테이트 EV-AW6261-001 - 단계 3

[0481]

THF (15 mL) 중 메틸 2-[(시클로프로필메틸)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)포름아미도]아세테이트 (EV-AW6260-002 및 EV-AW6260-002로서 수득된 EV-AW6257-003, 2.23 g, 8.25 mmol)에 2M 수산화나트륨 (10.3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반하면서 50°C에서 가열하였다. 혼합물을 농축 건조시켜 3.00 g (98%)의 소듐 2-[(시클로프로필메틸)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)포름아미도]아세테이트 (EV-AW6261-001)를 수득하였다.

[0482]

LCMS (방법 D): 체류 시간 0.79분, M/z = 238 (M + 1).

[0483]

1-[1-(시클로프로필메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온 EV-AW6265-002 - 단계 4

[0484]

DCM (30 mL) 중 소듐 2-[(시클로프로필메틸)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)포름아미도]아세테이트 (EV-AW6261-

001, 2.74 g, 7.40 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 트리플루오로아세트산 무수물 (4.12 ml, 29.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0°C에서 추가의 트리플루오로아세트산 무수물 (4.12 ml, 29.6 mmol)을 첨가하고, 교반을 실온에서 17시간 동안 계속하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (50 ml) 중에 용해시키고, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 메탄이미드아미드 아세트산 (2.31 g, 22.2 mmol) 및 탄산칼륨 (3.07 g, 22.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 가열하고, 물 (30 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-75% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 1.32 g (60%)의 1-[1-(시클로프로필메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온 (EV-AW6265-002)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0486] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.18분, M/z = 299 (M + 1).

[0487] 1-(시클로프로필메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-5-카르복실산 EV-AW6268-002 - 단계 5

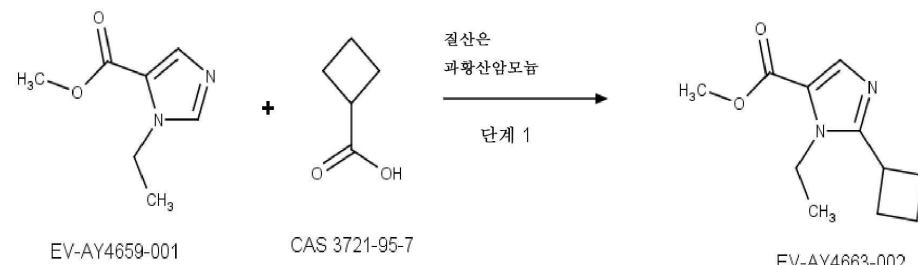
[0488] 질소의 분위기 하에 DMF (20 ml) 중 1-[1-(시클로프로필메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온 (EV-AW6265-002, 1.31 g, 4.08 mmol)의 용액에 NaH (60%, 0.65 g, 16.3 mmol)를 빙수 냉각시키면서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 가열하고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물 (60 ml) 중에 용해시키고, 1M HCl을 사용하여 pH 4로 산성화시켰다. 수성 층을 1:4 2-프로판올:클로로포름 (2 x 60 ml)의 용액으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물 및 농축된 수성 층을 역상 크로마토그래피 (5-30% 아세토니트릴/물, 0.1% 포름산 첨가제 함유)에 의해 정제하여 0.90 g (89%)의 1-(시클로프로필메틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-5-카르복실산 (EV-AW6268-002)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[0489] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.74분, M/z = 247 (M + 1).

[0490] I-109

[0491] (1R,4R)-2-[2-(2-시클로부틸-1-에틸-1H-이미다졸-5-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-109, EV-AY4676-001 (EOAI3482311)을 반응식 1.17에 기재된 바와 같은 메틸 2-시클로부틸-1-에틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AY4663-002)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0492] 반응식 1.17



[0493]

[0494] 메틸 2-시클로부틸-1-에틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AY4663-002) - 단계 1

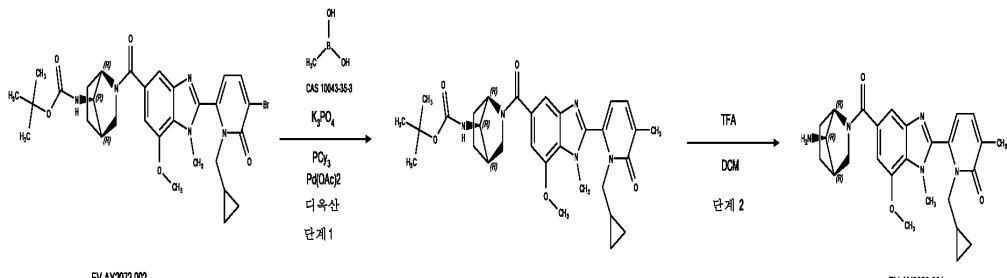
[0495] 10% 수성 H₂SO₄ (15 ml) 중 질산은(1+) (161 mg, 0.95 mmol) 및 시클로부탄카르복실산 (CAS 3721-95-7, 473 mg, 4.73 mmol)의 혼탁액에 메틸 1-에틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AY4659-001, 243 mg, 1.58 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 가열하였다. 과황산암모늄의 0.2M 수용액 (23.6 ml)을 10분의 기간 동안 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 10분 동안 교반하고, 얼음에 붓고, 수성 암모니아 약 33%를 사용하여 염기성화시킨 다음, 에틸 아세테이트 (2 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨 (2 x 20 ml)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (5-50% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 72 mg (22%)의 메틸 2-시클로부틸-1-에틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 (EV-AY4663-002)를 연한색 오일로서 수득하였다.

[0496] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.82분, M/z = 209 (M + 1).

[0497] I-112

[0498] 6-{5-[((1R,4R,7R)-7-아미노-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}-1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1,2-디히드로피리딘-2-온, I-112, EV-AY2080-001 (EOAI3655173)을 반응식 1 및 반응식 1.18에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0499] 반응식 1.18



[0500]

[0501] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-3-[2-[1-(시클로프로필메틸)-5-메틸-6-옥소-2-피리딜]-7-메톡시-1-메틸-벤즈이미다졸-5-카르보닐]-3-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2075-002) - 단계 1

[0502] 디옥산 (1.5ml) 및 물 (0.15 ml) 중 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-3-[2-[5-브로모-1-(시클로프로필메틸)-6-옥소-2-피리딜]-7-메톡시-1-메틸-벤즈이미다졸-5-카르보닐]-3-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2072-002, 반응식 1에 따라 합성됨, 142 mg, 0.12 mmol)의 용액에 메틸보론산 (CAS 10043-35-3, 14 mg, 0.23 mmol), 인산삼칼륨 (19 μ l, 0.23 mmol) 및 트리시클로헥실포스판 (7 μ l, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 펴징하고, 팔라듐(2+) 디아세테이트 (3 mg, 0.01 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 120°C로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (5 ml)로 희석하고, DCM (2 x 15 ml)으로 추출하였다. 합한 유기부를 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (0-10% 메탄올 / 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 37 mg (46%)의 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-3-[2-[1-(시클로프로필메틸)-5-메틸-6-옥소-2-피리딜]-7-메톡시-1-메틸-벤즈이미다졸-5-카르보닐]-3-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2075-002)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0503] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.15분, M/z = 562 (M + 1).

[0504] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-3-[2-[1-(시클로프로필메틸)-5-메틸-6-옥소-2-피리딜]-7-메톡시-1-메틸-벤즈이미다졸-5-카르보닐]-3-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2080-001) - 단계 2

[0505] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-3-[2-[1-(시클로프로필메틸)-5-메틸-6-옥소-2-피리딜]-7-메톡시-1-메틸-벤즈이미다졸-5-카르보닐]-3-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2075-002, 37 mg, 0.07 mmol)를 DCM (1ml) 중에 용해시키고, 질소의 분위기 하에 트리플루오로아세트산 (0.22 ml, 2.83 mmol)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 톨루엔/아세토니트릴과 공비혼합하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 방법)에 의해 정제하고, 스모펙스(Smopex)-105 (5 mg)로 1시간 동안 처리하고, 동결건조시켜 0.016 g (49%)의 6-[5-[(1R,4R,7R)-7-아미노-3-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-카르보닐]-7-메톡시-1-메틸-벤즈이미다졸-2-일]-1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-피리딘-2-온 I-112 (EV-AY2080-001)를 백색 분말로서 수득하였다.

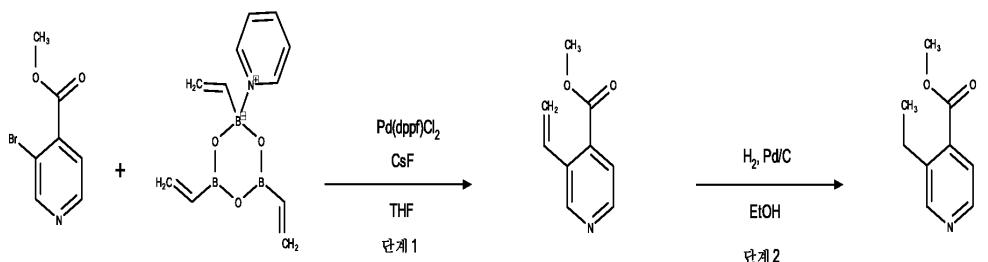
[0506] LCMS (방법 H): 체류 시간 2.28분, M/z = 462 (M + 1).

[0507] I-118

[0508] (1R,4R,7R)-2-[2-(3-에틸피리딘-4-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-118, EV-BA1121-001 (EOAI3694084)을 반응식 1.19에 기재된 바와 같은 메틸 3-에틸피리딘-4-카르복실레이트 (EV-BA1108-001)의 합성을 통해 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0509]

반응식 1.19



[0510]

CAS 59786-31-1

CAS 95010-17-6

EV-BA1103-002

EV-BA1108-001

[0511]

메틸 3-에테닐피리딘-4-카르복실레이트 (EV-BA1103-002) - 단계 1

[0512]

THF (20 ml) 중 메틸 3-브로모피리딘-4-카르복실레이트 (CAS 59786-31-1, 0.50 g, 2.31 mmol), 플루오린화세슘 (1.05 g, 6.94 mmol) 및 2,4,6-에테닐보록신-피리딘 복합체 (CAS 95010-17-6, 1.39 g, 5.79 mmol)의 혼탁액을 질소로 5분 동안 펴징하였다. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.34 g, 0.46 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 에틸 아세테이트로 세척하면서 셀라이트(Celite)를 통해 여과하였다. 여과물을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (12-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 0.37 g (97%)의 메틸 3-에테닐피리딘-4-카르복실레이트 (EV-BA1103-002)를 수득하였다.

[0513]

LCMS (방법 D): 체류 시간 0.88분, $\text{M}/\text{z} = 137$ ($\text{M} + 1$).

[0514]

메틸 3-에테닐피리딘-4-카르복실레이트 (EV-BA1108-001) - 단계 2

[0515]

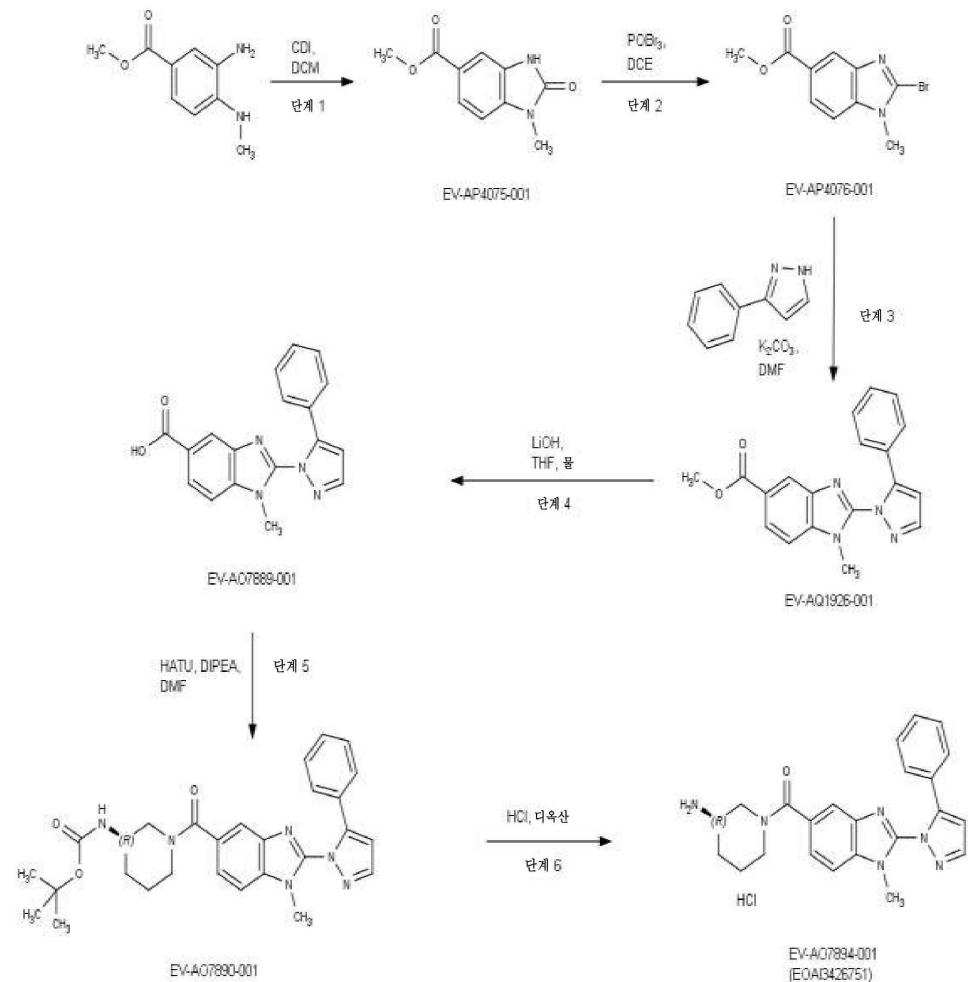
에탄올 (2 ml) 중 메틸 3-에테닐피리딘-4-카르복실레이트 (EV-BA1103-002, 100 mg, 0.61 mmol) 및 Pd/C (10%, 33 mg, 0.03 mmol)의 혼탁액을 수소의 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 140 mg (55%)의 메틸 3-에틸피리딘-4-카르복실레이트 (EV-BA1108-001)를 수득하였다.

[0516]

LCMS (방법 D): 체류 시간 0.85분, $\text{M}/\text{z} = 166$ ($\text{M} + 1$).

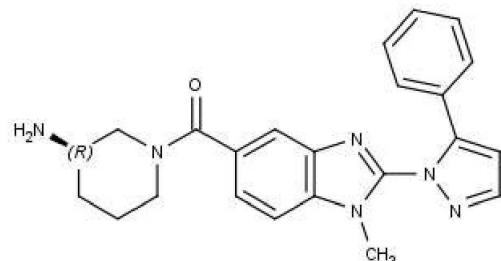
[0517]

반응식 2



[0518]

[0519] (3R)-1-[1-메틸-2-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]페페리딘-3-아민 히드로클로라이드, I-59, EOAI3426751 (EV-A07894-001)의 합성



[0520]

[0521] 메틸 1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AP4075-001) - 단계 1

[0522] 무수 DCM (3 ml) 중 메틸 3-아미노-4-(메틸아미노)벤조에이트 (EV-AN2487-001, 반응식 1에 기재된 바와 같이 합성됨, 100 mg, 0.54 mmol)의 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 (110 mg, 0.68 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 냉각 디에틸 에테르 (2x2 ml)로 세척하였다. 고체를 2시간 동안 공기 건조시켜 82 mg (73%)의 메틸 1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AP4075-001)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0523]

LCMS (방법 D): 체류 시간 0.94분, M/z = 207 (M + 1).

[0524] 메틸 2-브로모-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AP4076-001) - 단계 2

[0525] 압력 튜브에 들은 디클로로에탄 (3 ml) 중 옥시브로민화인 (217 mg, 0.76 mmol)의 용액에 메틸 1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AP4075-001, 78 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 용기를

밀봉하고, 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 옥시브로민화인 (217 mg, 0.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 가열한 다음, 실온에서 62시간 동안 가열하였다. 옥시브로민화인 (434 mg, 1.52 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80°C에서 20시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물 (10 ml) 및 2M 수성 탄산나트륨 (10 ml)으로 중화시켰다. 수성 혼합물을 DCM (3x8 ml)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 (3x5 ml), 포화 수성 염화나트륨 (10 ml)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 72 mg (68%)의 메틸 2-브로모-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AP4076-001)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0526] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.09분, M/z = 269/271 (M + 1).

[0527] 메틸 1-메틸-2-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AQ1926-001) - 단계 3

[0528] 압력 투브에 들은 DMF (1 ml) 중 메틸 2-브로모-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AP4096-001, 57 mg, 0.20 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (56.2 mg, 0.41 mmol)에 이어서 3-페닐-1H-피라졸 (CAS 2458-26-6, 44.0 mg, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 반응 혼합물을 120°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (5 ml) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (5 ml)로 추출한 다음, 합한 유기 추출물을 증발 건조시키고, 헵탄과 공비혼합하였다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0 - 60% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 24 mg (35%)의 메틸 1-메틸-2-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AQ1926-001)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0529] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.48분, M/z = 333 (M + 1).

[0530] 1-메틸-2-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실산 (EV-A07889-001) - 단계 4

[0531] THF/물 (1:1, 4ml) 중 메틸 1-메틸-2-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AQ1926-001, 24 mg, 0.07 mmol)의 용액에 수산화리튬 (6.0 mg, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 23 mg (정량적으로 가정됨)의 1-메틸-2-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실산 (EV-A07889-001)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0532] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.31분, M/z = 319 (M + 1).

[0533] tert-부틸 N-[(3R)-1-[1-메틸-2-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]페페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-A07890-001) - 단계 5

[0534] 무수 DMF (3 ml) 중 1-메틸-2-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실산 (EV-A07889-001, 22 mg, 0.07 mmol) 및 DIPEA (14 μ l, 0.08 mmol)의 용액에 HATU (31 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하고, tert-부틸 (3R)-페페리딘-3-일카르바메이트 (14 mg, 0.07 mmol)를 첨가하고, 반응을 60시간 동안 계속하였다. 추가의 HATU (31 mg, 0.08 mmol), DIPEA (14 μ l, 0.08 mmol) 및 tert-부틸 (3R)-페페리딘-3-일카르바메이트 (14 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 산성 HPLC 정제용 방법에 의해 정제하여 16 mg (47%)의 tert-부틸 N-[(3R)-1-[1-메틸-2-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]페페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-A07890-001)를 백색 분말로서 수득하였다.

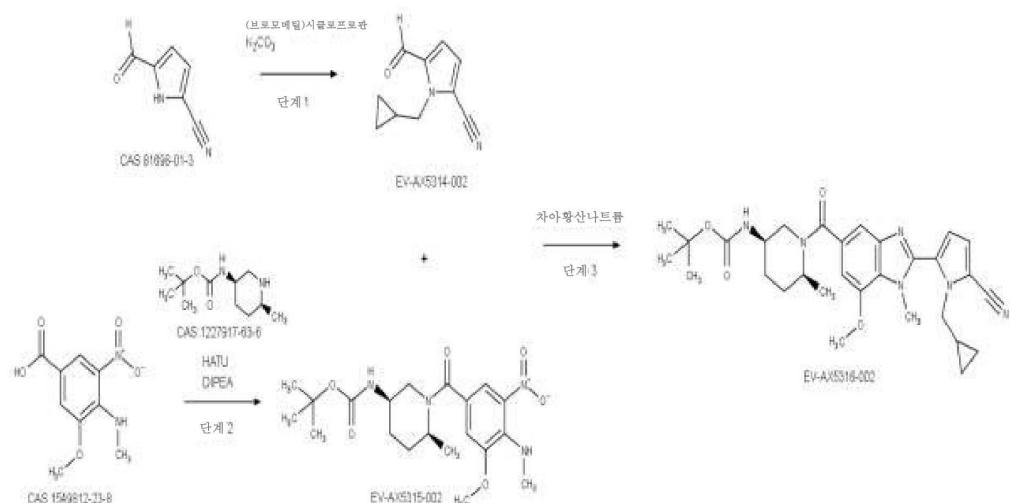
[0535] (3R)-1-[1-메틸-2-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]페페리딘-3-아민 히드로클로라이드, I-59, (EV-A07894-001) - 단계 6

[0536] 디옥산 중 4M HCl (2 ml)을 실온에서 디옥산 (2 ml) 중 tert-부틸 N-[(3R)-1-[1-메틸-2-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]페페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-A07890-001, 16 mg, 0.03 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 아세토니트릴:물 (1:1, 2 ml)로부터 동결건조시켜 14 mg (99%)의 (3R)-1-[1-메틸-2-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]페페리딘-3-아민 히드로클로라이드, I-59, (EV-A07894-001)를 무색 결정질 고체로서 수득하였다.

[0537] LCMS (방법 A): 체류 시간 2.04분, M/z = 401.2 (M + 1).

[0538]

반응식 3



[0539]

[0540] 1-(시클로프로필메틸)-5-포르밀-1H-피롤-2-카르보니트릴 (EV-AX5314-002) - 단계 1

[0541]

아세토니트릴 (25 mL) 중 5-포르밀-1H-피롤-2-카르보니트릴 (CAS 81698-01-3, 749 mg, 6.24 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (2.15 g, 15.6 mmol)에 이어서 (브로모메틸)시클로프로판 (1.51 mL, 15.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (75 mL)에 끓고, 에틸 아세테이트 (3 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 (100 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-20% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 898 mg (79%)의 1-(시클로프로필메틸)-5-포르밀-1H-피롤-2-카르보니트릴 (EV-AX5314-002)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0542]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.08분, M/z = 175 (M + 1).

[0543]

tert-부틸 N-[(3R,6S)-1-[3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-나트로벤조일]-6-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AX5315-002) - 단계 2

[0544]

건조 DMF (5 mL) 중 3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-나트로벤조산 (CAS 1549812-23-8, 264 mg, 1.17 mmol) 및 HATU (440 mg, 1.17 mmol)의 용액에 DIPEA (0.41 mL, 2.33 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. tert-부틸 N-[(3R,6S)-6-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (CAS 1227917-63-6, 250 mg, 1.17 mmol)를 첨가하고, 반응물을 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)와 포화 수성 염화나트륨 (50 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하고, 합한 유기 부를 물 (40 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 421 mg (85%)의 tert-부틸 N-[(3R,6S)-1-[3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-나트로벤조일]-6-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AX5315-002)를 오렌지색 발포체로서 수득하였다.

[0545]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.18분, M/z = 423 (M + 1).

[0546]

tert-부틸 N-[(3R,6S)-1-{2-[5-시아노-1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-6-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AX5316-002) - 단계 3

[0547]

에탄올 (4 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R,6S)-1-[3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-나트로벤조일]-6-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AX5315-002, 150 mg, 0.36 mmol) 및 1-(시클로프로필메틸)-5-포르밀-1H-피롤-2-카르보니트릴 (EV-AX5314-002, 64 mg, 0.37 mmol)의 혼합물에 물 (2 mL) 중 차아황산나트륨 (CAS 7775-14-6, 185 mg, 1.07 mmol)의 용액을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고, 90°C에서 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. DCM (30 mL)을 잔류물에 첨가하고, 불균질 용액을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (산성 방법)에 의해 정제하여 143 mg (74%)의 tert-부틸 N-[(3R,6S)-1-{2-[5-시아노-1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-6-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (EV-AX5316-002)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0548] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.28분, M/z = 547 (M + 1).

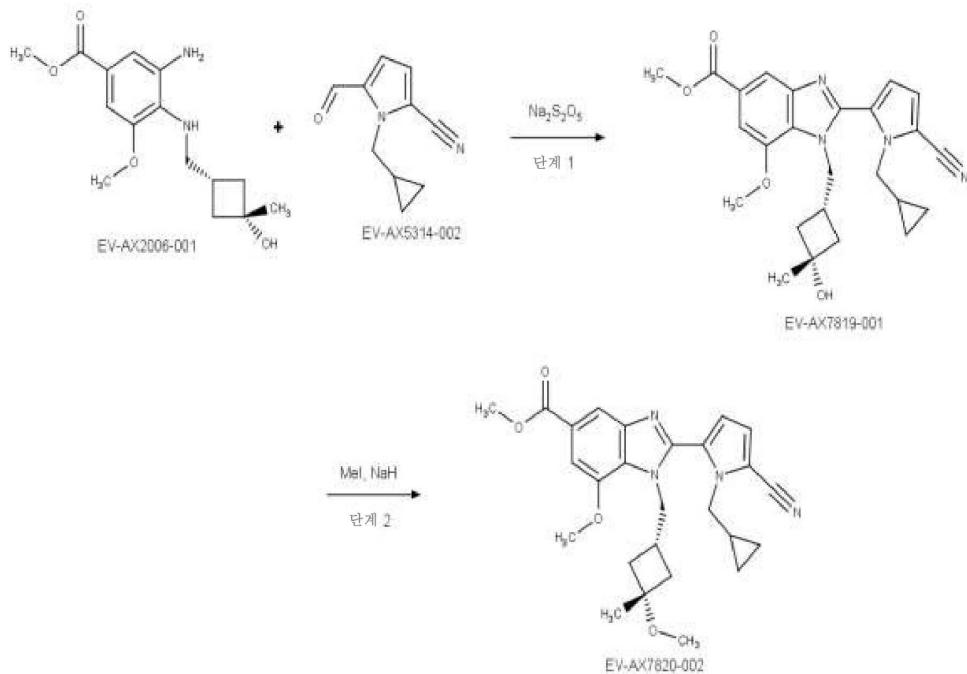
[0549] EV-AX5316-002를 사용하여 반응식 1에 기재된 절차에 따라 5-{5-[(2S,5R)-5-아미노-2-메틸파페리딘-1-카르보닐]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}-1-(시클로프로필메틸)-1H-파롤-2-카르보니트릴, I-69, EV-AX5318-001 (EOAI3460934)을 합성하였다.

[0550] 반응식 3에 대한 특수한 사례

[0551] I-73

[0552] 5-{5-[(1R,4R,7R)-7-아미노-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-7-메톡시-1-{[(1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부틸]메틸}-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}-1-(시클로프로필메틸)-1H-파롤-2-카르보니트릴, I-73, EV-AX7827-001 (EOAI3461384)을 반응식 3.1에 기재된 메틸 2-[5-시아노-1-(시클로프로필메틸)-1H-파롤-2-일]-7-메톡시-1-{[(1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부틸]메틸}-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AX7820-001)의 합성을 통해 반응식 3 및 반응식 1에 기재된 절차에 따라 합성하였다

[0553] 반응식 3.1



[0554]

[0555] 메틸-2-[5-시아노-1-(시클로프로필메틸)-1H-파롤-2-일]-7-메톡시-1-{[(1R,3S)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸]메틸}-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AX7819-001) - 단계 1

[0556] 메틸-3-아미노-5-메톡시-4-{[(1R,3S)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸]메틸}아미노)벤조에이트 (EV-AX2006-001, 91%, 557 mg, 1.72 mmol) 및 1-(시클로프로필메틸)-5-포르밀-1H-파롤-2-카르보니트릴 (EV-AX5314-002, 300 mg, 1.72 mmol)을 DMF (3 ml) 중에 용해시키고, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (982 mg, 5.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 17시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석하고, 물 (3 x 10 ml) 및 포화 수성 염화나트륨 (5 ml)으로 세척하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 574 mg (70%)의 메틸-2-[5-시아노-1-(시클로프로필메틸)-1H-파롤-2-일]-7-메톡시-1-{[(1R,3S)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸]메틸}-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AX7819-001)를 황색 분말로서 수득하였다.

[0557] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.19분, M/z = 449 (M + 1).

[0558] 메틸-2-[5-시아노-1-(시클로프로필메틸)-1H-파롤-2-일]-7-메톡시-1-{[(1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부틸]메틸}-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AX7820-002) - 단계 2

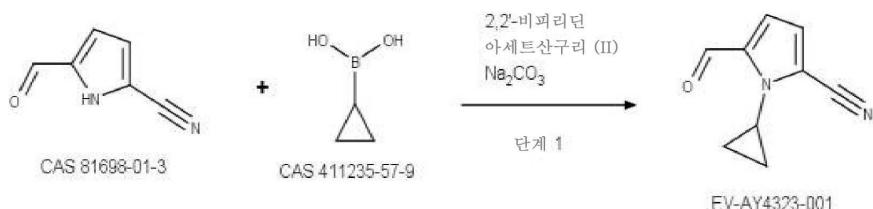
[0559] 메틸-2-[5-시아노-1-(시클로프로필메틸)-1H-파롤-2-일]-7-메톡시-1-{[(1R,3S)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸]메틸}-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AX7819-001, 574 mg, 1.20 mmol)를 DMF (7 ml) 중에 용해시키고,

NaH (60%, 96 mg, 2.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 아이오도메탄 (374 μ l, 6.01 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (20 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 생성된 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 이어서 정제용 HPLC (산성 방법)에 의해 정제하여 282 mg (50%)의 메틸-2-[5-시아노-1-(시클로프로필메틸)-1H-피롤-2-일]-7-메톡시-1-{[(1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부틸]메틸}-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AY7820-002)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0560] I-81

5-{5-[(1R,4R,7R)-7-아미노-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}-1-시클로프로필-1H-피롤-2-카르보니트릴, I-81, EV-AY4337-001 (EOAI3468837)을 반응식 3.2에 기재된 바와 같이 합성된 1-시클로프로필-5-포르밀-1H-피롤-2-카르보니트릴 EV-AY4323-001을 통해 반응식 3.1에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0562] 반응식 3.2



[0563]

[0564] 1-시클로프로필-5-포르밀-1H-피롤-2-카르보니트릴 (EV-AY4323-001) - 단계 1

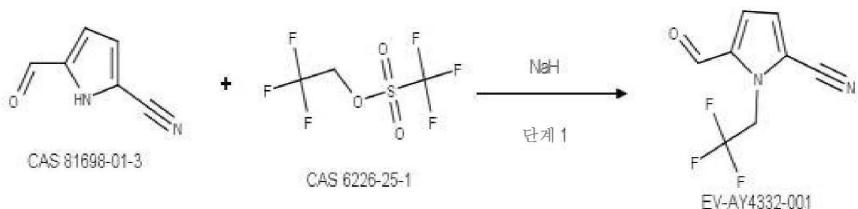
DCE (1 ml) 중 5-포르밀-1H-피롤-2-카르보니트릴 (CAS 81698-01-3, 250 mg, 1.98 mmol), 시클로프로필보론산 (CAS 411235-57-9, 510 mg, 5.93 mmol) 및 Na₂CO₃ (629 mg, 5.93 mmol)의 용액에 DCE (2 ml) 중 디아세트산구리(II) (539 mg, 2.97 mmol) 및 2,2'-비피리딘 (463 mg, 2.97 mmol)의 혼탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 1M HCl (15 ml)로 켄칭하였다. 생성된 물질을 에틸 아세테이트 (3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 5N NaOH (10 ml), 포화 수성 염화나트륨 (10 ml)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리함)에 의해 정제하여 120 mg (38%)의 1-시클로프로필-5-포르밀-1H-피롤-2-카르보니트릴 (EV-AY4323-001)을 백색 분말로서 수득하였다.

[0566] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.98분, M/z = 161 (M + 1).

[0567] I-82

5-{5-[(1R,4R,7R)-7-아미노-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피롤-2-카르보니트릴, I-82, EV-AY4338-001 (EOAI3468838)을 반응식 3.3에 기재된 바와 같은 5-포르밀-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피롤-2-카르보니트릴 EV-AY4332-001의 합성을 통해 반응식 3에 기재된 절차에 따라 합성하였다

[0569] 반응식 3.3



[0570]

[0571] 5-포르밀-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피롤-2-카르보니트릴 (EV-AY4332-001) - 단계 1

DMF (10 ml) 중 5-포르밀-1H-피롤-2-카르보니트릴 (CAS 81698-01-3, 300 mg, 2.37 mmol)의 용액에 NaH (60%, 114 mg, 2.85 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (582 μ l, 4.03 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3

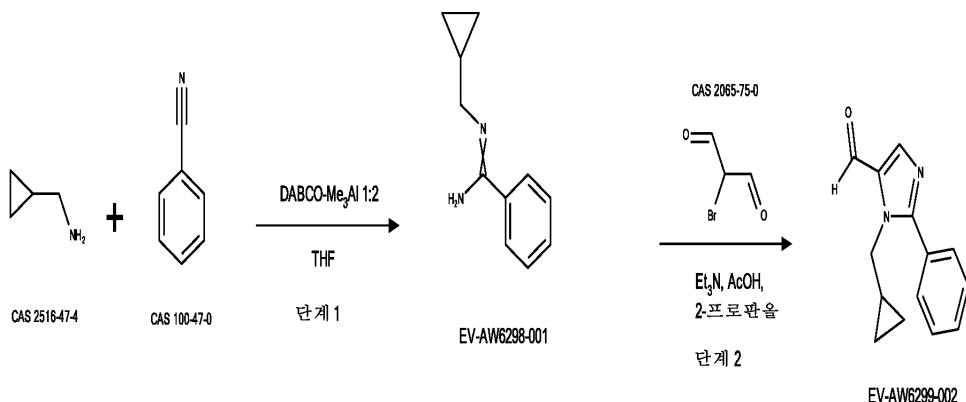
x 10 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 5N NaOH (10 ml), 포화 수성 염화나트륨 (10 ml)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 406 mg (85%)의 5-포르밀-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피롤-2-카르보니트릴 (EV-AY4332-001)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0573] LCMS (방법 D) 체류 시간 1.08분, 질량 이온은 관찰되지 않음.

[0574] I-86

[0575] (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(시클로프로필메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-5-일]-1-에틸-7-메톡시-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-86, EV-AY4530-001 (EOAI3469925)을 반응식 3.4에 기재된 바와 같은 1-(시클로프로필메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-5-카르브알데히드 (EV-AW6299-002)의 합성을 통해 반응식 3에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0576] 반응식 3.4



[0577]

[0578] N'-(시클로프로필메틸)벤젠카르복스이미드아미드 (EV-AW6298-001) - 단계 1

[0579] THF (8 ml) 중 시클로프로필메탄아미드 (CAS 2516-47-4, 276 mg, 3.88 mmol) 및 벤조니트릴 (CAS 100-47-0, 400 mg, 3.88 mmol)의 용액에 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 - 트리메틸알루미늄 (1:2) (994 mg, 3.88 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조건 하에 130°C로 6시간 동안 가열하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (40 ml)로 천천히 켄칭하였다. 포화 로쉘(Rochelle) 염 용액을 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 594 mg (88%)의 N'-(시클로프로필메틸)벤젠카르복스이미드아미드 (EV-AW6298-001)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0580] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.66분, M/z = 174 (M + 1).

[0581] 1-(시클로프로필메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-5-카르브알데히드 (EV-AW6299-002) - 단계 2

[0582] 이소프로판올 (4 ml), (Z)-N'-(시클로프로필메틸)벤젠-1-카르복스이미드아미드 (EV-AW6298-001, 594 mg, 3.41 mmol), 트리에틸아민 (0.44 ml, 3.14 mmol) 및 아세트산 (205 μl, 3.58 mmol)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이소프로판올 (4 ml) 중 브로모프로판디알 (CAS 2065-75-0, 514 mg, 3.41 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 추가의 브로모프로판디알 (154 mg, 1.02 mmol)로 재처리하고, 교반을 80°C에서 3시간 동안 계속하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물 (25 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 25 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (10-70% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 173 mg (20%)의 1-(시클로프로필메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-5-카르브알데히드 (EV-AW6299-002)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[0583] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.08분, M/z = 227 (M + 1).

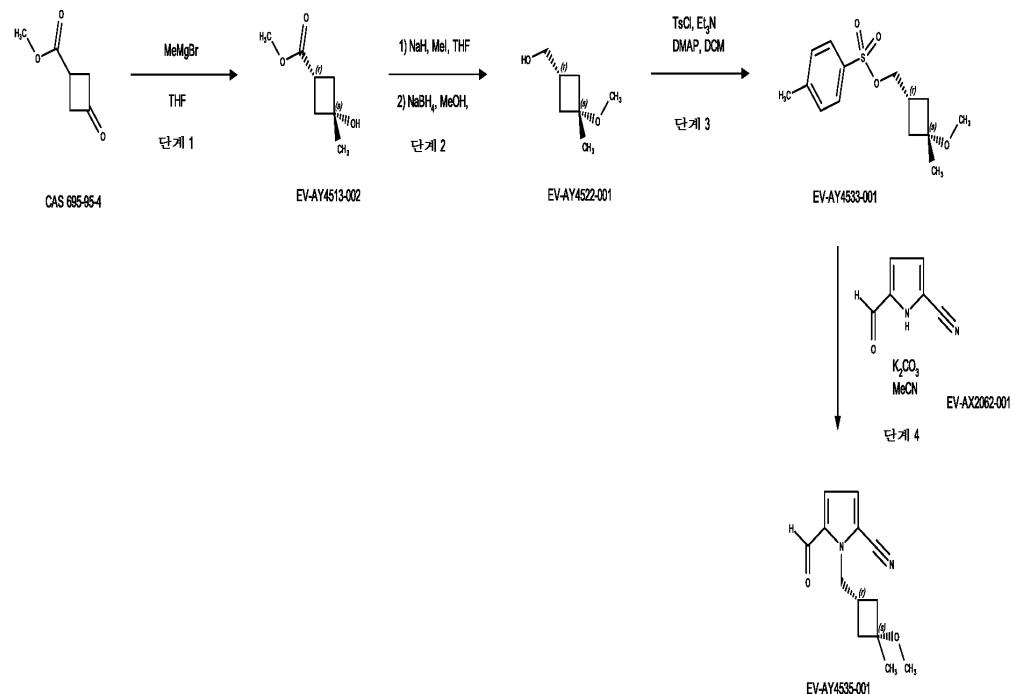
[0584] I-89

[0585] 5-{5-[(1R,4R,7R)-7-아미노-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}-1-{[(1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부틸]메틸}-1H-피롤-2-카르보니트릴, I-89, EV-AY4541-001 (EOAI3470261)을 반응식 3.5에 기재된 바와 같은 5-포르밀-1-[(3-히드록시)-3-메틸시클로부틸]메틸]-1H-피롤-2-카르보니트릴

(EV-AZ4535-001)의 합성을 통해 반응식 3에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0586]

반응식 3.5



[0587]

[0588]

메틸 (1R,3S)-3-히드록시-3-메틸시클로부탄-1-카르복실레이트 (EV-AY4513-002) - 단계 1

[0589]

-78°C에서 THF (100 mL) 중 메틸 3-옥소시클로부탄-1-카르복실레이트 (CAS 695-95-4, 4.00 g, 31.2 mmol)의 용액에 THF 중 1M 메틸 브로민화마그네슘 (35.9 mL, 35.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 염화암모늄의 포화 용액 (10 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 2.05 g (46%)의 메틸 (1R,3S)-3-히드록시-3-메틸시클로부탄-1-카르복실레이트 (EV-AY4513-002)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0590]

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 3.70 – 3.68 (m, 3H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.40 – 2.25 (m, 4H), 1.41 – 1.36 (m, 3H). LCMS 데이터 없음. LCMS 데이터 없음.

[0591]

(1R,3S)-3-(H)-드록시메틸)-1-메틸시클로부탄-1-올 (EV-AY4522-001) - 단계 2

[0592]

메틸 (1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부탄-1-카르복실레이트 (EV-AY4513-002, 250 mg, 1.73 mmol) 및 수소화나트륨 (60%, 73 mg, 1.82 mmol)에 0°C에서 건조 DMF (3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (0.22 mL, 3.47 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (80 mL)와 물 (80 mL) 사이에 분배하였다. 수성 추출물을 추가로 에틸 아세테이트 (80 mL)로 세척하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 THF (3 mL) 및 메탄올 (0.3 mL)로 희석하고, 수소화붕소나트륨 (197 mg, 5.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰고, 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 107 mg (48%)의 [(1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부틸]메탄올 (EV-AY4522-001)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0593]

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 3.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 1.33 (s, 3H). LCMS 데이터 없음.

[0594]

[(1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부틸]메틸 4-메틸벤젠-1-솔포네이트 (EV-AY4533-001) - 단계 3

[0595]

DCM (10 mL) 중 [(1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부틸]메탄올 (EV-AY4529-001, 305 mg, 1.76 mmol)의 용액에 냉시키면서 트리에틸아민 (0.32 mL, 2.28 mmol), DMAP (11 mg, 0.088 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-솔포닐 클로라이

드 (352 mg, 1.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (30 ml)과 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 480 mg (96%)의 [(1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부틸]메틸 4-메틸벤젠-1-솔포네이트 (EV-AY4533-001)를 점성 무색 오일로서 수득하였다.

[0596] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.29분, M/z = 307 (M + 23).

[0597] 5-포르밀-1-{[(1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부틸]메틸}-1H-피롤-2-카르보니트릴 (EV-AY4535-001) - 단계 4

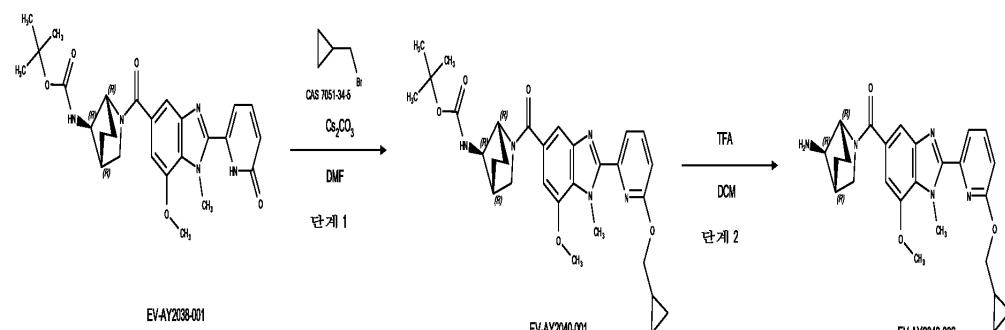
[0598] 아세토니트릴 (2 ml) 중 5-포르밀-1H-피롤-2-카르보니트릴 (EV-AY4533-001, 100 mg, 0.83 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (288 mg, 2.08 mmol)에 이어서 [(1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부틸]메틸 4-메틸벤젠-1-솔포네이트 (EV-AY4533-001, 272 mg, 0.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하고, 80°C에서 가열하고, 이 온도에서 6시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 물 (30 ml)에 끓고, 에틸 아세테이트 (2 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 탄산칼륨 (288 mg, 2.08 mmol) 및 아세토니트릴 (2 ml)로 재처리하고, 80°C에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 ml)에 끓고, DCM (2 x 30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 2M NaOH (20 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-60% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 68 mg (35%)의 5-포르밀-1-{[(1R,3S)-3-메톡시-3-메틸시클로부틸]메틸}-1H-피롤-2-카르보니트릴 (EV-AY4535-001)을 회백색 분말로서 수득하였다.

[0599] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.29분, M/z = 249 (M + 물 -1).

[0600] I-91

[0601] (1R,4R,7R)-2-{2-[6-(시클로프로필메톡시)페리딘-2-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-91, EV-AY2043-002 (EOAI3476158)를 반응식 3.6에 기재된 바와 같은 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[7-메톡시-1-메틸-2-(6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2038-001)의 합성을 통해 반응식 3.6에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0602] 반응식 3.6



[0603]

[0604] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[6-(시클로프로필메톡시)페리딘-2-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2040-001) - 단계 1

[0605] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[7-메톡시-1-메틸-2-(6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (137 mg, 0.25 mmol)를 질소의 분위기 하에 건조 DMF (2ml) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃ (98 mg, 0.30 mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2-3분 동안 교반하고, (브로모메틸)시클로프로판 (CAS 7051-34-5, 27 μl, 0.27 mmol)을 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 ml), 포화 염화암모늄 (6 ml)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-15% 메탄올/DCM)에 의해 정제하여 184 mg의 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[6-(시클로프로필메톡시)페리딘-2-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2040-001)를 연황색 유리질로서 수득하였다.

[0606] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.32분, M/z = 548 (M + 1).

[0607] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[7-메톡시-1-메틸-2-(6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-일)-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2043-002) - 단계 2

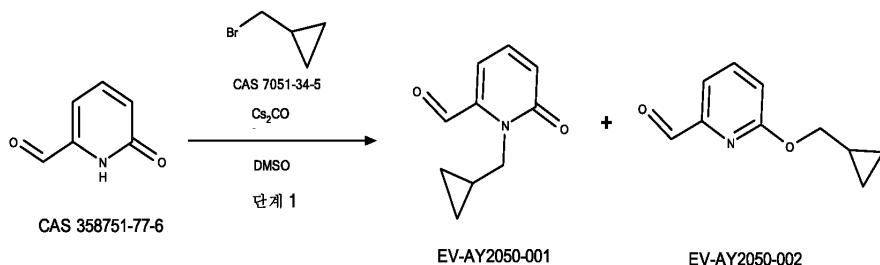
[0608] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(시클로프로필메틸)-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2040-001, 76%, 184 mg, 0.26 mmol)를 실온에서 질소의 분위기 하에 DCM (4ml) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.6 ml)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (산성 방법)에 의해 정제하여 27 mg (23%)의 (1R,4R,7R)-2-{2-[6-(시클로프로필메톡시)페리딘-2-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민 (EV-AY2043-002)을 백색 유리질/발포체로서 수득하였다.

[0609] LCMS (방법 A): 체류 시간 2.03분, M/z = 448 (M + 1).

[0610] I-102

[0611] 6-{5-[(1R,4R,7R)-7-아미노-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}-1-(시클로프로필메틸)-1,2-디히드로페리딘-2-온, I-102, EV-AY2061-002 (EOAI3477377)를 반응식 3.7에 기재된 바와 같은 5-포르밀-1-[(3-히드록시-3-메틸시클로부틸)메틸]-1H-페롤-2-카르보니트릴 (EV-AY2050-001)의 합성을 통해 반응식 3에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0612] 반응식 3.7



[0613]

[0614] 1-(시클로프로필메틸)-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-카르브알데히드 (EV-AY2050-001) - 단계 1

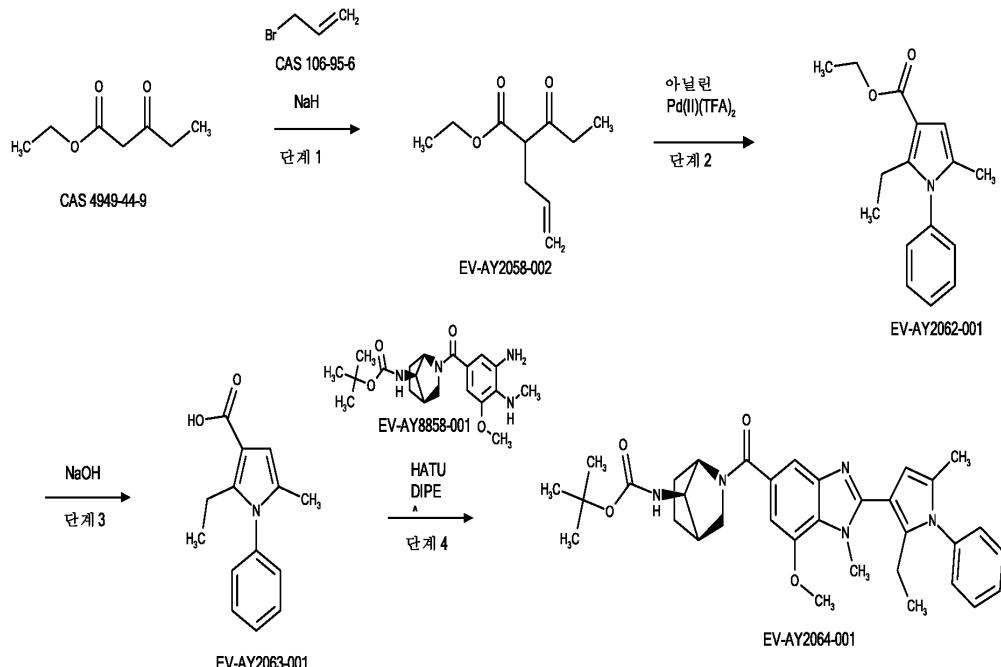
[0615] 6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-카르브알데히드 (CAS 358751-77-6, 294 mg, 2.39 mmol)를 질소의 분위기 하에 건조 DMSO (10 ml) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃ (934 mg, 2.87 mmol) 및 (브로모메틸)시클로프로판 (CAS 7051-34-5, 0.25 ml, 2.63 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 (20 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20ml)로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 물, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (10-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 0.16 g (38%)의 1-(시클로프로필메틸)-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-카르브알데히드 (EV-AY2050-001)를 암녹색 검으로서 수득하고 (LCMS (방법 D): 체류 시간 0.92분, M/z = 178 (M + 1)), 0.21 g의 6-(시클로프로필메톡시)페리딘-2-카르브알데히드 (EV-AY2050-002)를 무색 오일로서 수득하였다 (LCMS (방법 D): 체류 시간 1.18분, M/z = 178 (M + 1)).

[0616] I-106

[0617] (1R,4R,7R)-2-[2-(2-에틸-5-메틸-1-페닐-1H-페롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-106, EV-AY4657-002 (EOAI3478191)를 반응식 3.8에 기재된 바와 같은 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-에틸-5-메틸-1-페닐-1H-페롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2064-001)의 Boc 탈보호로부터 합성하였다.

[0618]

반응식 3.8



[0619]

[0620] 에틸 2-프로파노일펜트-4-에노에이트 (EV-AY2058-002) - 단계 1

[0621]

에틸 3-옥소펜타노에이트 (CAS 4949-44-4, 500 mg, 3.47 mmol)를 질소의 분위기 하에 건조 DMF (2.5ml) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 수소화나트륨 (60%, 166 mg, 4.16 mmol)으로 처리하고, 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 3-브로모프로프-1-엔 (CAS 106-95-6, 360 μl, 4.16 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 17시간 동안 교반한 다음, 물 (20 ml)로 희석하고, TBME (3 x 25 ml)로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 수성 염화나트륨 (30 ml)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-5% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 341 mg (49%)의 에틸 2-프로파노일펜트-4-에노에이트 (EV-AY2058-002)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0622] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.21분, 질량 이온은 관찰되지 않음.

[0623] 에틸 2-에틸-5-메틸-1-페닐-1H-페롤-3-카르복실레이트 (EV-AY2062-001) - 단계 2

[0624]

에틸 2-프로파노일펜트-4-에노에이트 (EV-AY2058-002, 341 mg, 1.68 mmol)를 건조 툴루엔 (3ml) 및 아닐린 (77 μl, 0.84 mmol) 중에 용해시키고, 팔라듐(II) 비스(트리플루오로아세테이트) (28 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (5 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (30 ml)로 세척하면서 규조토의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-40% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 313 mg (38%)의 에틸 2-에틸-5-메틸-1-페닐-1H-페롤-3-카르복실레이트 (EV-AY2062-001)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[0625]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.34분, M/z = 258 (M + 1).

[0626]

2-에틸-5-메틸-1-페닐-1H-페롤-3-카르복실산 (EV-AY2063-001) - 단계 3

[0627]

1M 수성 NaOH (0.95 ml)를 메탄올 (5 ml) 중 에틸 2-에틸-5-메틸-1-페닐-1H-페롤-3-카르복실레이트 (EV-AY2062-001, 313 mg, 0.63 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 1M NaOH (0.95 ml)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 16시간 동안, 이어서 80°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시켰다. 물 (7 ml)을 첨가한 다음, pH 2가 될 때까지 1N HCl을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물 (2 x 3 ml)로 세척하고, 건조시켜 87 mg (58%)의 2-에틸-5-메틸-1-페닐-1H-페롤-3-카르복실산 (EV-AY2063-001)을 연베이지색 고체로서 수득하였다.

[0628]

LCMS (방법 D): 체류 시간 0.86분, M/z = 230 (M + 1).

[0629]

tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-에틸-5-메틸-1-페닐-1H-페롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카

르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2064-001) - 단계 4

[0630] 2-에틸-5-메틸-1-페닐-1H-페롤-3-카르복실산 (EV-AY2063-001, 87 mg, 0.36 mmol)을 질소의 분위기 하에 DMF (1mL) 중에 용해시키고, HATU (166 mg, 0.44 mmol) 및 DIPEA (76 μ L, 0.44 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[3-아미노-5-메톡시-4-(메틸아미노)벤조일]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY8858-001, 반응식 5에 기재된 절차에 따라 합성됨, 142 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2.5시간 동안, 이어서 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 정지되도록 한 다음, 40°C에서 22시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 톨루엔 (5 mL)과 공비혼합하였다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (50-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-에틸-5-메틸-1-페닐-1H-페롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2064-001)를 황색 유리질 고체로서 수득하였다.

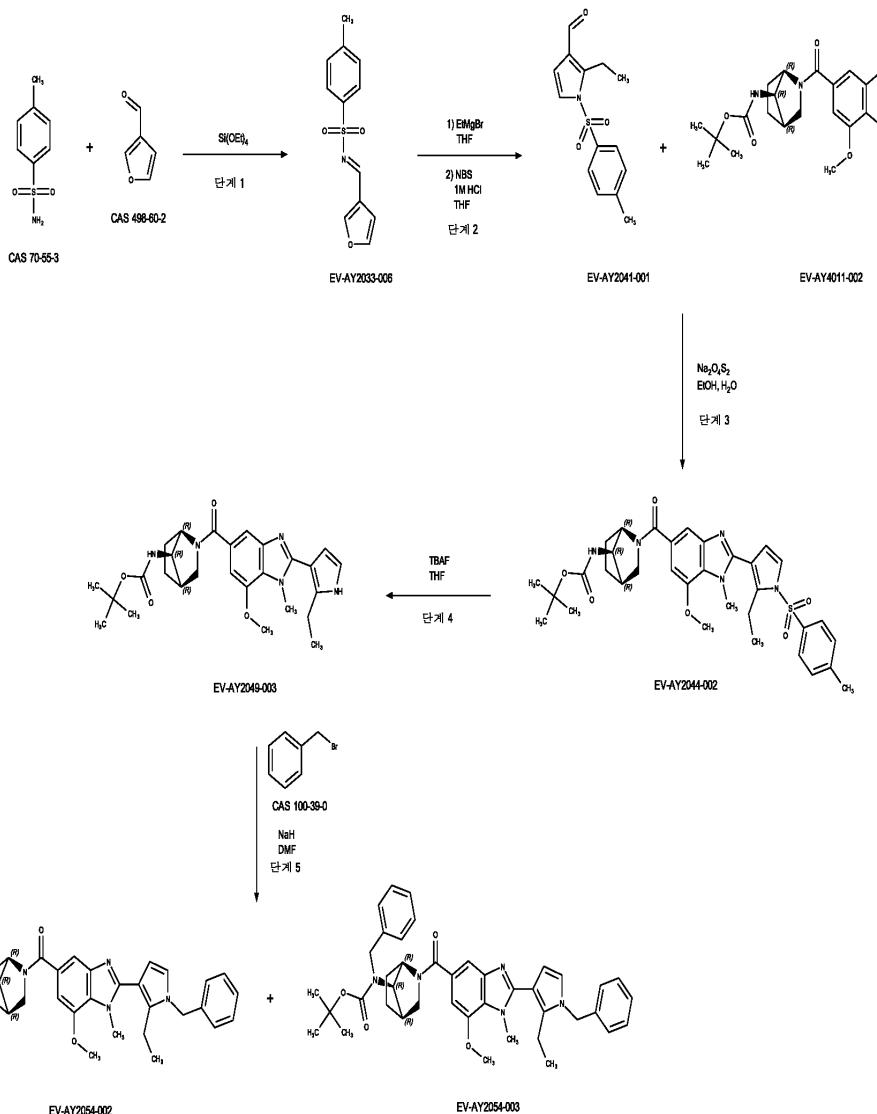
[0631] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.19분, M/z = 584 (M + 1).

[0632] I-97 및 I-98

[0633] (1R,4R,7R)-2-[2-(1-벤질-2-에틸-1H-페롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-97, EV-AY2056-002 (EOAI3476816) 및 (1R,4R,7R)-N-벤질-2-[2-(1-벤질-2-에틸-1H-페롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-98, EV-AY2057-002 (EOAI3476817)를 각각 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(1-벤질-2-에틸-1H-페롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2054-002) 및 tert-부틸 N-벤질-N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(1-벤질-2-에틸-1H-페롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2054-003)의 Boc 탈보호를 통해 수득하였다. 이들을 반응식 4에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0634]

반응식 4



[0635]

[0636]

N-[(1E)-푸란-3-일메틸리덴]-4-메틸벤젠-1-술폰아미드 (EV-AY2033-006) - 단계 1

[0637]

4-메틸벤zen술폰아미드 (CAS 70-55-3, 1.00 g, 5.84 mmol) 및 푸란-3-카르브알데히드 (CAS 498-60-2, 0.49 ml, 5.84 mmol)를 테트라에틸 오르토실리케이트 (1.43 ml, 6.42 mmol) 중에 혼탁시켰다. 용기를 밀봉하고, 160°C로 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르 (4 ml)로 희석하고, 교반하고, 여과하여 0.81 g (52%)의 N-[(1E)-푸란-3-일메틸리덴]-4-메틸벤젠-1-술폰아미드 (EV-AY2033-006)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0638]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.12분, M/z = 250 (M + 1).

[0639]

2-에틸-1-(4-메틸벤zen술포닐)-1H-페롤-3-카르브알데히드 (EV-AY2041-001) - 단계 2

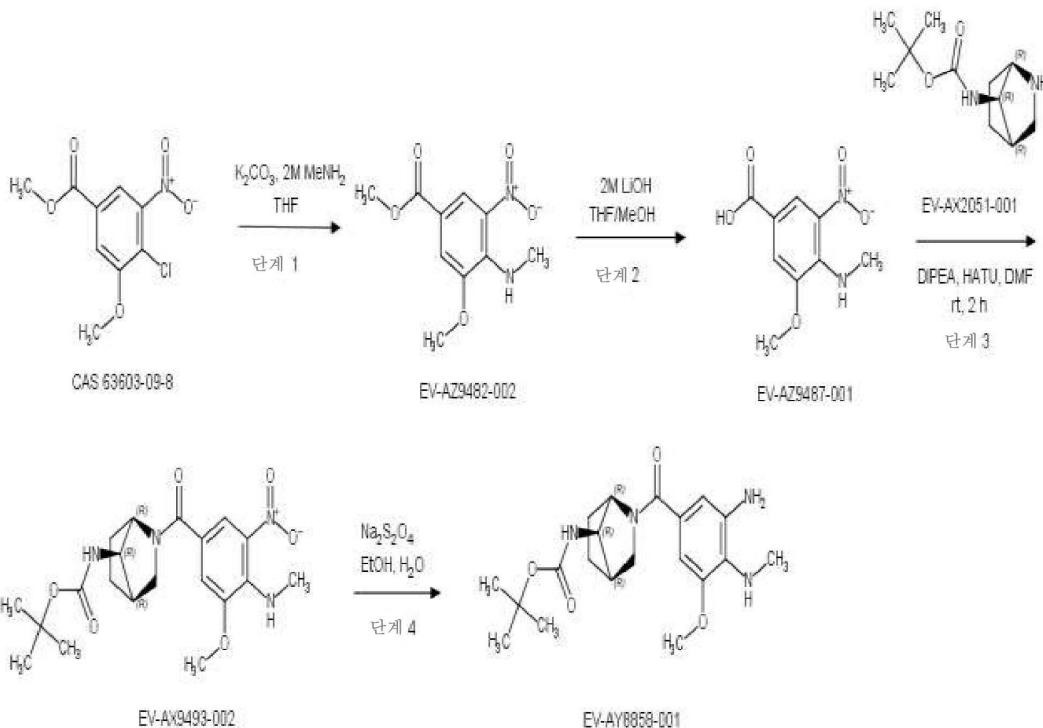
[0640]

3M 브로모(에틸)마그네슘 (1.90 ml)을 0°C에서 질소의 분위기 하에 건조 THF (10 ml) 중 N-[(1E)-푸란-3-일메틸리덴]-4-메틸벤젠-1-술폰아미드 (EV-AY2033-006, 604 mg, 2.28 mmol)의 교반 용액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 한 다음, 0°C로 냉각시키고, 물 중 1M HCl (5.7ml)로 처리하였다. 반응물을 THF (15 ml)로 희석하고, 1-브로모페리린-2,5-디온 (405 mg, 2.28 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 (12ml) 및 물 (5ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (10-20% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 348 mg (47%)의 2-에틸-1-(4-메틸벤zen술포닐)-1H-페롤-3-카르브알데히드 (EV-AY2041-001)를 무색 오일로서 수득하였다.

- [0641] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.32분, M/z = 278 (M + 1).
- [0642] 2-에틸-1-(4-메틸벤젠술포닐)-1H-피롤-3-카르보알데히드 (EV-AY2044-002) - 단계 3
- [0643] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조일]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY4011-002, 반응식 5 단계 1-3에 따라 합성됨, 0.78 g, 1.57 mmol) 및 2-에틸-1-(4-메틸벤젠술포닐)-1H-피롤-3-카르보알데히드 (EV-AY2041-001, 0.43 g, 1.56 mmol)를 에탄올 (15ml) 및 물 (7.5ml) 중에 용해시켰다. 이나트륨 디티오나이트 (2.45 g, 14.1 mmol)를 1 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (15 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/DCM)에 의해 정제하여 0.71 g의 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[2-에틸-1-(4-메틸벤젠술포닐)-1H-피롤-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2044-002)를 백색 발포체로서 수득하였다.
- [0644] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.32분, M/z = 648.3 (M + 1).
- [0645] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-에틸-1H-피롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2049-003) - 단계 4
- [0646] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[2-에틸-1-(4-메틸벤젠술포닐)-1H-피롤-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2044-002, 573 mg, 0.8 mmol)를 질소의 분위기 하에 건조 THF (15ml) 중에 용해시키고, THF 중 1M N,N,N-트리부틸부탄-1-아미늄 플루오라이드 (2.39 ml)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안, 이어서 40°C에서 5시간 동안 교반하였다. THF 중 추가의 1M N,N,N-트리부틸부탄-1-아미늄 플루오라이드 (1.1ml)를 첨가하고, 교반을 50°C에서 16시간 동안 계속하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 (20 ml)으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-10% 메탄올/DCM)에 의해 정제한 후 SCX-2 카트리지 상에서 정제하여, 313 mg (77%)의 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-에틸-1H-피롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2049-003)를 분홍 베이지색 고체로서 수득하였다.
- [0647] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.03분, M/z = 494 (M + 1).
- [0648] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(1-벤질-2-에틸-1H-피롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2054-002) 및 tert-부틸 N-벤질-N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(1-벤질-2-에틸-1H-피롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2054-003) - 단계 5
- [0649] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-{2-(2-에틸-1H-피롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2049-003, 100 mg, 0.19 mmol)를 질소의 분위기 하에 건조 DMF (2 ml) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 수소화나트륨 (60%, 11 mg, 0.27 mmol)으로 1 부분으로 처리하고, 0°C에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 (브로모메틸)벤젠 (CAS 100-39-0, 23 μl, 0.19 mmol)으로 처리하고, 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 (12 ml)으로 희석하고, 물 (3 ml), 헵탄 (8 ml)을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 여과하고, 고체를 칼럼 크로마토그래피 (0-5% 메탄올/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 74 mg (57%)의 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(1-벤질-2-에틸-1H-피롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2054-002)를 연황색 유리질로서 수득하였다.
- [0650] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.24분, M/z = 584 (M + 1).
- [0651] 21 mg (15.1%)의 tert-부틸 N-벤질-N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(1-벤질-2-에틸-1H-피롤-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY2054-003)를 또한 연황색 유리질로서 단리하였다.
- [0652] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.37분, M/z = 674 (M + 1).

[0653]

반응식 5



[0654]

[0655] 메틸 3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조에이트 (EV-AX9482-002) - 단계 1

[0656]

THF (61 ml) 중 탄산칼륨 (11.3 g, 81.4 mmol) 및 2 M MeNH₂를 실온에서 THF (180 ml) 중 메틸 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤조에이트 (CAS 63603-09-8, 10.0 g, 및 40.71 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 24시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (500 ml) 중에 재용해시키고, 물 (2 x 250 ml) 및 포화 수성 염화나트륨 (200 ml)으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 9.38 g (96%)의 메틸 3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조에이트 (EV-AX9482-001)를 오렌지색 분말로서 수득하였다.

[0657]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.30분, M/z = 241 (M + 1).

[0658]

3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조산 (EV-AX9487-001) - 단계 2

[0659]

2M 수성 LiOH (58.2 ml)를 THF:메탄올 (4:1) (75 ml) 중 메틸 3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조에이트 (EV-AX9482-002, 9.32 g, 38.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 (50 ml) 중에 재용해시키고, 2 M 수성 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시켰다. 침전물을 진공 하에 여과하여 9.75g (정량적)의 3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조산 (EV-AX9487-001)을 밝은 오렌지색 분말로서 수득하였다.

[0660]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.01분, M/z = 227 (M + 1).

[0661]

tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조일]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AX9493-002) - 단계 3

[0662]

DIPEA (6.58 ml, 39.79 mmol) 및 HATU (11.4 g, 29.8 mmol)를 DMF (60 ml) 중 3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조산 (EV-AX9487-001, 90%, 5.00 g, 19.9 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AX2051-001, 4.43 g, 20.89 mmol) (문헌 [Adv. Synth. Catal. 2005, 347, 1242 - 1246]에서와 같이 합성됨)를 반응 혼합물에 첨가하고, 교반을 실온에서 2시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (250 ml) 중에 용해시키고, 물 (2 x 100 ml) 및 포화 수성 염화나트륨 (100 ml)으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 6.39 g (76%)의 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[3-메톡시-4-(메틸아미노)-

5-나트로벤조일]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AX9493-002)를 적색 분말로서 수득하였다.

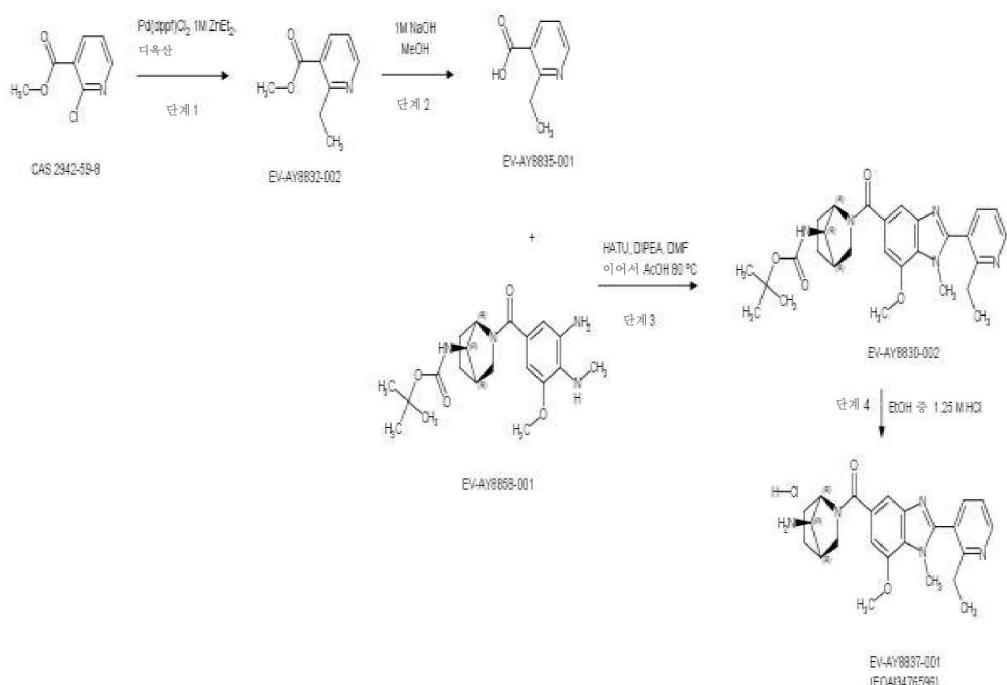
[0663] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.19분, M/z = 421 (M + 1).

[0664] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[3-아미노-5-메톡시-4-(메틸아미노)벤조일]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY8858-001) - 단계 4

[0665] Na₂S₂O₄ (85%, 14.6 g, 71.4 mmol)를 에탄올 (20 ml) 및 물 (10 ml) 중 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-나트로벤조일]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AX9493-002, 3.00 g, 7.14 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 ml)로 회석하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (2 × 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 2.71 g (97%)의 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[3-아미노-5-메톡시-4-(메틸아미노)벤조일]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY8858-001)를 회백색 분말로서 수득하였다.

[0666] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.82분, M/z = 391 (M + 1).

[0667] 반응식 6



[0668]

메틸 2-에틸피리딘-3-카르복실레이트 (EV-AY8832-002) - 단계 1

[0669] Pd(dppf)Cl₂ (299 mg, 0.41 mmol) 및 헥산 중 1M 디에틸아연 (4.9 ml)을 건조 디옥산 (7 ml) 중 메틸 2-클로로피리딘-3-카르복실레이트 (CAS 2942-59-8, 532 μl, 4.08 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 60°C에서 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 ml)로 회석하고, 에틸 아세테이트 (3 × 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 647 mg (96%)의 메틸 2-에틸피리딘-3-카르복실레이트 (EV-AY8832-002)를 무색 휘발성 오일로서 수득하였다.

[0670] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.79분, M/z = 166 (M + 1).

[0671] 2-에틸피리딘-3-카르복실산 (EV-AY8835-001) - 단계 2

[0672] 1M 수성 NaOH (5.51 ml)를 메탄올 (5 ml) 중 메틸 2-에틸피리딘-3-카르복실레이트 (EV-AY8832-002, 607 mg, 3.67 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 물 (10 ml) 중에 용해시키고, 2 M 수성 HCl 용액을 사용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 용액을 에틸 아세테이트 (2 × 50 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 354 mg (64%)의 2-에틸피리딘-3-카르복실산 (EV-AY8835-001)을 회백색 분말로서 수득하였다.

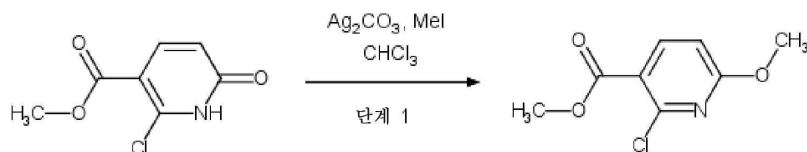
- [0674] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.22분, M/z = 152 (M + 1).
- [0675] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-에틸파리딘-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY8830-002) - 단계 3
- [0676] HATU (224 mg, 0.59 mmol) 및 DIPEA (103 μ l, 0.59 mmol)를 DMF (3 ml) 중 2-에틸파리딘-3-카르복실산 (EV-AY8835-001, 77 mg, 0.51 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[3-아미노-5-메톡시]-4-(메틸아미노)벤조일]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY8858-001, 반응식 5에 따라 합성됨, 200 mg, 0.51 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 아세트산 (3 ml) 중에 용해시키고, 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 방법)에 의해 정제하여 153 mg (59%)의 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-에틸파리딘-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY8830-002)를 회백색 분말로서 수득하였다.
- [0677] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.10분, M/z = 506 (M + 1).
- [0678] (1R,4R,7R)-2-[2-(2-에틸파리딘-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민 히드로클로라이드, I-96 (EV-AY8837-001) - 단계 4
- [0679] 에탄올 중 1.25M HCl (2 ml)을 에탄올 (4 ml) 중 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-에틸파리딘-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AY8830-002, 95 mg, 0.19 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 백색 분말을 수득하였다. 화합물을 메탄올 (10 ml) 중에 녹이고, 스모팩스-105 (CAS 527751-99-1) 금속 스캐빈저 (95 mg)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 섬유를 진공 여과에 의해 제거하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 83 mg (정량적)의 (1R,4R,7R)-2-[2-(2-에틸파리딘-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민 히드로클로라이드, I-96 (EV-AY8837-001)을 백색 분말로서 수득하였다.
- [0680] LCMS (방법 H): 체류 시간 2.13분, M/z = 406 (M + 1).
- [0681] 반응식 6에 대한 특수한 사례
- [0682] I-103
- [0683] (1R,4R,7R)-2-[2-(2-에틸-5-메톡시파리딘-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-103, EV-AY8854-001 (EOAI3477379)을 반응식 6.1에 기재된 바와 같은 2-에틸-5-메톡시파리딘-3-카르복실산 (EV-AY8846-001)의 합성을 통해 반응식 6에 기재된 절차에 따라 합성하였다
- [0684] 반응식 6.1
- 단계 1

EV-AY8841-001 $\xrightarrow{\text{NaOMe, DMF, } 140^\circ\text{C}}$ EV-AY8846-001
- [0685] EV-AY8841-001
- [0686] 2-에틸-5-메톡시파리딘-3-카르복실산 (EV-AY8846-001) - 단계 1
- [0687] NaOMe (199 mg, 3.69 mmol)를 DMF (3 ml) 중 EV-AY8841-001 (CAS 1214351-19-5로부터 출발하여 반응식 6, 단계 1에 따라 합성됨, 208 mg, 1.23 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 140°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 ml)로 희석하고, 5M 수성 HCl 용액을 사용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (2 \times 100 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 190 mg (85%)의 2-에틸-5-메톡시파리딘-3-카르복실산 (EV-AY8846-001)을 회백색 분말로서 수득하였다.
- [0688] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.37분, M/z = 182 (M + 1).

[0689] I-99 및 I-100

(1R,4R)-2-[2-(2-에틸-6-메톡시피리딘-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-99, EV-AY8850-002 (EOAI3477015) 및 5-{5-[(1R,4R,7R)-7-아미노-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}-6-에틸피리딘-2-올, I-100, EV-AY8850-003 (EOAI3477016)을 반응식 6.2에 기재된 바와 같은 메틸 2-클로로-6-메톡시피리딘-3-카르복실레이트 (EV-AY8827-002)의 합성을 통해 반응식 6에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0691] 반응식 6.2



CAS 1805670-73-8

EV-AY8827-002

[0692]

메틸 2-클로로-6-메톡시피리딘-3-카르복실레이트 (EV-AY8827-002) - 단계 1

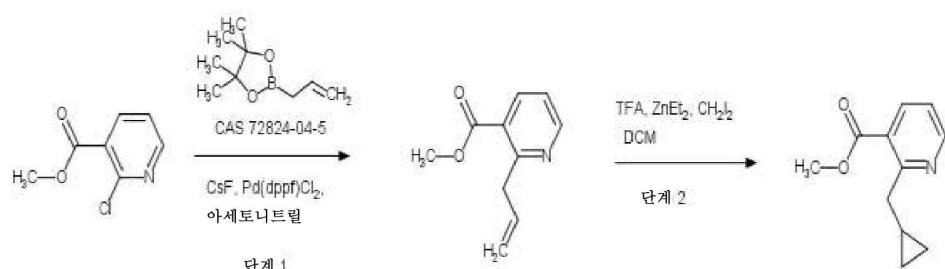
Ag_2CO_3 (11.0 g, 39.8 mmol) 및 메틸 아이오다이드 (3.77 ml, 60.5 mmol)를 클로로포름 (30 ml) 중 2-클로로-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르복실산 (CAS 1805670-73-8, 3.00 g, 17.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 여과하고 (클로로포름으로 세척함), 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 2.42 g (69%)의 메틸 2-클로로-6-메톡시피리딘-3-카르복실레이트 (EV-AY8827-002)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0695] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.13분, $\text{M}/\text{z} = 202$ ($\text{M} + 1$).

[0696] I-105

(1R,4R)-2-[2-[2-(시클로프로필메틸)피리딘-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-105, EV-AY8871-001 (EOAI3478068)을 반응식 6.3에 기재된 바와 같은 메틸 2-(시클로프로필메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9626-002)의 합성을 통해 반응식 6에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0698] 반응식 6.3



CAS 2942-59-8

EV-AZ9622-002

EV-AZ9626-002

[0699]

메틸 2-(프로프-2-엔-1-일)피리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9622-002) - 단계 1

CsF (26.6 g, 174.8 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-2-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보로글란 (CAS 72824-04-5, 22.01 ml, 116.6 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.26 g, 5.83 mmol)를 아세토니트릴 (750 ml) 중 메틸 2-클로로피리딘-3-카르복실레이트 (CAS 2942-59-8, 7.61 ml, 58.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 70°C에서 질소 하에 1시간 동안 교반하였다. 농후한 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 물 (300 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 500 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-80% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 10.31 g (정량적)의 메틸 2-(프로프-2-엔-1-일)피리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9622-002)를 황색 휘발성 오일로서 수득하였다.

- [0702] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.88분, M/z = 178 (M + 1).

[0703] 메틸 2-(시클로프로필메틸)페리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9626-002) - 단계 2

[0704] DCM (50 mL) 중 트리플루오로아세트산 (8.64 mL, 112.9 mmol)을 0°C에서 DCM (150 mL) 중 햅탄 (112.9 mL) 중 1 M 디에틸아연의 용액에 적가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 디아이오도메탄 (9.08 mL, 112.9 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 교반을 0°C에서 10분 동안 계속하였다. DCM (100 mL) 중 메틸 2-(프로프-2-엔-1-일)페리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9622-002, 10 g, 56.4 mmol)를 적가하고, 생성된 혼합물을 3시간에 걸쳐 실온에 도달하도록 하였다. 반응물을 물 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 혼합물을 DCM (3 x 150 mL)으로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 8.26 g (76%)의 메틸 2-(시클로프로필메틸)페리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9626-002)를 황색 휘발성 오일로서 수득하였다.

[0705] LCMS (방법 D): 체류 시간 0.88분, M/z = 192 (M + 1).

[0706] I-117

[0707] (1R,4R,7R)-2-{2-[2-(시클로프로필메틸)-6-플루오로페리딘-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-117, EV-AZ9647-002 (EOAI3694082)를 반응식 6.4에 기재된 바와 같은 메틸 2-(시클로프로필메틸)-6-플루오로페리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9632-002)의 합성을 통해 반응식 6에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0708] 반응식 6.4

EV-AZ9626-002 EV-AZ9632-002

[0709]

[0710] 메틸 2-(시클로프로필메틸)-6-플루오로페리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9632-002) - 단계 1

[0711] AgF₂ (6.87 g, 47.06 mmol)를 아세토니트릴 (25 mL) 중 메틸 2-(시클로프로필메틸)페리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9626-002, 반응식 6.3에 따라 합성됨, 3.00 g, 15.7 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-80% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 1.99 g (61%)의 메틸 2-(시클로프로필메틸)-6-플루오로페리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9632-002)를 무색 휘발성 오일로서 수득하였다.

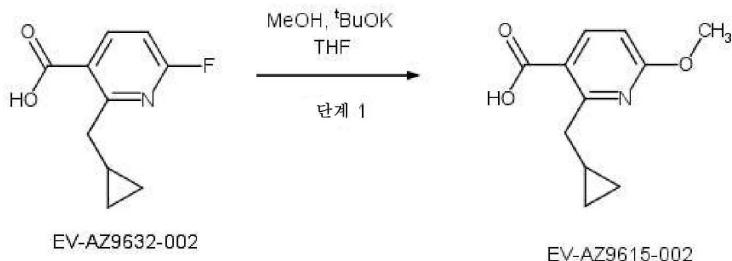
[0712] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.19분, M/z = 210 (M + 1).

[0713] I-116

[0714] (1R,4R,7R)-2-{2-[2-(시클로프로필메틸)-6-메톡시페리딘-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-116, EV-AZ9628-002 (EOAI3689043)를 반응식 6.5에 기재된 바와 같은 2-(시클로프로필메틸)-6-메톡시페리딘-3-카르복실산 (EV-AZ9615-002)의 합성을 통해 반응식 6에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0715]

반응식 6.5



[0716]

2-(시클로프로필메틸)-6-메톡시페리딘-3-카르복실산 (EV-AZ9615-002) - 단계 1

[0718]

메탄올 (35 μ l, 0.86 mmol) 및 t -BuOK (97 mg, 0.86 mmol)를 THF (2 ml) 중 메틸 2-(시클로프로필메틸)-6-플루오로페리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9632-00, 반응식 6.4에 따라 합성됨, 150 mg, 0.72 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 ml)로 희석하고, 2M 수성 HCl을 사용하여 pH 4로 산성화시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (2×50 ml)로 추출하고, 협한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 무색 오일을 수득하였다. 잔류물을 메탄올 (5 ml) 중에 용해시키고, 1 M 수성 NaOH (2.15 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하고, 물 (20 ml)로 희석하고, 2 M 수성 HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (2×50 ml)로 추출하고, 협한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 129 mg (82%)의 2-(시클로프로필메틸)-6-메톡시페리딘-3-카르복실산 (EV-AZ9615-002)을 회백색 분말로서 수득하였다.

[0719]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.10분, M/z = 208 (M + 1).

[0720]

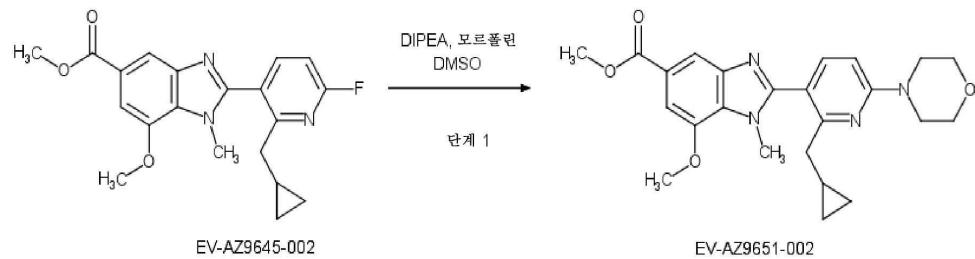
I-120

[0721]

(1R,4R,7R)-2-[2-(시클로프로필메틸)-6-(모르폴린-4-일)페리딘-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민, I-120, EV-AZ9655-001 (EOAI3694317)을 반응식 6.6에 기재된 바와 같은 메틸 2-[2-(시클로프로필메틸)-6-(모르폴린-4-일)페리딘-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AZ9651-002)의 합성을 통해 반응식 6에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0722]

반응식 6.6



[0723]

메틸 2-[2-(시클로프로필메틸)-6-(모르폴린-4-일)페리딘-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AZ9651-002) - 단계 1

[0725]

DIPEA (130 μ l, 0.73 mmol) 및 모르폴린 (63 μ l, 0.73 mmol)을 DMSO (2 ml) 중 메틸 2-[2-(시클로프로필메틸)-6-플루오로페리딘-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AZ9645-002, 반응식 6.4 및 반응식 1에 따라 합성됨, 90%, 200 mg, 0.49 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 아세토니트릴 (1 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 정제용 HPLC (염기성 방법)에 의해 정제하여 161 mg (76%)의 메틸 2-[2-(시클로프로필메틸)-6-(모르폴린-4-일)페리딘-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복실레이트 (EV-AZ9651-002)를 회백색 분말로서 수득하였다.

[0726]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.15분, M/z = 437 (M + 1).

[0727]

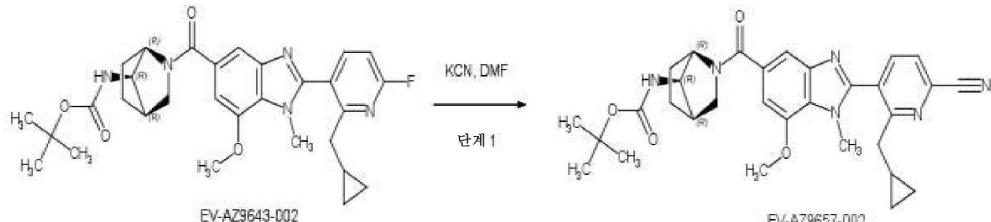
I-121

[0728]

5-{5-[(1R,4R,7R)-7-아미노-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}

-6-(시클로프로필메틸)페리딘-2-카르보니트릴, I-121, EV-AZ9658-002 (EOAI3702812)를 반응식 6.7에 기재된 바와 같은 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[6-시아노-2-(시클로프로필메틸)페리딘-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AZ9657-002)의 합성을 통해 반응식 6에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0729] 반응식 6.7



[0730]

[0731] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[6-시아노-2-(시클로프로필메틸)페리딘-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AZ9657-002) - 단계 1

[0732]

KCN (38 mg, 0.58 mmol)을 DMF (2 ml) 중 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-{2-(시클로프로필메틸)-6-플루오로페리딘-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AZ9643-002, 반응식 6.5 및 반응식 1에 따라 합성됨, 80 mg, 0.15 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 회색하고, 물 (2 x 25 ml)로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 방법)에 의해 정제하여 58 mg (72%)의 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[6-시아노-2-(시클로프로필메틸)페리딘-3-일]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐}-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AZ9657-002)를 회백색 분말로서 수득하였다.

[0733]

LCMS (방법 D): 체류 시간 1.22분, M/z = 557 (M + 1).

[0734]

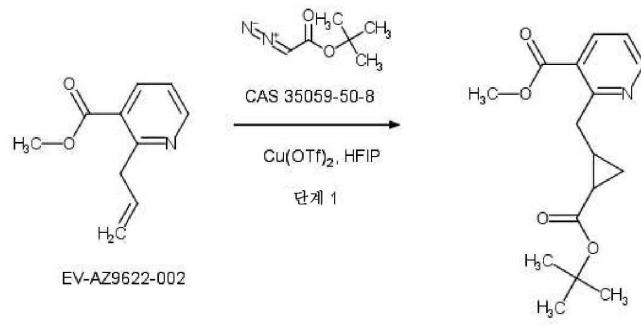
I-114

[0735]

2-[(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-아미노-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐]-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일}페리딘-2-일)메틸]시클로프로판-1-카르복실산, I-114, EV-AZ9624-001 (EOAI3669062)을 반응식 6.8에 기재된 메틸 2-({2-[(tert-부톡시)카르보닐]시클로프로필}메틸)페리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9605-002)의 합성을 통해 반응식 6에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0736]

반응식 6.8



[0737]

[0738] 메틸 2-({2-[(tert-부톡시)카르보닐]시클로프로필}메틸)페리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9605-002) - 단계 1

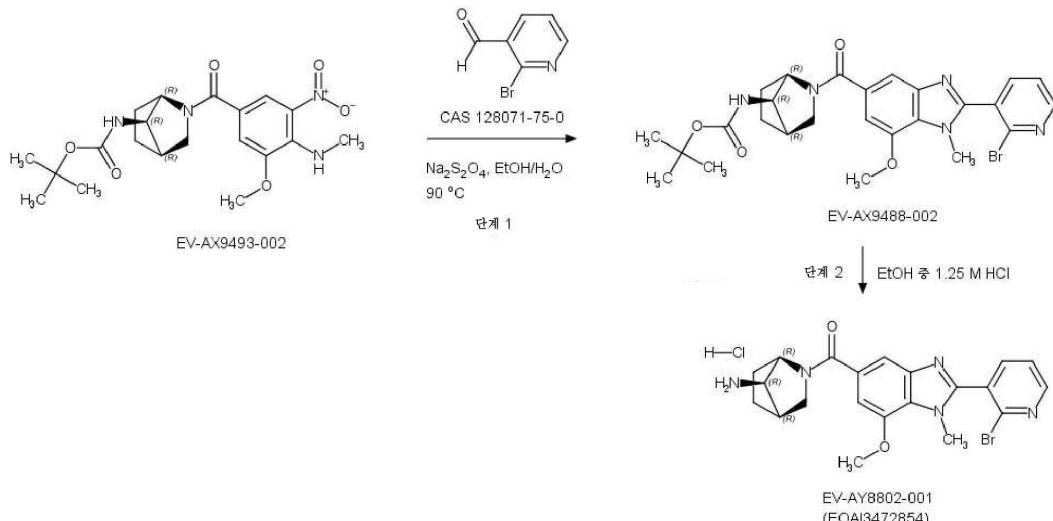
[0739]

Cu(OTf)2 (0.18 g, 0.51 mmol) 및 tert-부틸 디아조아세테이트 (CAS 35059-50-8, 1.95 ml, 12.7 mmol)를 0°C에서 HFIP (10 ml) 중 메틸 2-(프로프-2-엔-1-일)페리딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9622-002, 반응식 6.3, 단계 1에 따라 합성됨, 90%, 1.00 g, 5.08 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (50 ml)으로 켄칭하고, DCM (2 x 100 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-80% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 1.23 g (81%)의 메틸 2-({2-[(tert-부톡시)카르보닐]시클로프로필}메틸)페리

딘-3-카르복실레이트 (EV-AZ9605-002)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[0740] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.20분, M/z = 292 (M + 1).

[0741] 반응식 7



[0742]

[0743] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-브로모페리딘-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AX9488-002) - 단계 1

[0744] 2-브로모페리딘-3-카르복알데히드 (CAS 128071-75-0, 310 mg, 1.67 mmol) 및 Na₂S₂O₄ (85%, 932 mg, 4.55 mmol)를 에탄올 (5 ml) 및 물 (3 ml) 중 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[3-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로벤조일]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AX9493-002, 반응식 5에서와 같이 합성됨, 85%, 750 mg, 1.52 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 방법)에 의해 정제하여 360 mg (43%)의 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-브로모페리딘-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AX9488-002)를 희백색 분말로서 수득하였다.

[0745] LCMS (방법 D): 체류 시간 1.13분, M/z = 556, 558 (M + 1).

[0746] (1R,4R,7R)-2-[2-(2-브로모페리딘-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민 히드로클로라이드, I-90, (EV-AY8802-001) - 단계 2

[0747] 에탄올 중 1.25M HCl (2 ml)을 에탄올 (4 ml) 중 tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-브로모페리딘-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (EV-AX9488-002, 105 mg, 0.19 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 5°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 백색 분말을 수득하였다. 화합물을 메탄올 (10 ml)에 녹이고, 스모ックス-105 (CAS 527751-99-1) 금 속 스캐빈저 (105 mg)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 섬유를 진공 여과에 의해 제거하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 93 mg (정량적)의 (1R,4R,7R)-2-[2-(2-브로모페리딘-3-일)-7-메톡시-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐]-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-아민 히드로클로라이드, I-90, (EV-AY8802-001)을 백색 분말로서 수득하였다.

[0748] LCMS (방법 H): 체류 시간 2.14분, M/z = 457 (M + 1).

[0749]

하기 화합물을 상기 기재된 절차에 따라 합성하였다.

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-1	352.433	1.18분	353.3	A	N/A	N/A
I-2	428.529	3.84분	429.3	B	HCl	1
I-3	454.566	4.07분	455.4	B	HCl	1
I-4	418.534	1.76분	419.3	A	HCl	1
I-5	420.550	1.86분	421.3	A	HCl	1
I-6	418.534	1.80분	419.3	A	HCl	1
I-7	418.534	1.74분	419.3	A	HCl	1

[0750]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-8	457.367	1.78분	459.1	A	N/A	N/A
I-9	453.578	2.17분	454.2	A	HCl	1
I-10	479.615	2.20분	480.2	A	N/A	N/A
I-11	479.615	2.21분	480.2	A	N/A	N/A
I-12	454.566	1.68분	455.2	A	HCl	1
I-13	454.566	2.06분	455.1	A	HCl	1
I-14	471.569	2.20분	472.2	A	HCl	1
I-15	471.569	2.22분	472.2	A	HCl	1

[0751]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-16	481.512	2.36분	482.1	A	HCl	1
I-17	454.566	1.39분	455.2	A	HCl	1
I-18	454.556	1.16분	455.2	A	HCl	1
I-19	511.538	2.53분	512.1	A	HCl	1
I-20	456.379	2.02분	456.1	A	HCl	1
I-21	377.482	1.46분	378.2	A	HCl	1
I-22	454.566	1.60분	455.2	A	HCl	1
I-23	454.566	1.33분	455.2	A	HCl	1

[0752]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-24	429.517	1.31분	430.2	A	HCl	1
I-25	443.544	1.48분	444.3	A	HCl	1
I-26	440.540	1.40분	441.2	A	HCl	1
I-27	454.566	1.54분	455.2	A	HCl	1
I-28	484.592	1.90분	485.2	A	HCl	1
I-29	467.605	2.23분	468.2	A	HCl	1
I-30	479.615	2.47분	480.2	A	HCl	1
I-31	392.497	3.17분	393.3	B	HCl	1

[0753]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-32	481.631	2.48분	482.3	A	HCl	1
I-33	454.566	2.37분	455.2	A	HCl	1
I-34	442.556	1.68분	443.3	A	포름산	1
I-35	378.470	3.19분	379.3	B	HCl	1
I-36	468.593	1.23분	469.2	A	HCl	1
I-37	497.631	2.43분	498.2	A	HCl	1
I-38	485.595	2.29분	486.2	A	HCl	1
I-39	468.593	2.43분	469.2	A	HCl	1

[0754]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-40	489.012	1.71분	489.2	A	HCl	1
I-41	468.593	1.34분	469.3	A	HCl	1
I-42	482.619	1.40분	483.3	A	HCl	1
I-43	616.751	2.79분	617.3	A	HCl	1
I-44	480.604	1.42분	481.2	A	HCl	1
I-45	468.593	1.45분	469.3	A	HCl	1
I-46	484.592	1.49분	485.3	A	HCl	1
I-47	383.51	1.32분	384.2	A	HCl	1

[0755]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-48	526.629	2.30분	527.2	A	HCl	1
I-49	393.482	1.17분	394.3	A	HCl	1
I-50	446.544	2.21분	447.3	A	HCl	1
I-51	491.608	3.46분	492.3	H	HCl	1
I-52	498.619	2.04분	499.3	A	N/A	N/A
I-53	478.586	1.70분	479.4	A	HCl	1
I-54	514.618	1.90분	515.3	A	HCl	1
I-55	468.550	2.19분	469.2	A	HCl	1

[0756]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-56	486.565	1.62분	487.2	A	HCl	1
I-57	429.514	1.74분	430.2	A	HCl	1
I-58	458.555	1.44분	459.2	A	HCl	1
I-59	400.476	2.04분	401.2	A	HCl	1
I-60	496.603	1.78분	497.3	A	HCl	2
I-61	510.630	1.99분	511.3	A	HCl	2
I-62	432.518	2.96분	433.3	H	HCl	1
I-63	476.571	1.85분	477.3	A	HCl	1

[0757]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-64	485.581	1.68분	486.2	A	HCl	1
I-65	496.603	1.47분	497.3	A	HCl	1
I-66	497.591	1.64분	198.3	A	HCl	1
I-67	498.619	1.60분	499.2	A	HCl	1
I-68	498.619	1.60분	499.3	A	HCl	1
I-69	446.545	2.09분	447.2	A	HCl	1
I-70	444.529	2.01분	445.3	A	HCl	1
I-71	500.595	1.17분	501.3	A	HCl	1

[0758]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-72	488.585	1.20분	489.3	A	HCl	1
I-73	542.672	2.27분	543.2	A	HCl	1
I-74	480.561	3.01분	481.3	H	HCl	1
I-75	494.588	2.27분	495.2	A	HCl	1
I-76	502.608	2.00분	503.2	A	HCl	1
I-77	495.576	2.44분	496.2	C	HCl	2
I-78	530.636	2.28분	531.3	A	HCl	1
I-79	484.553	1.71분	485.4	A	N/A	N/A

[0759]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-80	481.549	1.49분	482.2	A	HCl	1
I-81	430.502	1.73분	431.3	A	HCl	1
I-82	472.463	1.99분	473.2	A	HCl	1
I-83	486.490	2.15분	487.2	A	HCl	1
I-84	508.614	2.39분	509.3	A	HCl	1
I-85	508.614	2.37분	509.3	A	HCl	1
I-86	510.630	1.63분	511.3	A	HCl	1
I-87	484.568	1.51분	485.3	A	HCl	1

[0760]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-88	407.466	1.71분	408.3	A	N/A	N/A
I-89	502.608	2.08분	503.3	A	HCl	1
I-90	456.336	2.14분	457.2	H	HCl	1
I-91	447.530	2.03분	448.3	A	N/A	N/A
I-92	547.668	2.17분	548.3	A	N/A	N/A
I-93	506.598	2.31분	507.4	A	N/A	N/A
I-94	535.639	2.14분	536.4	A	N/A	N/A
I-95	535.639	2.12분	536.4	A	N/A	N/A

[0761]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-96	405.493	2.14분	406.3	H	HCl	1
I-97	483.605	3.36분	484.4	H	N/A	N/A
I-98	573.727	4.26분	574.5	H	N/A	N/A
I-99	435.519	1.63분	436.3	C	N/A	N/A
I-100	421.492	1.75분	422.3	H	N/A	N/A
I-101	423.483	2.36분	424.3	H	HCl	1
I-102	447.530	2.08분	448.4	H	N/A	N/A
I-103	435.519	1.35분	436.3	A	HCl	1

[0762]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-104	419.519	1.35분	420.4	A	HCl	1
I-105	431.530	1.31분	432.2	A	HCl	1
I-106	483.605	1.76분	484.4	A	N/A	N/A
I-107	422.480	1.99분	423.3	H	HCl	1
I-108	445.557	2.51분	446.4	H	HCl	1
I-109	448.561	1.03분	449.4	A	트리플루오로아 세트산	1
I-110	445.557	1.48분	446.4	C	HCl	1
I-111	526.426	2.44분	528.3	H	N/A	N/A

[0763]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-112	461.556	2.28분	462.4	H	N/A	N/A
I-113	478.587	2.12분	479.2	C	N/A	N/A
I-114	475.540	1.13분/1.21분	476.4	H	HCl	1
I-115	445.557	1.21분	446.3	A	HCl	1
I-116	461.556	1.79분	462.2	A	N/A	N/A
I-117	449.521	1.71분	450.3	A	N/A	N/A
I-118	405.493	1.15분	406.3	A	N/A	N/A
I-119	405.493	1.17분	406.2	A	HCl	1

[0764]

화합물#	분자량	LCMS T_{ret}	M/Z(+)	LCMS 방법	염	염 화학량론
I-120	516.635	1.70분	517.3	A	HCl	1
I-121	456.540	1.82분	457.3	A	N/A	N/A
I-122	405.493	1.45분	406.2	A	N/A	N/A

[0765]

생물학적 검정

[0766]

본 발명의 화합물을 PAD4의 억제제로서 하기 기재된 검정 프로토콜을 사용하여 검정하였다.

[0767]

화합물을 100% DMSO 중에 가용화시켜 100 mM 최종 화합물 농도를 달성하였다. 화합물 원액을 RT에서 저장하였다. 일련의 희석물을 DMSO에서 제조하고, 20 μ L 혼합 부피로 8회 혼합하였다. 최종 검정 조건은 하기와 같았다:

[0768]

반응 부피: 20 μ l

[0769]

검정 완충제 (상기 언급된 바와 같음): 100 mM 트리스-HCl (pH 7.6), 2 mM DTT, 1 mM CaCl₂

[0770]

최종 농도:

[0771]

-100 nM hPAD4 효소

[0772]

-50 μ M (8배 서브-K_m) 기질 펩티드

[0773]

-0.5% DMSO

[0774]

총 인큐베이션 시간: 37°C에서 65분

[0775]

정지 용액: ACN 중 40 μ l 5% TCA

[0776]

0.25 μ L의 화합물 용액을 검정 완충제 (100 mM 트리스-HCl pH 7.6, 2 mM DTT) 중 200 nM PAD4 10 μ L에 첨가하였다. 5분 후에, 완충제 (100 mM 트리스-HCl pH 7.6, 2 mM DTT, 2 mM CaCl₂) 중 100 μ M의 기질 10 μ L를 첨가하고, 반응물을 37°C에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 효소적 반응을 ACN 정지 용액 중 5% TCA (1.7% TCA 최종 농도) 40 μ l의 첨가에 의해 켄칭하였다. 아르기닌 함유 기질 및 시트룰린 함유 생성물 (+1 Da 질량 이동)을 애질런트 래피드파이어(Agilent RapidFire) (RF) 300 시스템 상에서 고체 상 추출에 적용하고, 정량화를 위한 다중 반응 모니터링 (MRM)의 적용 하에 커플링된 삼중 사중극자 애질런트 6460 QQQ 질량 분광측정법 (MS) 장치 상에서 검출하였다.

[0777]

하기 표 2는 상기 기재된 PAD4 검정에서의 본 발명의 선택된 화합물의 활성을 보여준다. 화합물 번호는 표 1에서의 화합물 번호에 상응한다. "A"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 IC₅₀ \leq 1 μ M을 제공하고; "B"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 1.0 - 5.0 μ M의 IC₅₀을 제공하고; "C"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 5.0 - 10.0 μ M의 IC₅₀을 제공하고; "D"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 \geq 10.0 μ M의 IC₅₀을 제공하였다. 용어 pIC₅₀ = -log(IC₅₀)이다. "E"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 pIC₅₀ < 4를 제공하고; "F"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 4.0 - 5.0의 pIC₅₀을 제공하고; "G"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 5.0-6.0의 pIC₅₀을 제공하고; "H"로 지정

된 활성을 갖는 화합물은 $\text{pIC}_{50} > 6$ 을 제공하였다. "NA"는 "검정되지 않음"을 나타낸다.

표 2. PAD4 활성

화합물#	hPAD4 AR IC_{50} μM	hPAD4 AR pIC_{50} μM	hPAD4 RFMS IC_{50} μM	hPAD4 RFMS pIC_{50}	mPAD4 RFMS IC_{50} μM	mPAD4 RFMS pIC_{50}
I-1	NA	NA	D	F	NA	NA
I-2	NA	NA	D	F	NA	NA
I-3	NA	NA	D	F	NA	NA
I-4	NA	NA	D	F	NA	NA
I-5	NA	NA	D	F	NA	NA
I-6	NA	NA	D	F	NA	NA
I-7	NA	NA	D	E	NA	NA
I-8	NA	NA	D	F	NA	NA
I-9	NA	NA	A	H	C	G
I-10	NA	NA	D	F	NA	NA
I-11	NA	NA	B	G	D	F
I-12	NA	NA	B	G	D	F
I-13	NA	NA	D	E	NA	NA
I-14	NA	NA	D	F	NA	NA
I-15	NA	NA	D	F	NA	NA
I-16	NA	NA	C	G	NA	NA
I-17	NA	NA	C	G	D	F
I-18	NA	NA	B	G	D	F
I-19	NA	NA	C	G	B	G
I-20	NA	NA	A	H	C	G
I-21	NA	NA	C	G	D	F
I-22	NA	NA	D	E	NA	NA
I-23	NA	NA	C	G	D	F
I-24	NA	NA	D	F	NA	NA
I-25	NA	NA	D	F	NA	NA
I-26	NA	NA	D	F	NA	NA
I-27	NA	NA	D	F	NA	NA
I-28	NA	NA	A	H	B	G
I-29	NA	NA	B	G	D	F
I-30	NA	NA	A	H	B	G
I-31	NA	NA	D	E	NA	NA
I-32	NA	NA	B	G	C	G
I-33	NA	NA	C	G	NA	NA
I-34	NA	NA	D	F	NA	NA
I-35	NA	NA	D	F	D	E
I-36	NA	NA	D	E	D	E
I-37	NA	NA	A	H	B	G
I-38	NA	NA	B	G	B	G

화합물#	hPAD4 AR IC ₅₀ μM	hPAD4 AR pIC ₅₀ μM	hPAD4 RFMS IC ₅₀ μM	hPAD4 RFMS pIC ₅₀	mPAD4 RFMS IC ₅₀ μM	mPAD4 RFMS pIC ₅₀
I-39	NA	NA	B	G	B	G
I-40	NA	NA	C	G	D	F
I-41	NA	NA	C	G	D	F
I-42	NA	NA	D	F	D	F
I-43	B	G	A	H	A	H
I-44	NA	NA	D	F	D	E
I-45	NA	NA	B	G	D	F
I-46	A	H	A	H	C	G
I-47	NA	NA	D	F	D	E
I-48	NA	NA	B	G	A	H
I-49	NA	NA	D	F	D	F
I-50	NA	NA	B	G	B	G
I-51	D	E	D	E	D	E
I-52	D	E/F	D	E	D	E
I-53	NA	NA	D	F	D	F
I-54	NA	NA	D	F	D	F
I-55	NA	NA	C	G	B	G
I-56	NA	NA	D	F	D	F
I-57	NA	NA	D	F	D	F
I-58	NA	NA	D	E	D	E
I-59	NA	NA	D	F	NA	NA
I-60	D	E/F	D	F	D	F
I-61	D	F	D	F	D	F
I-62	A	H	B	G	B	G
I-63	B	G	D	F	D	F
I-64	A	H	B	G	NA	NA
I-65	A	H	A	H	NA	NA
I-66	NA	NA	B	G	B	G
I-67	NA	NA	B	G	C	G
I-68	NA	NA	B	G	B	G
I-69	A	H	A	H	B	G
I-70	A	H	A	H	B	G
I-71	A	H	B	G	B	G
I-72	NA	NA	B	G	C	G
I-73	A	H	B	G	B	G
I-74	B	G	B	G	C	G
I-75	B	G	B	G	D	F
I-76	B	G	C	G	D	F
I-77	C	G	D	F	D	F
I-78	A	H	B	G	B	G
I-79	B	G	B	G	D	F

[0781]

화합물#	hPAD4 AR IC ₅₀ μM	hPAD4 AR pIC ₅₀ μM	hPAD4 RFMS IC ₅₀ μM	hPAD4 RFMS pIC ₅₀	mPAD4 RFMS IC ₅₀ μM	mPAD4 RFMS pIC ₅₀
I-80	B	G	C	G	D	F
I-81	A	H	NA	NA	NA	NA
I-82	A	H	NA	NA	NA	NA
I-83	B	G	NA	NA	NA	NA
I-84	A	H	NA	NA	NA	NA
I-85	A	H	NA	NA	NA	NA
I-86	A	H	NA	NA	NA	NA
I-87	A	H	NA	NA	NA	NA
I-88	D	F	NA	NA	NA	NA
I-89	A	H	NA	NA	NA	NA
I-90	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-91	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-92	A	H	NA	NA	NA	NA
I-93	C	G	NA	NA	NA	NA
I-94	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-95	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-96	B	G	NA	NA	NA	NA
I-97	B	G	NA	NA	NA	NA
I-98	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-99	B	G	NA	NA	NA	NA
I-101	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-102	A	H	NA	NA	NA	NA
I-103	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-104	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-105	A	H	NA	NA	NA	NA
I-106	B	G	NA	NA	NA	NA
I-107	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-108	A	H	NA	NA	NA	NA
I-109	B	G	NA	NA	NA	NA
I-111	A	H	NA	NA	NA	NA
I-112	A	H	NA	NA	NA	NA
I-113	B	G	NA	NA	NA	NA
I-114	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-115	A	H	NA	NA	NA	NA
I-117	A	H	NA	NA	NA	NA
I-118	B	G	NA	NA	NA	NA

[0782]