



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0090623
(43) 공개일자 2014년07월17일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/10 (2006.01)
C07D 217/26 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7012532</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년10월12일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년05월09일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2012/059969</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/056060
국제공개일자 2013년04월18일</p> <p>(30) 우선권주장
61/547,292 2011년10월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니
미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드
프로빈스 라인 로드</p> <p>(72) 발명자
오르왓, 마이클 제이.
미국 08534 뉴저지주 페닝톤 페닝톤-록키 힐 로드
311 브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니 내
핀토, 도널드 제이.피.
미국 08534 뉴저지주 페닝톤 페닝톤-록키 힐 로드
311 브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김영, 양영준</p> |
|---|--|

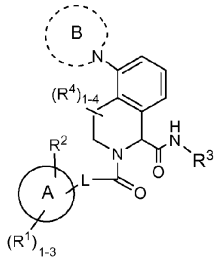
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **인자 XIA 억제제로서의 치환된 테트라히드로이소퀴놀린 화합물**

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 제약상 허용되는 염을 제공한다. 이들 화합물은 의약으로서 사용될 수 있는 인자 XIa 및/또는 혈장 칼리크레인의 억제제이다.

<화학식 I>



상기 식에서, 모든 변수는 본원에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

스미쓰 2세, 레온 엠.

미국 08534 뉴저지주 페닝톤 페닝톤-록키 힐 로드
311 브리스틀-마이어스 스퀘어 컴퍼니 내

스리바스타바, 쉐팔리

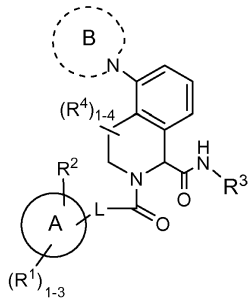
인도 560099 카르나타카 방갈로어 봄마산드라 파이
브 페이즈 지가니 링크 로드 플롯 넘버즈 2앤드3
바이오콘 파크 신젠 인터내셔널 리미티드 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

고리 A는 C₃₋₆ 카르보사이클이고;

고리 B는 탄소 원자 및 N, NR⁶, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0-3개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고; 임의로, 고리 B는 탄소 원자 및 NR⁶, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클과 융합된 고리 또는 스피로 고리를 형성하고; 융합된 고리 또는 스피로 고리를 비롯한 고리 B는 1-3개의 R⁵로 치환되고;

L은 -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, -C≡C-, -CHR¹⁰NH-, -NHCHR¹⁰-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂-, 및 -CH₂NH-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R¹은 H, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, OH, SH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO(C₁₋₄ 알킬), CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -NHCO(C₁₋₄ 알킬), -NHCO₂(C₁₋₄ 알킬), -NHSO₂(C₁₋₄ 알킬), 및 -SO₂NH₂, 및 -C(=NH)NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²는 H, 할로, CN, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, CO(C₁₋₄ 알킬), CONH₂, CO₂H, CH₂NH₂, 및 탄소 원자 및 N, NR^c, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 7-원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 0-2개의 R^{2a}로 치환되고;

각 경우에, R^{2a}는 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, -CH₂OH, C₁₋₄ 알콕시, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 알킬), CO(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂OC₁₋₄알킬, -CH₂NH₂-, CONH(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -SO₂(C₁₋₄ 알킬), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ 알킬), 및 -SO₂N(C₁₋₄ 알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³은 1-3개의 R^{3a}로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-3개의 R^{3a}로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 카르보사이클, 또는 탄소 원자 및 N, NR⁷, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 -(CH₂)_n-5-10원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로사이클은 0-3개의 R^{3a}로 치환되고;

각 경우에, R^{3a}는 =O, 할로, C₁₋₄ 알킬, OH, C₁₋₄ 알콕시, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 알킬), CONH₂, CONH(C₁₋₆ 알킬), CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONHCO₂C₁₋₄ 알킬, -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-NHCO(C₁₋₄ 알킬),

-CONH-C₁₋₄ 알킬렌-CONH₂, -NHCOC₁₋₄ 알킬, -NHCO₂(C₁₋₄ 알킬), -C₁₋₄ 알킬렌-NHCO₂C₁₋₄ 알킬, R^f, CONHR^f, 및 -CO₂R^f로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R⁴는 H, 할로 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R⁵는 H, =O, 할로, C₁₋₄ 알킬, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ 알킬)₂, NO₂, C₁₋₄ 알콕시, -OCO(C₁₋₄ 알킬), -O-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -O-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CON(C₁₋₄ 알킬)-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂(C₁₋₄ 알킬), -NR⁹COC₁₋₄ 알킬, -NR⁹CO₂C₁₋₄ 알킬, -NR⁹CONH(C₁₋₄ 알킬), -NR⁹CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂C₁₋₄ 알킬, -NR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, R⁸, -OR⁸, -O-C₁₋₄ 알킬렌-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸, 및 -NR⁹CON R⁹R⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁶은 H, C₁₋₄ 알킬, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CO(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -CO-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -(CH₂)₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONR⁹(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, 및 -CONR⁹R⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R⁷은 H, C₁₋₄ 알킬, COC₁₋₄ 알킬, CO₂(C₁₋₄ 알킬), CO₂Bn, -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂C₁₋₄ 알킬, 페닐, 벤질, 및 -CO₂-C₁₋₄ 알킬렌-아틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R⁸은 0-3개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^d, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 -(CH₂)_n-5-10원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 카르보사이클 및 헤테로사이클은 =O로 임의로 치환되고;

각 경우에, R⁹는 H 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R¹⁰은 H, 할로, OH, 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에 독립적으로, R^c는 H, C₁₋₄ 알킬, COC₁₋₄ 알킬, CO₂C₁₋₄ 알킬, 및 CO₂Bn으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에 독립적으로, R^d는 H, C₁₋₄ 알킬, CO(C₁₋₄ 알킬), COCF₃, CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂C₁₋₄ 알킬, CO₂Bn, R^f, 및 CONHR^f로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에 독립적으로, R^e는 =O, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, OCF₃, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄ 알킬)₂, CO(C₁₋₄ 알킬), CO(C₁₋₄ 할로알킬), CO₂(C₁₋₄ 알킬), CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -CONHPh, -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂(C₁₋₄ 알킬), -NHCO₂(C₁₋₄ 알킬), R^f, COR^f, CO₂R^f 및 CONHR^f로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에 독립적으로, R^f는 -(CH₂)_n-C₃₋₆ 시클로알킬, -(CH₂)_n-페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^c, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 -(CH₂)_n-5- 내지 6-원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^g로 치환되고;

각 경우에 독립적으로, R⁸는 =O, 할로, C₁₋₄ 알킬, OH, C₁₋₄ 알콕시, 및 NHC(C₁₋₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, n은 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

각 경우에, p는 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

고리 A가 C₃₋₆ 카르보사이클이고;

고리 B가 탄소 원자 및 N, NR⁶, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0-3개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고; 임의로, 고리 B가 탄소 원자 및 NR⁶, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클과 융합된 고리 또는 스피로 고리를 형성하고; 융합된 고리 또는 스피로 고리를 비롯한 고리 B가 1-3개의 R⁵로 치환되고;

L이 결합, -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, 및 -C≡C-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R¹이 H, 할로, C₁₋₂ 알킬, -O(C₁₋₄ 알킬), CN, -CH₂NH₂, 및 -C(=NH)NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²가 H, 할로, CN, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆할로알콕시, CO(C₁₋₄ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NH, N(C₁₋₄ 알킬), O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 7-원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클이 1-2개의 R^{2a}로 치환되고;

각 경우에, R^{2a}가 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂OC₁₋₄알킬, 및 -CH₂NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³이 1-3개의 R^{3a}로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 1-3개의 R^{3a}로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR⁷, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로사이클이 1-3개의 R^{3a}로 치환되고;

각 경우에, R^{3a}가 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, -OH, C₁₋₄ 알콕시, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CO₂-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CO₂-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONHCO₂C₁₋₄ 알킬, -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-NHCO(C₁₋₄ 알킬), -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-CONH₂, -NHCOC₁₋₄ 알킬, -NHCO₂(C₁₋₄ 알킬), R^f, -CONHR^f, 및 -CO₂R^f로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R⁴가 H, 할로, 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R⁵가 H, =O, 할로, C₁₋₄ 알킬, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ 알킬)₂, NO₂, C₁₋₄ 알콕시, -OCO(C₁₋₄ 알킬), -O-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -O-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CON(C₁₋₄ 알킬)-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂(C₁₋₄ 알킬), -NR⁹COC₁₋₄ 알킬, -NR⁹CO₂C₁₋₄ 알킬, -NR⁹CONH(C₁₋₄ 알

킬), $-NR^9CONR^9-C_{1-4}$ 알킬렌- CO_2C_{1-4} 알킬, $-NR^9-C_{1-4}$ 알킬렌- $N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, R^8 , $-OR^8$, $-O-C_{1-4}$ 알킬렌- R^8 , $-COR^8$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^8$, $-NR^9COR^8$, $-NR^9CO_2R^8$, 및 $-NR^9CONR^9R^8$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6 이 H, C_{1-4} 알킬, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CO-C_{1-4}$ 알킬렌- $N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONR^9(C_{1-4}$ 알킬), $-CONR^9-C_{1-4}$ 알킬렌- $O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONR^9-C_{1-4}$ 알킬렌- $N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONR^9-C_{1-4}$ 알킬렌- $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, R^8 , $-COR^8$, $-CO_2R^8$, 및 $-CONR^9R^8$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R^7 이 H, C_{1-4} 알킬, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), 및 $-CO_2-C_{1-4}$ 알킬렌-아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R^8 이 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-5-10$ 원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 카르보사이클 및 헤테로사이클이 =O로 임의로 치환되고;

각 경우에, R^9 가 H 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R^{10} 이 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R^f 가 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ -페닐, 및 $-(CH_2)_n-5-$ 내지 6-원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 고리 모이어티가 0-2개의 R^g 로 치환되고;

각 경우에 독립적으로, R^g 가 =O, 할로, C_{1-4} 알킬, OH, C_{1-4} 알콕시, 및 $NHCO(C_{1-4}$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, n이 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

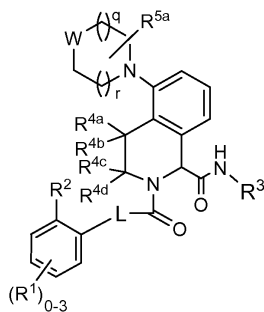
각 경우에, p가 0, 1, 및 2로부터 선택된 것인

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

청구항 3

제2항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염.

<화학식 II>



상기 식에서,

W는 $CR^{5b}R^{5c}$, O, $S(O)_p$, 및 NR^6 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , 및 R^{4d} 는 H, F, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{5a} 는 H 및 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{5b} 및 R^{5c} 는 H, 할로, C_{1-4} 알킬, OH, CN, NH_2 , $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, C_{1-4} 알콕시, $-OCO-C_{1-4}$ 알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬렌- $N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-O-C_{1-4}$ 알킬렌- $O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONR^9(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, R^8 , $-OR^8$, $-COR^8$, 및 $-CO_2R^8$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

입의로, R^{5b} 및 R^{5c} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 탄소 원자 및 N, NR^6 , O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군 으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 4-7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서 상기 헤테로사이 클은 비치환되거나 또는 =O로 치환되고;

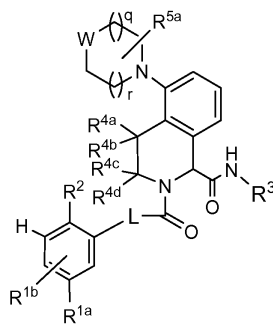
각 경우에, q는 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

각 경우에, r은 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

청구항 4

제3항에 있어서, 하기 화학식 III를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염.

<화학식 III>



상기 식에서,

R^{1a} 는 H, 할로, C_{1-2} 알킬, 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{1b} 는 H 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

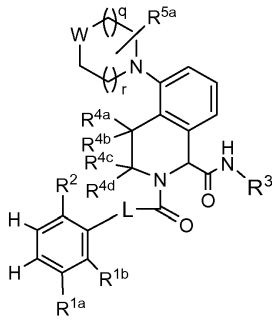
R^2 는 H, F, CN, OH, C_{1-4} 알콕시, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-OCHF_2$, $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-COOH$, R^{2a} 로 치환된 트 리아졸, 및 R^{2a} 로 치환된 테트라졸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3 은 1-2개의 R^{3a} 로 치환된 페닐, 1-2개의 R^{3a} 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 1-2개의 R^{3a} 로 치환된 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로사이클은 피페리디닐, 피리딜, 인돌릴, 및 인다졸릴로 이루 어진 군으로부터 선택된다.

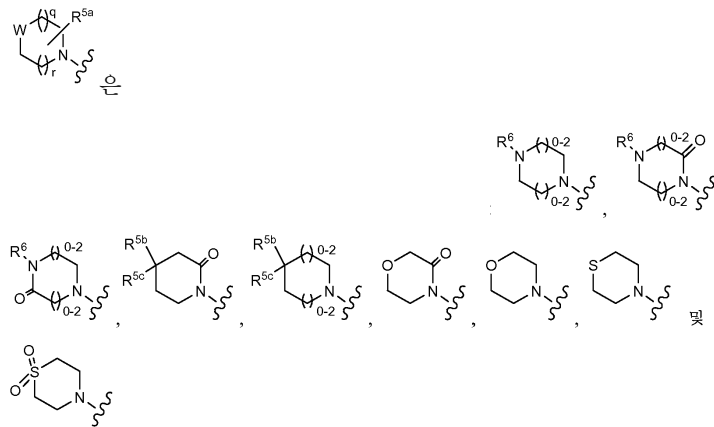
청구항 5

제4항에 있어서, 하기 화학식 IV를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염.

<화학식 IV>

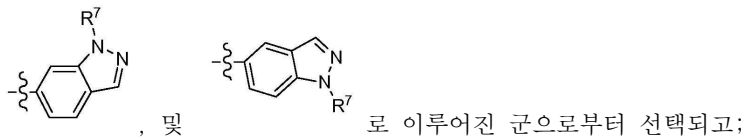


상기 식에서,



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³은 1-2개의 R^{3a}로 치환된 페닐, 1-2개의 R^{3a}로 치환된 피리딜, 1-2개의 R^{3a}로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬,

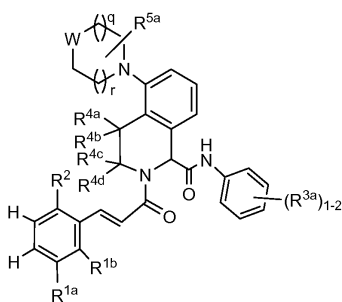


R⁷은 H 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 6

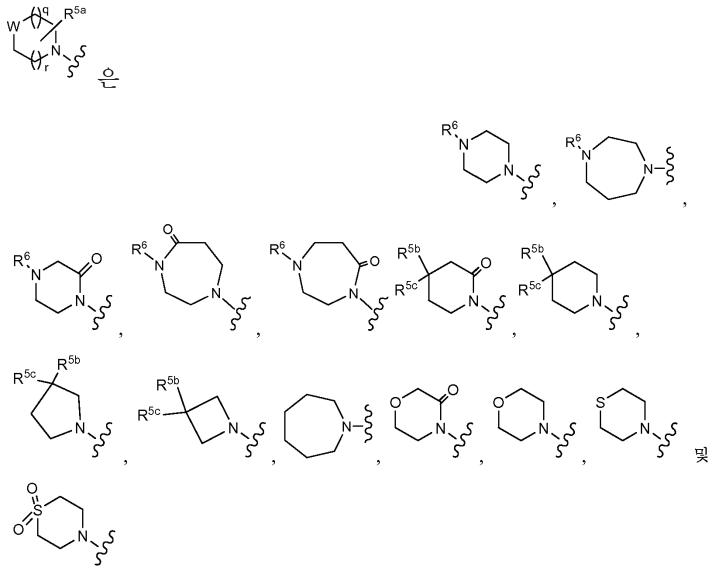
제5항에 있어서, 하기 화학식 V를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염.

<화학식 V>



상기 식에서,

R³은 1-2개의 R^{3a}로 치환된 페닐 및 1-2개의 R^{3a}로 치환된 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고;



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 경우에, R^{3a} 는 H, 할로, C_{1-4} 알킬, OH, C_{1-4} 알콕시, CN, NH_2 , $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(CH_2)_{1-2}(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(CH_2)_{1-2}CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^8 , $-CONHR^8$, 및 $-CO_2R^8$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{5b} 및 R^{5c} 는 H, C_{1-4} 알킬, OH, CN, NH_2 , $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, C_{1-4} 알콕시, $-OCO-C_{1-4}$ 알킬, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CONR^9(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, R^8 , $-OR^8$, $-COR^8$, 및 $-CO_2R^8$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

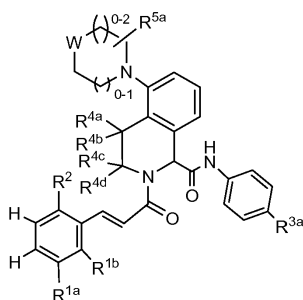
임의로, R^{5b} 및 R^{5c} 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 탄소 원자 및 N, NR^6 , O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 =O로 치환되고;

R^6 은 H, C_{1-4} 알킬, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-CO-C_{1-4}$ 알킬렌- $N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-(CH_2)_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- $O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- $N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, R^8 , $-COR^8$, 및 $-CO_2R^8$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 7

제6항에 있어서, 하기 화학식 VI을 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염.

<화학식 VI>



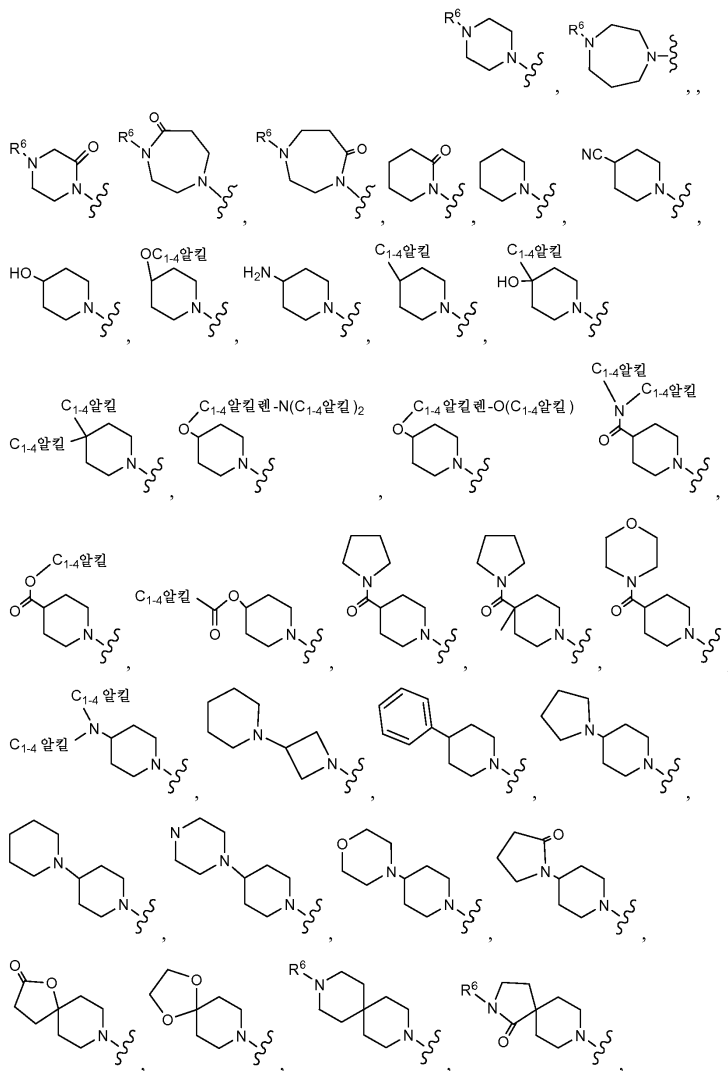
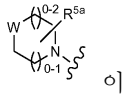
상기 식에서,

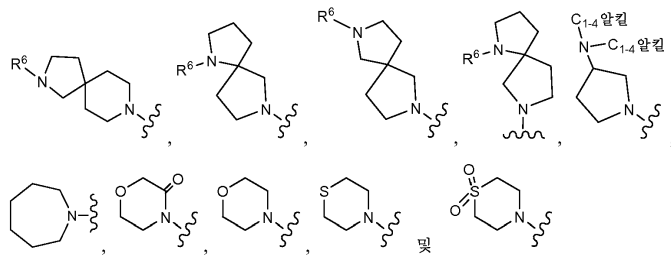
R^{1b} 는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{3a} 는 H, 할로, CN, CO_2H , $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(CH_2)_{1-2}CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-CO_2(CH_2)_{1-2}Ph$, 및 $-CO_2(CH_2)_{1-2}$ 트리아졸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 8

제7항에 있어서,





로 이루어진 군으로부터 선택되고;

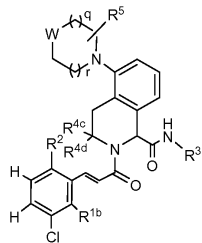
R^{3a} 가 H, F, Cl, CN, CO_2H , $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $-CO_2(i-Pr)$, $-CO_2(t-Bu)$, $-CO_2(n-Bu)$, $-CO_2(i-Bu)$, $-CO_2(CH_2)_2OMe$, $-CO_2CH_2CON(Me)_2$, $-NHC(O)Me$, $-CO_2CH_2$ (페닐), $-CO_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), 및 $-CO_2(CH_2)_2$ -트리아졸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^6 이 H, C_{1-4} 알킬, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-COCH_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- $O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- $N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2Ph$, 및 $-CO_2-C_{1-4}$ 알킬렌-Ph로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 9

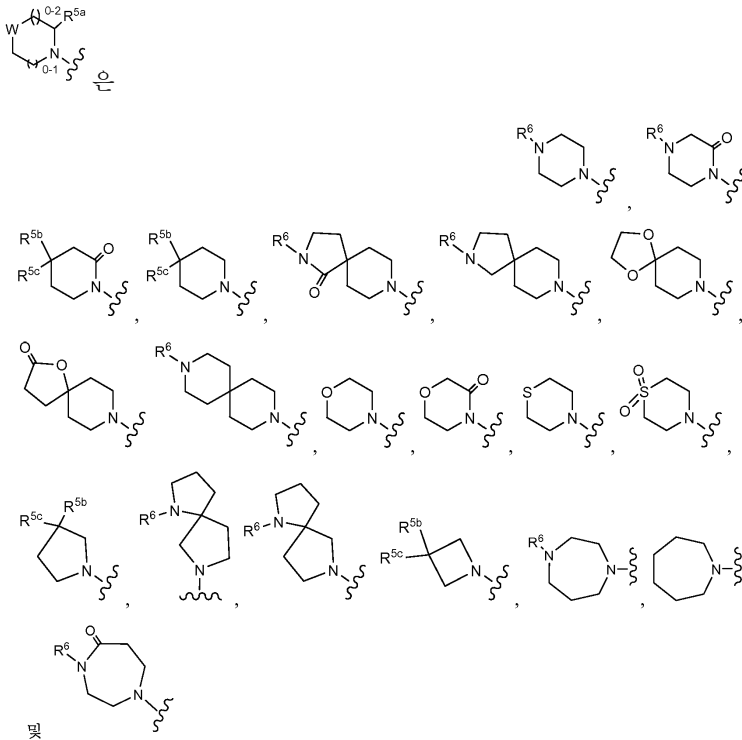
제3항에 있어서, 하기 화학식 VII을 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염.

<화학식 VII>



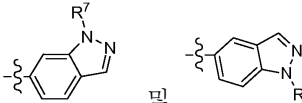
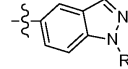
상기 식에서,

R^{1b} 는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

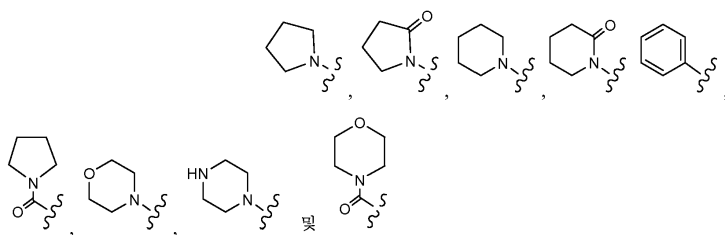
R²는 H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, 및 테트라졸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³은 1-2개의 R^{3a}로 치환된 페닐, 시클로헥실, , 및 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{3a}는 H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(i-Pr), -CO₂(t-Bu), -CO₂(n-Bu), -CO₂(i-Bu), -CO₂(CH₂)₂OMe, -CO₂CH₂CON(Me)₂, -NHCO₂Me, -CO₂(CH₂)₂-트리아졸, 및 -CO₂(시클로헥틸)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{4c} 및 R^{4d}는 H 및 Me로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{5b} 및 R^{5c}는 H, F, Me, Et, i-프로필, CN, OH, -OMe, -CO₂Me, -CO₂Et, -CON(Me)₂, NH₂, -N(Me)₂, -O(CH₂)N(Me)₂, -O(CH₂)OMe,



로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁶은 H, Me, -CO₂Me, -CO₂(t-부틸), -COMe, -CONHMe, -CONH(CH₂)₂CO₂Et, CONH(CH₂)₂N(Me)₂, -CO₂CH₂Ph, -(CH₂)₂N(Me)₂, 및 -CH₂Ph로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁷은 H 및 Me로 이루어진 군으로부터 선택되고;

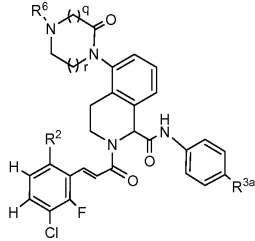
각 경우에, q는 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

각 경우에, r은 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

청구항 10

제9항에 있어서, 하기 화학식 VIII을 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염.

<화학식 VIII>



상기 식에서,

R²는 H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, 및 테트라졸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{3a}는 H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(i-Pr), -CO₂(t-Bu), -CO₂(n-Bu), -CO₂(i-Bu), 및 -NHCO₂Me로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁶은 H, Me, -CO₂Me, -CO₂(t-부틸), -COMe, 및 -CONHMe로 이루어진 군으로부터 선택되고;

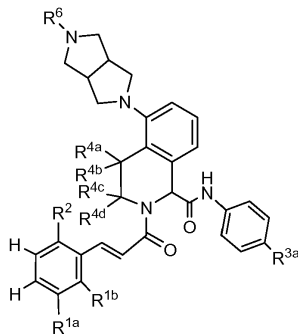
q는 1 또는 2이고;

r은 1 또는 2이다.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기 화학식 IX를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염.

<화학식 IX>



상기 식에서,

R^{1a}는 H, Cl, C₁₋₂ 알킬, 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{1b}는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁶은 H, C₁₋₄ 알킬, -CO(C₁₋₄ 알킬), CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CO(CH₂)₀₋₂NH(C₁₋₄ 알킬), 및 -CO(CH₂)₀₋₂N(C₁₋₄ 알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{3a}는 H, F, Cl, CN, CO₂H, -CO₂Et, 및 -CO₂(t-Bu)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 12

제1항에 있어서,

고리 B가, 각각 탄소 원자 및 N, NH, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0-2개의 추가의 헤테로원자를 함유하고 각각 1-3개의 R⁵로 치환된 헤테로아릴 또는 가교된 헤테로사이클이고;

R²가 H, F, CN, -CO(C₁₋₄ 알킬), OH, -O(C₁₋₄ 알킬), -OCHF₂, -CHF₂, -CF₃, 트리아졸, 및 테트라졸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 트리아졸 및 테트라졸이 0-2개의 R^{2a}로 치환되고;

각 경우에, R⁵가 H, =O, 할로, C₁₋₄ 알킬, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ 알킬)₂, C₁₋₄ 알콕시, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, R⁸, 및 -COR⁸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 13

제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 14

치료 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 형태를 혈전색전성 또는 염증성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 혈전색전성 또는 염증성 장애를 치료하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 혈전색전성 장애가 동맥 심혈관 혈전색전성 장애, 정맥 심혈관 혈전색전성 장애, 및 심방실에서의 혈전색전성 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 혈전색전성 장애를 치료하는 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 혈전색전성 장애가 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 최초 심근경색, 재발성 심근경색, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 (a) 인공 판막 또는 다른 이식물, (b) 유치 카테터, (c) 스텐트, (d) 심폐 우회로, (e) 혈액투석, 또는 (f) 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 다른 절차로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택된 것인, 혈전색전성 장애를 치료하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 인자 XIa 또는 혈장 칼리크레인의 억제제인 신규의 치환된 테트라히드로이소퀴놀린 (THQ) 화합물 및 그의 유사체, 그를 함유하는 조성물, 및 예를 들어 혈전색전성 장애의 치료 또는 예방을 위한 그의 사용 방법을 제공한다.

배경기술

[0002] 혈전색전성 질환은 항응고제, 예컨대 와파린 (쿠마딘(COUMADIN)®), 헤파린, 저분자량 헤파린 (LMWH) 및 합성 펜타사카라이드, 및 항혈소판제, 예컨대 아스피린 및 클로피도그렐 (플라빅스(PLAVIX)®)의 유용성에도 불구하고 선진국에서 주요 사망 원인으로 남아 있다. 경구 항응고제 와파린은 응고 인자 VII, IX, X 및 프로트롬빈의 번역후 성숙을 억제하며, 정맥 및 동맥 혈전증 둘 다에 효과적인 것으로 입증되어 있다. 그러나, 그의 용법은 그의 좁은 치료 지수, 치료 효과의 느린 개시, 다수의 식이 및 약물 상호작용, 및 모니터링 및 용량 조정에 대한 필요성으로 인해 제한된다. 따라서, 광범위한 혈전색전성 장애의 예방 및 치료를 위한 안전하고 효과적인

경구 항응고제를 발견하고 개발하는 것의 중요성이 증가하게 되었다.

[0003] 한 가지 접근법은 응고 인자 XIa (FXIa)의 억제를 표적화함으로써 트롬빈 생성을 억제하는 것이다. 인자 XIa는, 인자 VII (FVII)에 대한 조직 인자 (TF)의 결합으로 인자 VIIa (FVIIa)를 생성함으로써 생체내에서 개시 되는 혈액 응고의 조절에 관여하는 혈장 세린 프로테아제이다. 생성된 TF:FVIIa 복합체는 인자 IX (FIX) 및 인자 X (FX)를 활성화시키고, 이는 인자 Xa (FXa)의 생성을 유발한다. 생성된 FXa가 프로트롬빈의 소량의 트롬빈으로의 변환에 촉매작용을 한 후 이 경로는 조직 인자 경로 억제제 (TFPI)에 의해 폐쇄된다. 이어서, 응고의 과정은 촉매량의 트롬빈에 의한 인자 V, VIII 및 XI의 피드백 활성화를 통해 추가로 전파된다 (문헌 [Gailani, D. et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27:2507-2513 (2007)]). 결과적인 트롬빈 파열은 피브리노겐을 피브린으로 전환시키고, 이는 중합되어 혈전의 구조적 프레임워크를 형성하고, 응고의 핵심 세포 성분인 혈소판을 활성화시킨다 (문헌 [Hoffman, M., Blood Reviews, 17:S1-S5 (2003)]). 따라서, 인자 XIa는 상기 증폭 루프를 전파하는데 핵심 역할을 하며, 이에 따라 항혈전 요법에 대한 매력적인 표적이 된다.

발명의 내용

[0004] 발명의 개요

[0005] 본 발명은 세린 프로테아제 효소, 특히 인자 XIa 및/또는 혈장 칼리크레인의 선택적 억제제로서 유용한 신규의 치환된 테트라히드로이소퀴놀린 화합물, 및 그의 유사체, 예컨대 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

[0006] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조를 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0007] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0008] 본 발명의 화합물은 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0009] 본 발명의 화합물은 요법에 사용될 수 있다.

[0010] 본 발명의 화합물은 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[0011] 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합하여, 또는 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 2종의 다른 작용제(들)와 조합하여 사용될 수 있다.

[0012] 본 발명의 이들 및 다른 특징은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 설명될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0013] 본 발명은 하기 설명된 첨부 도면을 참조하여 예시된다.

도 1은 결정질 (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산의 형태 HCl:SA-1의 실측 및 계산 (실온) 분말 X선 회절 패턴 (CuK α λ =1.5418 Å)을 나타낸다.

도 2는 결정질 (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산의 형태 H.5-1의 실측 및 계산 (실온) 분말 X선 회절 패턴 (CuK α λ =1.5418 Å)을 나타낸다.

도 3은 결정질 (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산의 형태 P13의 실측 분말 X선 회절 패턴 (CuK α λ =1.5418 Å)을 나타낸다.

도 4는 결정질 (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산의 형태 HCl:SA-1의 시차 주사 열량측정법 온도기록도이다.

도 5는 결정질 (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산의 형태 P13의 시차 주사 열량측정법 온도기록도이다.

도 6은 결정질 (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사미도)벤조산의 형태 H.5-1의 시차 주사 열량측정법 온도기록도이다.

도 7은 결정질 (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사미도)벤조산의 형태 HCl:SA-1의 열중량 분석 온도 기록도이다.

도 8은 결정질 (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사미도)벤조산의 형태 P13의 열중량 분석 온도기록도이다.

도 9는 결정질 (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사미도)벤조산의 형태 H.5-1의 열중량 분석 온도 기록도이다..

도 10은 결정질 (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사미도)벤조산의 형태 P13의 C-13 CPMASA 스펙트럼 다이어그램이다. 회전 측과대는 "ssb"로 표지한다.

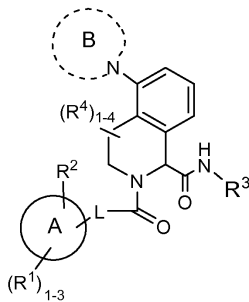
도 11은 결정질 (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사미도)벤조산의 형태 P13의 F-19 CPMAS 스펙트럼 (양성자 탈커플링 사용) 다이어그램이다. 회전 측과대를 표지하고, 회전 속도를 변경함으로써 확인하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] I. 본 발명의 화합물

[0015] 제1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

[0016] <화학식 I>



[0017] 상기 식에서,
[0018] 고리 A는 C₃₋₆ 카르보사이클이고;

[0019] 고리 B는 탄소 원자 및 N, NR⁶, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0-3개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고; 임의로, 고리 B는 탄소 원자 및 NR⁶, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클과 융합된 고리 또는 스피로 고리를 형성하고; 융합된 고리 또는 스피로 고리를 비롯한 고리 B는 1-3개의 R⁵로 치환되고;

[0021] L은 -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, -C≡C-, -CHR¹⁰NH-, -NHCHR¹⁰-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂-, 및 -CH₂NH-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0022] 각 경우에, R¹은 H, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, OH, SH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, COC₁₋₄

알킬, CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -NHCO(C₁₋₄ 알킬), -NHCO₂(C₁₋₄ 알킬), -NHSO₂(C₁₋₄ 알킬), 및 -SO₂NH₂, 및 -C(=NH)NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0023] R²는 H, 할로, CN, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆할로알콕시, CO(C₁₋₄ 알킬), CONH₂, CO₂H, CH₂NH₂, 및 탄소 원자 및 N, NR^c, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 7-원 헤테로 사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 0-2개의 R^{2a}로 치환되고;

[0024] 각 경우에, R^{2a}는 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, -CH₂OH, C₁₋₄ 알콕시, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 알킬), CO(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂OC₁₋₄알킬, -CH₂NH₂, CONH(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -SO₂(C₁₋₄ 알킬), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ 알킬), 및 -SO₂N(C₁₋₄ 알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0025] R³은 1-3개의 R^{3a}로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-3개의 R^{3a}로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 카르보사이클, 또는 탄소 원자 및 N, NR⁷, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 -(CH₂)_n-5-10원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로사이클은 0-3개의 R^{3a}로 치환되고;

[0026] 각 경우에, R^{3a}는 =O, 할로, C₁₋₄ 알킬, OH, C₁₋₄ 알콕시, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 알킬), CONH₂, CONH(C₁₋₆ 알킬), CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONHCO₂C₁₋₄ 알킬, -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-NHCO(C₁₋₄ 알킬), -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-CONH₂, -NHCOC₁₋₄ 알킬, -NHCO₂(C₁₋₄ 알킬), -C₁₋₄ 알킬렌-NHCO₂C₁₋₄ 알킬, R^f, CONHR^f, 및 -CO₂R^f로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0027] 각 경우에, R⁴는 H, 할로 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0028] 각 경우에, R⁵는 H, =O, 할로, C₁₋₄ 알킬, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ 알킬)₂, NO₂, C₁₋₄ 알콕시, -OCO(C₁₋₄ 알킬), -O-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -O-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CON(C₁₋₄ 알킬)-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂(C₁₋₄ 알킬), -NR⁹COC₁₋₄ 알킬, -NR⁹CO₂C₁₋₄ 알킬, -NR⁹CONH(C₁₋₄ 알킬), -NR⁹CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂C₁₋₄ 알킬, -NR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, R⁸, -OR⁸, -O-C₁₋₄ 알킬렌-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸, 및 -NR⁹CONR⁹R⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0029] R⁶은 H, C₁₋₄ 알킬, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CO(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -CO-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -(CH₂)₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONR⁹(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, 및 -CONR⁹R⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0030] 각 경우에, R⁷은 H, C₁₋₄ 알킬, COC₁₋₄ 알킬, CO₂(C₁₋₄ 알킬), CO₂Bn, -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂C₁₋₄ 알킬, 페닐, 벤질, 및 -CO₂-C₁₋₄ 알킬렌-아틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0031] 각 경우에, R⁸은 0-3개의 R^e로 치환된 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^d, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 -(CH₂)_n-5-10원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 카르보사이클 및 헤테로사이클은 =O로 임의로 치환되고;

[0032] 각 경우에, R⁹는 H 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0033] 각 경우에, R^{10} 은 H, 할로, OH, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0034] 각 경우에 독립적으로, R^c 는 H, C_{1-4} 알킬, $CO_{C_{1-4}}$ 알킬, CO_2C_{1-4} 알킬, 및 CO_2Bn 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0035] 각 경우에 독립적으로, R^d 는 H, C_{1-4} 알킬, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- CO_2C_{1-4} 알킬, CO_2Bn , R^f , 및 $CONHR^f$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0036] 각 경우에 독립적으로, R^e 는 =O, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CO(C_{1-4}$ 할로알킬), $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CONHPh$, $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- $O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- $N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-4}$ 알킬), R^f , COR^f , CO_2R^f 및 $CONHR^f$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0037] 각 경우에 독립적으로, R^f 는 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_n$ -페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^c , O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 $-(CH_2)_n-5-$ 내지 6-원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 고리 모이어티는 0-2개의 R^g 로 치환되고;
- [0038] 각 경우에 독립적으로, R^g 는 =O, 할로, C_{1-4} 알킬, OH, C_{1-4} 알콕시, 및 $NHCO(C_{1-4}$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0039] 각 경우에, n은 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;
- [0040] 각 경우에, p는 0, 1, 및 2로부터 선택된다.
- [0041] 제2 측면에서, 본 발명은
- [0042] 고리 A가 C_{3-6} 카르보사이클이고;
- [0043] 고리 B가 탄소 원자 및 N, NR^6 , O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0-3개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고; 임의로, 고리 B가 탄소 원자 및 NR^6 , O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클과 융합된 고리 또는 스피로 고리를 형성하고; 융합된 고리 또는 스피로 고리를 비롯한 고리 B가 1-3개의 R^5 로 치환되고;
- [0044] L이 결합, $-CHR^{10}CHR^{10}-$, $-CR^{10}=CR^{10}-$, 및 $-C\equiv C-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0045] 각 경우에, R^1 이 H, 할로, C_{1-2} 알킬, $-O(C_{1-4}$ 알킬), CN, $-CH_2NH_2$, 및 $-C(=NH)NH_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0046] R^2 가 H, 할로, CN, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, $CO(C_{1-4}$ 알킬), $CONH_2$, CO_2H , 및 탄소 원자 및 N, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), O 및 $S(O)_p$ 로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 7-원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클이 1-2개의 R^{2a} 로 치환되고;
- [0047] 각 경우에, R^{2a} 가 H, 할로, C_{1-4} 알킬, CO_2H , $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OC_{1-4}$ 알킬, 및 $-CH_2NH_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0048] R^3 이 1-3개의 R^{3a} 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1-3개의 R^3 로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NR^7 , O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터

터 선택되고; 여기서 상기 헤테로사이클이 1-3개의 R^{3a}로 치환되고;

[0049] 각 경우에, R^{3a}가 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, -OH, C₁₋₄ 알콕시, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CO₂-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CO₂-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONHCO₂C₁₋₄ 알킬, -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-NHCO(C₁₋₄ 알킬), -CONH-C₁₋₄ 알킬렌-CONH₂, -NHCOC₁₋₄ 알킬, -NHCO₂(C₁₋₄ 알킬), R⁸, -CONHR⁸, 및 -CO₂R⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0050] 각 경우에, R⁴가 H, 할로, 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0051] 각 경우에, R⁵가 H, =O, 할로, C₁₋₄ 알킬, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ 알킬)₂, NO₂, C₁₋₄ 알콕시, -OCO(C₁₋₄ 알킬), -O-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -O-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CON(C₁₋₄ 알킬)-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂(C₁₋₄ 알킬), -NR⁹CO₂C₁₋₄ 알킬, -NR⁹CO₂C₁₋₄ 알킬, -NR⁹CONH(C₁₋₄ 알킬), -NR⁹CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂C₁₋₄ 알킬, -NR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, R⁸, -OR⁸, -O-C₁₋₄ 알킬렌-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸, 및 -NR⁹CON R⁹R⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0052] R⁶이 H, C₁₋₄ 알킬, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CO(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -CO-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -(CH₂)₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONR⁹(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ 알킬렌-CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, 및 -CONR⁹R⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0053] 각 경우에, R⁷이 H, C₁₋₄ 알킬, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), 및 -CO₂-C₁₋₄ 알킬렌-아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0054] 각 경우에, R⁸이 -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 카르보사이클, 및 탄소 원자 및 N, NH, N(C₁₋₄ 알킬), O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 -(CH₂)_n-5-10원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 카르보사이클 및 헤테로사이클이 =O로 치환되고;

[0055] 각 경우에, R⁹가 H 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0056] 각 경우에, R¹⁰이 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

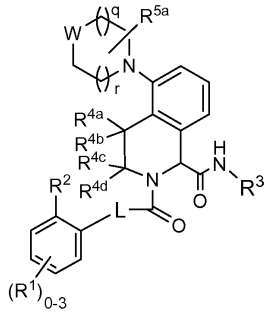
[0057] 각 경우에, n이 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0058] 각 경우에, p가 0, 1, 및 2로부터 선택된 것인,

[0059] 제1 측면의 범위 내의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0060] 제3 측면에서, 본 발명은 제2 측면의 범위 내의 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함한다.

[0061] <화학식 II>



[0062]

[0063] 상기 식에서,

[0064] W는 CR^{5b}R^{5c}, O, S(O)_p, 및 NR⁶으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0065] R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}는 H, F, 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0066] R^{5a}는 H 및 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0067] R^{5b} 및 R^{5c}는 H, 할로, C₁₋₄ 알킬, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ 알킬)₂, C₁₋₄ 알콕시, -OCO-C₁₋₄ 알킬, -O-C₁₋₄알킬렌-N(C₁₋₄ 알킬)₂, -O-C₁₋₄알킬렌-O(C₁₋₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, R⁸, -OR⁸, -COR⁸, 및 -CO₂R⁸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

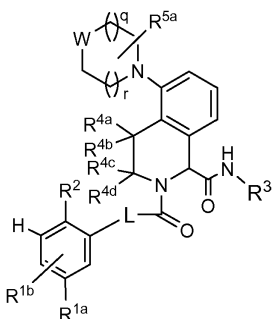
[0068] 임의로, R^{5b} 및 R^{5c}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 탄소 원자 및 N, NR⁶, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 4-7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 =O로 치환되고;

[0069] 각 경우에, q는 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0070] 각 경우에, r은 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0071] 제4 측면에서, 본 발명은 제3 측면의 범위 내의 하기 화학식 III의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함한다.

[0072] <화학식 III>



[0073]

[0074] 상기 식에서,

[0075] R^{1a}는 H, 할로, C₁₋₂ 알킬, 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0076] R^{1b}는 H 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

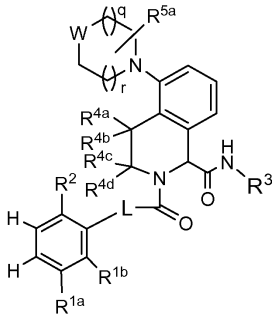
[0077] R²는 H, F, CN, OH, C₁₋₄ 알콕시, -CHF₂, -CF₃, -CH₂NH₂, -OCHF₂, -CO(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -COOH, R^{2a}로 치환된 트

리아졸, 및 R^{2a}로 치환된 테트라졸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0078] R³은 1-2개의 R^{3a}로 치환된 페닐, 1-2개의 R^{3a}로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, 1-2개의 R^{3a}로 치환된 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로사이클은 피페리딘, 피리딘, 인돌릴, 및 인다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

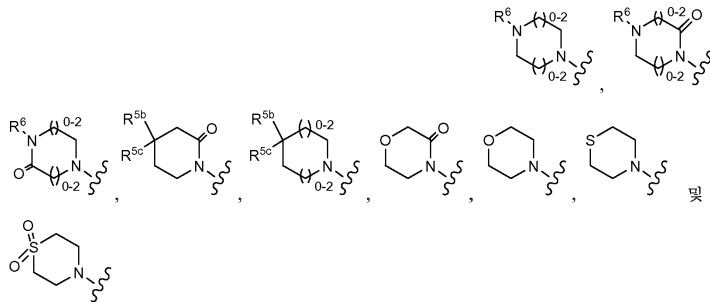
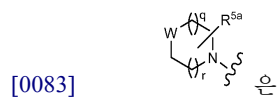
[0079] 제5 측면에서, 본 발명은 제4 측면의 범위 내의 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함한다.

[0080] <화학식 IV>



[0081]

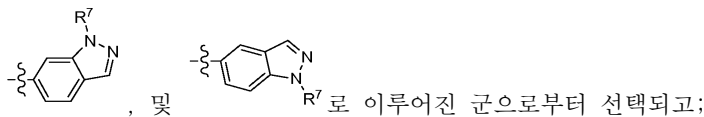
[0082] 상기 식에서,



[0084]

[0085] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0086] R³은 1-2개의 R^{3a}로 치환된 페닐, 1-2개의 R^{3a}로 치환된 피리딘, 1-2개의 R^{3a}로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬,

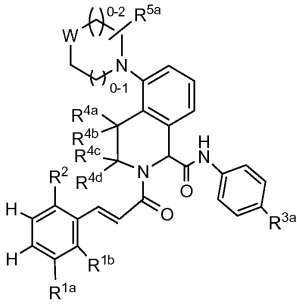


[0087] R⁷은 H 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0088] 제6 측면에서, 본 발명은 제5 측면의 범위 내의 하기 화학식 V의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함한다.

[0100] 제7 측면에서, 본 발명은 제6 측면의 범위 내의 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0101] <화학식 VI>



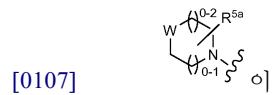
[0102]

[0103] 상기 식에서,

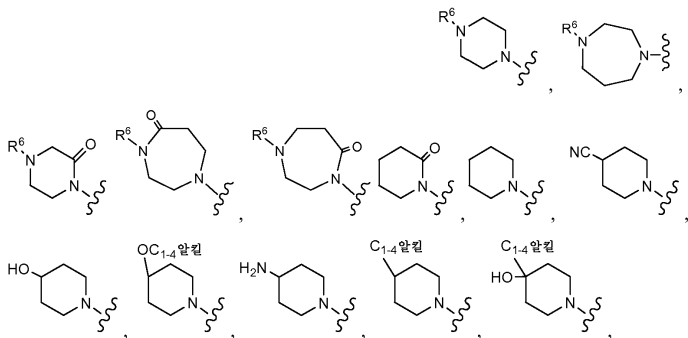
[0104] R^{1b}는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0105] R^{3a}는 H, 할로, CN, CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CO₂(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₄ 알킬), -CO₂(CH₂)₁₋₂CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -NHCO₂(C₁₋₄ 알킬), -CO₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -CO₂(CH₂)₁₋₂Ph, 및 -CO₂(CH₂)₁₋₂트리아졸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

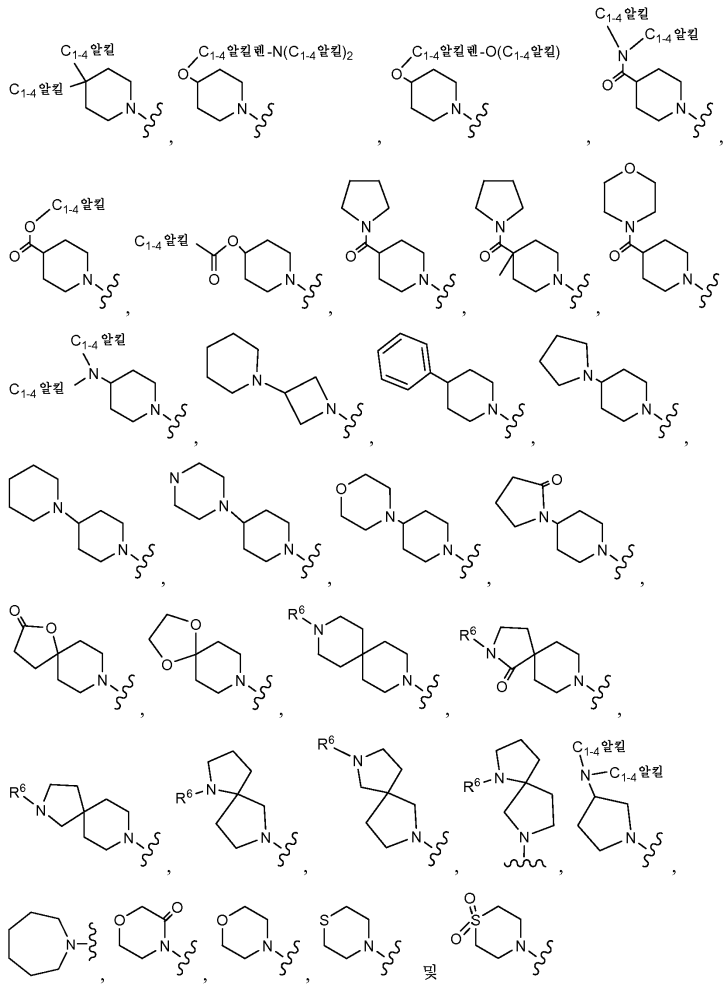
[0106] 제8 측면에서, 본 발명은



[0107]



[0108]



[0109]

[0110]

[0111]

[0112]

[0113]

[0114]

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

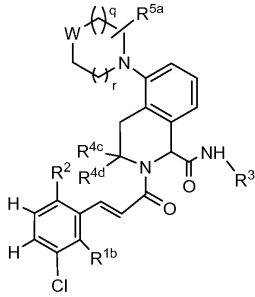
R^{3a} 가 H, F, Cl, CN, CO_2H , $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $-CO_2(i-Pr)$, $-CO_2(t-Bu)$, $-CO_2(n-Bu)$, $-CO_2(i-Bu)$, $-CO_2(CH_2)_2OMe$, $-CO_2CH_2CON(Me)_2$, $-NHCO_2Me$, $-CO_2CH_2$ (페닐), $-CO_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), 및 $-CO_2(CH_2)_2$ -트리아졸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^6 이 H, C_{1-4} 알킬, $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CO(C_{1-4}$ 알킬), $-COCH_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- $O(C_{1-4}$ 알킬), $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- $N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ 알킬렌- $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2Ph$, 및 $-CO_2-C_{1-4}$ 알킬렌-Ph로 이루어진 군으로부터 선택된 것인,

제7 측면의 범위 내의 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함한다.

제9 측면에서, 본 발명은 제2 측면의 범위 내의 하기 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함한다.

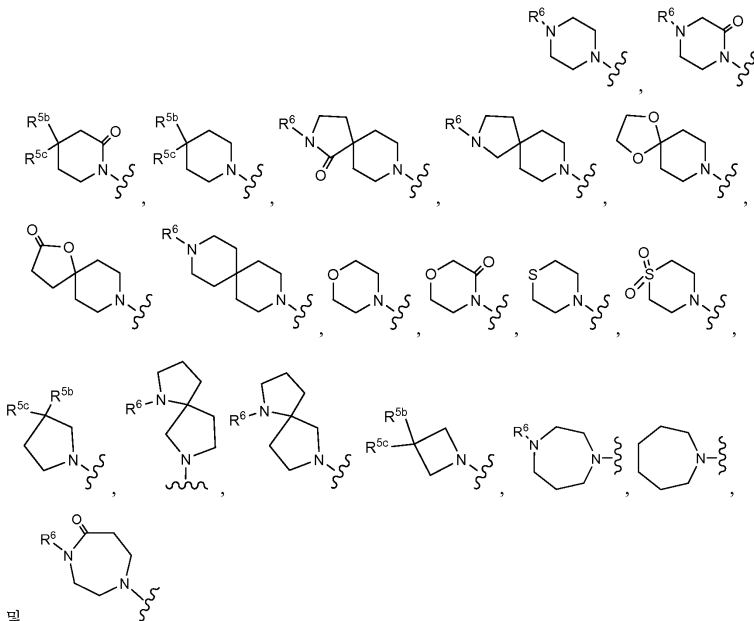
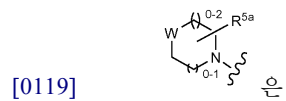
[0115] <화학식 VII>



[0116]

[0117] 상기 식에서,

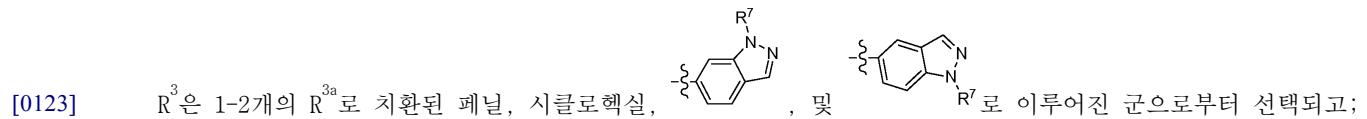
[0118] R^{1b}는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0120] 및

[0121] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0122] R²는 H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, 및 테트라졸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

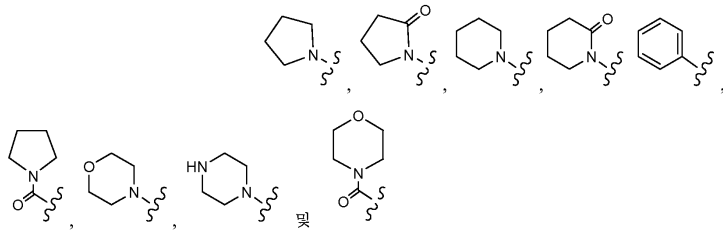


[0124] R^{3a}는 H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(i-Pr), -CO₂(t-Bu), -CO₂(n-Bu), -CO₂(i-Bu), -CO₂(CH₂)₂OMe, -CO₂CH₂CON(Me)₂, -NHCO₂Me, -CO₂(CH₂)₂-트리아졸, 및 -CO₂(시클로헥틸)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0125] R^{4c} 및 R^{4d}는 H 및 Me로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0126] R^{5b} 및 R^{5c}는 H, F, Me, Et, i-프로필, CN, OH, -OMe, -CO₂Me, -CO₂Et, -CON(Me)₂, NH₂, -N(Me)₂, -O(CH₂)N(Me)₂,

-O(CH₂)OMe,



[0127]

[0128] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0129] R⁶은 H, Me, -CO₂Me, -CO₂(t-부틸), -COMe, -CONHMe, -CONH(CH₂)₂CO₂Et, CONH(CH₂)₂N(Me)₂, -CO₂CH₂Ph, -(CH₂)₂N(Me)₂, 및 -CH₂Ph로 이루어진 군으로부터 선택되고;

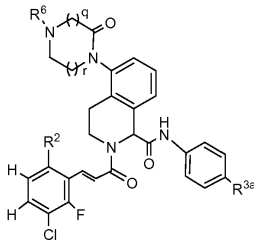
[0130] R⁷은 H 및 Me로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0131] 각 경우에, q는 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0132] 각 경우에, r은 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0133] 제10 측면에서, 본 발명은 제9 측면의 범위 내의 하기 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0134] <화학식 VIII>



[0135]

[0136] 상기 식에서,

[0137] R²는 H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, 및 테트라졸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0138] R^{3a}는 H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(i-Pr), -CO₂(t-Bu), -CO₂(n-Bu), -CO₂(i-Bu), 및 -NHCO₂Me로 이루어진 군으로부터 선택되고;

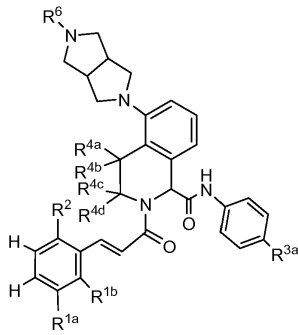
[0139] R⁶은 H, Me, -CO₂Me, -CO₂(t-부틸), -COMe, 및 -CONHMe로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0140] q는 1 또는 2이고;

[0141] r은 1 또는 2이다.

[0142] 제11 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0143] <화학식 VIII>



[0144]

[0145] 상기 식에서,

[0146] R^{1a}는 H, Cl, C₁₋₂ 알킬, 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0147] R^{1b}는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0148] R⁶은 H, C₁₋₄ 알킬, -CO(C₁₋₄ 알킬), CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CO(CH₂)₀₋₂NH(C₁₋₄ 알킬), 및 -CO(CH₂)₀₋₂N(C₁₋₄ 알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0149] R^{3a}는 H, F, Cl, CN, CO₂H, -CO₂Et, 및 -CO₂(t-Bu)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0150] 제12 측면에서, 본 발명은

[0151] 고리 B가, 각각 탄소 원자 및 N, NH, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0-2개의 추가의 헤테로원자를 함유하고 각각 1-3개의 R⁵로 치환된 헤테로아릴 또는 가교된 헤테로사이클이고;

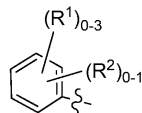
[0152] R²가 H, F, CN, -CO(C₁₋₄ 알킬), OH, -O(C₁₋₄ 알킬), -OCHF₂, -CHF₂, -CF₃, 트리아졸, 및 테트라졸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 트리아졸 및 테트라졸이 0-2개의 R^{2a}로 치환되고;

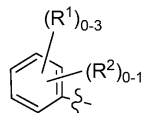
[0153] 각 경우에, R⁵가 H, =O, 할로, C₁₋₄ 알킬, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ 알킬)₂, C₁₋₄ 알콕시, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, R⁸, 및 -COR⁸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인,

[0154] 제1 측면의 범위 내의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염을 포함한다.

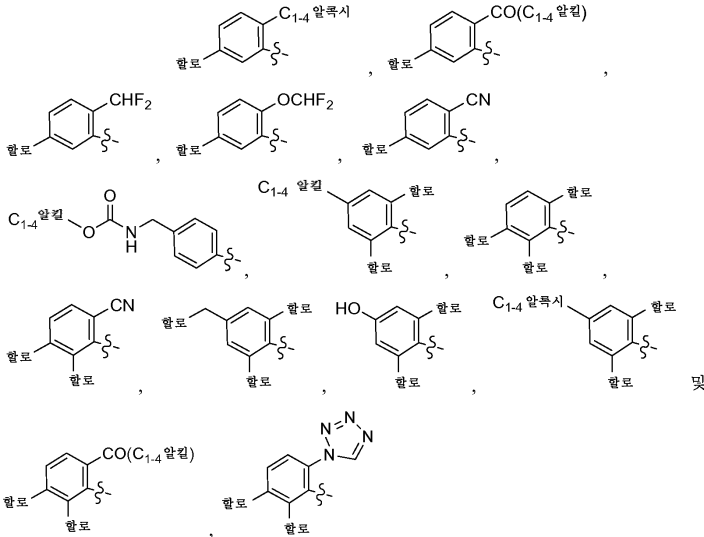
[0155] 또 다른 실시양태에서, 고리 A는 페닐이다.

[0156] 또 다른 실시양태에서, 고리 A는 시클로헥실이다.



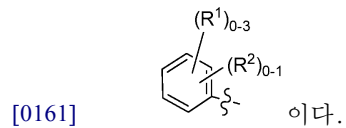
[0157] 또 다른 측면에서, 고리 A는  이고, 여기서 각 경우에 독립적으로, R¹은 할로젠, C₁₋₄ 알킬, OH, C₁₋₄ 알콕시, CO(C₁₋₄ 알킬), CN, CH₂F, CHF₂, OCHF₂, 및 -CH₂NHCO₂(C₁₋₄ 알킬), 탄소 원자 및 N, NR^c, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 7-원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 0-2개의 R^{2a}로 치환된다.

[0158] 또 다른 측면에서, 고리 A는



[0159]

[0160] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된



[0162] 또 다른 실시양태에서, L은 결합, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C(Me)=CH-$, $-C\equiv C-$, 및 $-CH_2NH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0163] 또 다른 실시양태에서, L은 결합, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, 및 $-C(Me)=CH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0164] 또 다른 실시양태에서, L은 결합, $-CH_2CH_2-$ 및 $-CH=CH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0165] 또 다른 실시양태에서, L은 $-CH=CH-$ 이다.

[0166] 또 다른 실시양태에서, 고리 B는 이고, 여기서 R^6 은 메틸 또는 에틸이고; q 및 r은 0, 1, 및 2로부터 독립적으로 선택된다.

[0167] 또 다른 실시양태에서, 고리 B는 이다.

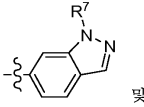
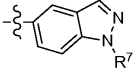
[0168] 또 다른 실시양태에서, 고리 B는 치환된 피라졸이다.

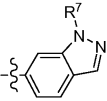
[0169] 또 다른 실시양태에서, 고리 B는 이다.

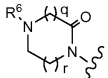
[0170] 또 다른 실시양태에서, R^3 은 R^{3a} 로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

[0171] 또 다른 실시양태에서, R^3 은 R^{3a} 로 치환된 페닐이다.

[0172] 또 다른 실시양태에서, R^3 은 R^{3a} 로 치환된 시클로헥실이다.

[0173] 또 다른 실시양태에서, R³은 R^{3a}로 치환된 헤테로사이클이고,  및 로부터 선택된다.

[0174] 또 다른 실시양태에서, R³은 R^{3a}로 치환된 이다.

[0175] 또 다른 실시양태에서, 고리 B는 이고,

[0176] 여기서 R⁶은 메틸 또는 에틸이고, q 및 r은 독립적으로 1 및 2로부터 선택된 정수이고; R²는 H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, 및 테트라졸로 이루어진 군으로부터 선택되고; R³은 R^{3a}로 치환된 페닐이고, 여기서 R^{3a}는 H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(i-Pr), -CO₂(t-Bu), -CO₂(n-Bu), -CO₂(i-Bu), 및 -NHCO₂Me로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0177] 또 다른 측면에서, 본 발명은 예시된 실시예로부터 선택된 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

[0178] 또 다른 측면에서, 본 발명은 예시된 실시예의 범위 내의 화합물의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

[0179] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 10 μM 이하의 인자 XIa Ki 값을 갖는다.

[0180] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1 μM 이하의 인자 XIa Ki 값을 갖는다.

[0181] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 0.5 μM 이하의 인자 XIa Ki 값을 갖는다.

[0182] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 0.1 μM 이하의 인자 XIa Ki 값을 갖는다.

[0183] II. 본 발명의 다른 실시양태

[0184] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0185] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0186] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0187] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0188] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조를 위한 중간체를 제공한다.

[0189] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제(들)가 항-혈소판제 또는 그의 조합물인 제약 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 항-혈소판제(들)는 클로피도그렐 및/또는 아스피린, 또는 그의 조합물이다.

[0190] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.

[0191] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

[0192] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 요법에 사용하기 위한, 본 발명

의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

[0193] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0194] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 제1 및 제2 치료제를 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 치료제는 본 발명의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물이고, 제2 치료제는 제2 인자 XIa 억제제, 항-응고제, 항-혈소판제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제, 및 섬유소용해제로부터 선택된 하나 이상의 작용제인, 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다. 바람직하게는, 제2 치료제는 와파린, 미분획 헤파린, 저분자량 헤파린, 합성 펜타사카라이드, 히루딘, 아르가트로반, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 숀린당, 인도메타신, 메페나메이트, 드록시캅, 디클로페나, 숀핀피라존, 피록시캅, 티클로피딘, 클로피도그렐, 티로피반, 엠티피바티드, 압식시맙, 멜라가트란, 데솔파토티루딘, 조직 플라스미노겐 활성화제, 개질된 조직 플라스미노겐 활성화제, 아나스트레플라제, 우로키나제, 및 스트렙토키나제로부터 선택된 하나 이상의 작용제이다. 바람직하게는, 제2 치료제는 하나 이상의 항-혈소판제이다. 바람직하게는, 항-혈소판제(들)는 클로피도그렐 및/또는 아스피린, 또는 그의 조합물이다.

[0195] 혈전색전성 장애는 동맥 심혈관 혈전색전성 장애, 정맥 심혈관 혈전색전성 장애, 동맥 뇌혈관 혈전색전성 장애, 및 정맥 뇌혈관 혈전색전성 장애를 포함한다. 혈전색전성 장애의 예는 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 최초 심근경색, 재발성 심근경색, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료 이식물, 장치, 또는 절차로부터 유발되는 혈전증을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0196] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 염증성 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다. 염증성 장애의 예는 패혈증, 급성 호흡 곤란 증후군, 및 전신 염증 반응 증후군을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0197] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.

[0198] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.

[0199] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다. 본 발명은 본원에 나타난 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 조합되어 추가 실시양태를 설명할 수 있음을 이해한다. 또한, 실시양태의 각 개별 요소는 고유의 독립적인 실시양태임을 이해한다. 또한, 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 모든 다른 요소와 조합되어 추가 실시양태를 설명하는 것으로 의도된다.

[0200] III. 화학

[0201] 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 화학 명칭은 모든 입체 및 광학 이성질체, 및 이들의 라세미체 (이러한 이성질체가 존재하는 경우)를 포함할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. C=C 이중 결합, C=N 이중 결합, 고리계 등의 수많은 기하 이성질체가 또한 화합물에 존재할 수 있고, 이러한 모든 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체가 기재되어 있으며, 이성질체의 혼합물 또는 개별 이성질체 형태로 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 형태는 라세미 형태의 분할에 의해, 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는데 이용된 모든 방법 및 거기서 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물을 제조하는 경우에, 이들은 통상의 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다. 공정 조건에 따라, 본 발명의 최종 생성물은 유리 (중성) 형태 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염 둘 다는 본 발명의 범위 내에 있다. 원한다면, 화합물의 한 형태를 또 다른 형태로 전환시킬 수 있다. 유리 염기 또는 산

은 염으로 전환시킬 수 있고; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환시킬 수 있고; 본 발명의 이성질체 화합물의 혼합물은 개별 이성질체로 분리할 수 있다. 유리 형태 및 그의 염인 본 발명의 화합물은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 이동하여 결과적으로 분자의 원자들 사이의 화학 결합이 재배열되는 다중 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 존재할 수 있는 한, 모든 호변이성질체 형태가 본 발명 내에 포함된다는 것을 이해해야 한다.

- [0202] 용어 "입체이성질체"는 공간 내 원자의 배열이 상이한 동일한 구성의 이성질체를 지칭한다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 입체이성질체의 예이다. 용어 "거울상이성질체"는, 서로의 거울상이고 중첩가능하지 않은 분자 종의 쌍 중 하나를 지칭한다. 용어 "부분입체이성질체"는 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 용어 "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 등몰량의 2개의 거울상이성질체 종으로 구성된, 광학 활성이 없는 조성을 지칭한다.
- [0203] 부호 "R" 및 "S"는 키랄 탄소 원자(들)의 주위에 있는 치환기의 배위를 나타낸다. 이성질체 기술어 "R" 및 "S"는 코어 분자와 관련하여 원자 배위(들)를 나타내기 위해 본원에 기재된 바와 같이 사용되고, 문헌 [IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193-2222 (1996)]에 정의된 바와 같이 사용되는 것으로 의도된다.
- [0204] 용어 "키랄"은 분자가 그의 거울상과 중첩될 수 없게 하는 분자의 구조적 특성을 지칭한다. 용어 "호모키랄"은 거울상이성질체 순도의 상태를 지칭한다. 용어 "광학 활성"은 호모키랄 분자, 또는 키랄 분자들의 비라세미 혼합물이 편광면을 회전시키는 정도를 지칭한다.
- [0205] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지형 및 직쇄형 둘 다의 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁ 내지 C₁₀ 알킬" 또는 "C₁₋₁₀ 알킬" (또는 알킬렌)은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ 및 C₁₀ 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 추가로, 예를 들어, "C₁ 내지 C₆ 알킬" 또는 "C₁₋₆ 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬 기는 비치환되거나, 또는 1개 이상의 수소가 또 다른 화학적 기에 의해 대체됨으로써 치환될 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸) 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. "C₀ 알킬" 또는 "C₀ 알킬렌"이 사용된 경우, 이는 직접 결합을 나타내는 것으로 의도된다.
- [0206] "알케닐" 또는 "알케닐렌"은 명시된 개수의 탄소 원자, 및 쇠를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상의, 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위의 탄화수소 쇠를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₂ 내지 C₆ 알케닐" 또는 "C₂₋₆ 알케닐" (또는 알케닐렌)은 C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알케닐 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알케닐의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐, 및 4-메틸-3-펜테닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0207] "알키닐" 또는 "알키닐렌"은 쇠를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상의, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위의 탄화수소 쇠를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₂ 내지 C₆ 알키닐" 또는 "C₂₋₆ 알키닐" (또는 알키닐렌)은 C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알키닐 기; 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0208] 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 -O-알킬 기를 지칭한다. "C₁ 내지 C₆ 알콕시" 또는 "C₁₋₆ 알콕시" (또는 알킬옥시)는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시 (예를 들어, n-프로톡시 및 이소프로톡시), 및 t-부톡시를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "알킬티오" 또는 "티오알콕시"는 황 가교를 통해 부착된 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기; 예를 들어 메틸-S- 및 에틸-S-를 나타낸다.
- [0209] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다. "할로알킬"은, 1개 이상의 할로젠으로 치환된, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 둘 다의 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하도록 의도된다. 할로알킬의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 펜타클로로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 및 헵타클로로프로필을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 할로알킬의 예는 또한, 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된, 명시된 개수의 탄소 원자를

갖는 분지쇄 및 직쇄 둘 다의 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도되는 "플루오로알킬"을 포함한다.

[0210] "할로알콕시" 또는 "할로알킬옥시"는 산소 가교를 통해 부착된 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는, 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C₁ 내지 C₆ 할로알콕시" 또는 "C₁₋₆ 할로알콕시"는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 할로알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다. 할로알콕시의 예는 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 및 펜타플루오로에톡시를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "할로알킬티오" 또는 "티오할로알콕시"는 황 가교를 통해 부착된 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는, 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기; 예를 들어 트리플루오로메틸-S- 및 펜타플루오로에틸-S-를 나타낸다.

[0211] 용어 "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 비롯한 고리화 알킬 기를 지칭한다. "C₃ 내지 C₇ 시클로알킬" 또는 "C₃₋₇ 시클로알킬"은 C₃, C₄, C₅, C₆ 및 C₇ 시클로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 노르보르닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 분지형 시클로알킬 기, 예컨대 1-메틸시클로프로필 및 2-메틸시클로프로필은 "시클로알킬"의 정의에 포함된다.

[0212] 본원에 사용된 "카르보사이클" 또는 "카르보시클릭 잔기"는 임의의 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- 또는 13-원 비시클릭 또는 트리시클릭 고리를 의미하는 것으로 의도되며, 이들 중 임의의 것은 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다. 이러한 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부데닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥테닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비시클로옥탄, [4.3.0]비시클로노난, [4.4.0]비시클로데칸 (테칼린), [2.2.2]비시클로옥탄, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸, 안트라세닐, 및 테트라히드로나프틸 (테트라린)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 상기 나타낸 바와 같이, 가교된 고리가 또한 카르보사이클의 정의에 포함된다 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄). 달리 명시되지 않는 한, 바람직한 카르보사이클은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 인다닐이다. 용어 "카르보사이클"이 사용된 경우, 이는 "아릴"을 포함하는 것으로 의도된다. 가교된 고리는 1 개 이상의 탄소 원자가 2개의 비-인접 탄소 원자를 연결하는 경우에 생성된다. 바람직한 가교는 1 또는 2개의 탄소 원자이다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시킨다는 것에 주의한다. 고리가 가교된 경우에, 고리에 대해 언급된 치환기 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

[0213] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 카르보사이클" 또는 "비시클릭 카르보시클릭 기"는 2개의 융합된 고리를 함유하며 탄소 원자로 구성된 안정한 9- 또는 10-원 카르보시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 제2 고리에 융합된 벤조 고리이고; 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 탄소 고리이다. 비시클릭 카르보시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 카르보시클릭 기는 생성된 화합물이 안정하다면 임의의 탄소 상에서 치환될 수 있다. 비시클릭 카르보시클릭 기의 예는 나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 및 인다닐이지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0214] "아릴" 기는, 예를 들어 페닐, 나프틸, 및 페난트라닐을 포함하는, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 지칭한다. 아릴 모이어티는 익히 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Hawley's Condensed Chemical Dictionary (13th Ed.), Lewis, R.J., ed., J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997)]에 기재되어 있다. "C₆ 또는 C₁₀ 아릴" 또는 "C₆₋₁₀ 아릴"은 페닐 및 나프틸을 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, "아릴", "C₆ 또는 C₁₀ 아릴" 또는 "C₆₋₁₀ 아릴" 또는 "방향족 잔기"는 비치환되거나 또는 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H 및 CO₂CH₃으로 치환될 수 있다.

[0215] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭하며, 여기서 상기 페닐 기는 임의로 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H 및 CO₂CH₃으로 치환될 수 있다.

[0216] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭 기"는, 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화이고 탄소

원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 또는 14-원 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리를 의미하는 것으로 의도되고; 상기 정의된 임의의 헤테로시클릭 고리가 벤젠 고리에 융합된 임의의 폴리시클릭 기를 포함한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 S(O)_p, 여기서 p는 0, 1 또는 2임). 질소 원자는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H 또는 정의된 경우 또 다른 치환기임). 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 헤테로시클릭 고리는 생성된 화합물이 안정하다면 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 질소는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1을 초과하는 경우에, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수는 1을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 용어 "헤테로사이클"이 사용된 경우, 이는 헤테로아릴을 포함하는 것으로 의도된다.

[0217] 헤테로사이클의 예는 아크리디닐, 아제티디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 이미다졸로피리디닐, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸로피리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸로피리디닐, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸로피리디닐, 옥사졸리디닐페리미디닐, 옥스인돌릴, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸릴, 피라다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라졸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티아졸로피리디닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 크산테닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 상기 헤테로사이클을 함유하는 융합된 고리 및 스피로 화합물도 포함된다.

[0218] 5 내지 10-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤즈테트라졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이사티노일, 이소퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이속사졸로피리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소티아졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 및 피라졸로피리디닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0219] 5 내지 6-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 및 트리아졸릴을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 상기 헤테로사이클을 함유하는 융합된 고리 및 스피로 화합물도 포함된다.

[0220] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 헤테로사이클" 또는 "비시클릭 헤테로시클릭 기"는, 2개의 융합된 고리를 함유하고 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자로 구성된 안정한 9- 또는 10-원 헤테로시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 5-원 헤테로아릴 고리, 6-원 헤테로아릴 고리 또는 벤조 고리를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 고리이고 각각 제2 고리에 융합된다. 제2 고리는 포화, 부분 불포화, 또는 불포화이고 5-원 헤테로사이클, 6-원 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 고리이다 (단, 제2 고리가 카르보사이클인

경우 제1 고리는 벤조가 아님).

- [0221] 비시클릭 헤테로시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 헤테로시클릭 기는 생성된 화합물이 안정하다면 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1을 초과하는 경우에, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수는 1을 초과하지 않는 것이 바람직하다.
- [0222] 비시클릭 헤테로시클릭 기의 예는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로-퀴놀리닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 크로마닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살리닐, 및 1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸리닐이지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0223] 본원에 사용된 용어 "방향족 헤테로시클릭 기" 또는 "헤테로아릴"은 1개 이상의 헤테로원자 고리원, 예컨대 황, 산소 또는 질소를 포함하는 안정한 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 의미하는 것으로 의도된다. 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피로일, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐, 벤조디옥솔라닐, 및 벤조디옥산을 포함한다. 헤테로아릴 기는 치환되거나 또는 비치환된다. 질소 원자는 치환되거나 또는 비치환된다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H 또는 정의된 경우 또 다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 S(O)_p, 여기서 p는 0, 1 또는 2임).
- [0224] 가교된 고리가 또한 헤테로사이클의 정의에 포함된다. 가교된 고리는 1개 이상의 원자 (즉, C, O, N 또는 S)가 2개의 비-인접 탄소 또는 질소 원자를 연결하는 경우에 생성된다. 가교된 고리의 예는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 1개의 질소 원자, 2개의 질소 원자, 및 탄소-질소 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시킨다는 것에 주의한다. 고리가 가교된 경우에, 고리에 대해 언급된 치환기 또한 가교 상에 존재할 수 있다.
- [0225] 용어 "반대이온"은 음으로 하전된 중, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 히드록시드, 아세테이트, 및 술페이트를 나타내는데 사용된다.
- [0226] 점선 고리가 고리 구조 내에 사용된 경우, 이는 고리 구조가 포화, 부분 포화 또는 불포화일 수 있음을 나타낸다.
- [0227] 본원에 언급된 용어 "치환된"은 1개 이상의 수소 원자가, 정상적인 원자가가 유지되고 치환이 안정한 화합물을 생성한다는 조건 하에, 비-수소 기로 대체된 것을 의미한다. 치환기가 케토 (즉, =O)인 경우, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 방향족 모이어티 상에는 케토 치환기가 존재하지 않는다. 고리계 (예를 들어, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭)가 카르보닐 기 또는 이중 결합으로 치환된 것으로 언급된 경우, 이는 카르보닐 기 또는 이중 결합이 고리의 일부 (즉, 내부)인 것으로 의도된다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N, 또는 N=N)이다.
- [0228] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자가 존재하는 경우 (예를 들어, 아민), 이를 산화제 (예를 들어, mCPBA 및/또는 과산화수소)로 처리하여 N-옥시드로 전환시킴으로써 본 발명의 다른 화합물을 획득할 수 있다. 따라서, 나타내고 청구한 질소 원자는 나타낸 질소 및 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 둘 다를 포괄하는 것으로 간주된다.
- [0229] 임의의 가변기가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과 발생하는 경우, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어 기가 0 내지 3개의 R 기로 치환되는 것으로 나타난 경우에, 상기 기는 3개 이하의 R 기로 임의로 치환될 수 있고, 각 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.
- [0230] 치환기에의 결합이 고리 내 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 나타난 경우, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 주어진 화학식의 화합물의 나머지 부분에 결합되는 원자를 지정하지 않고 치환기가 열거되는 경우, 이러한 치환기는 상기 치환기 내 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.
- [0231] 어구 "제한상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한

독성, 자극, 알레르기 반응, 및/또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 해당 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0232] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 모 화합물을 변형시킨, 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 기의 무기 또는 유기 산 염, 예컨대 아민; 산성 기의 알칼리 또는 유기 염, 예컨대 카르복실산을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 비독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상의 비독성 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술팜산, 인산, 및 질산으로부터 유도된 것; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 틀루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산 및 이세티온산으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0233] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이머티를 함유하는 모 화합물로부터 합성할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 유리산 또는 염기 형태의 상기 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있고; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 그 개시내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)]에 나타나 있다.

[0234] 또한, 화학식 I의 화합물은 전구약물 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)를 제공할 임의의 화합물은 본 발명의 범위 및 취지 내의 전구약물이다. 전구약물의 다양한 형태는 당업계에 익히 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해서는 하기 문헌을 참조한다:

- a) *Design of Prodrugs*, Bundgaard, H., ed., Elsevier (1985), and *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Widder, K. et al., eds., Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); 및
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

[0235]

[0236] 카르복시기를 함유하는 화합물은 체내에서 가수분해되어 화학식 I의 화합물 그 자체를 생성하는 전구약물로서 작용하는 생리학상 가수분해성인 에스테르를 형성할 수 있다. 다수의 경우에서 주로 소화 효소의 영향 하에 가수분해가 일어나기 때문에 이러한 전구약물은 경구로 투여되는 것이 바람직하다. 에스테르 그 자체가 활성인 경우 또는 가수분해가 혈중에서 일어나는 경우에는 비경구 투여가 이용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 생리학상 가수분해성인 에스테르의 예는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C₁₋₆알킬옥시-C₁₋₆알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C₁₋₆알콕시카르보닐옥시-C₁₋₆알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸), 및 예를 들어 페니실린 및 세팔로스포린 업계에서 사용되는 다른 익히 공지된 생리학상 가수분해성인 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 당업계에 공지된 통상의 기술에 의해 제조할 수 있다.

[0237] 전구약물의 제조는 당업계에 익히 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌 [Medicinal Chemistry: Principles and Practice, King, F.D., ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); The Practice of Medicinal Chemistry, Wermuth, C.G., ed., Academic Press, San Diego, CA (1999)]에 기재되어 있다.

[0238] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 원자 번호는 동일하지만 질량수는 상이한 해당 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상의 기술 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 달리 사용

된 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 잠재적인 제약 화합물이 표적 단백질 또는 수용체에 결합하는 능력을 결정함에 있어서의 표준물 또는 시약, 또는 생체내 또는 시험관내에서 생물학적 수용체에 결합된 본 발명의 화합물을 영상화하기 위한 표준물 또는 시약으로서의 다양한 잠재적인 용도를 갖는다.

- [0239] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는, 반응 혼합물로부터의 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효능있는 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 견고한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물은 N-할로, S(O)₂H 또는 S(O)₂H 기를 함유하지 않는 것이 바람직하다.
- [0240] 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자 (유기 또는 무기 여부에 관계없이)의 물리적 회합을 의미한다. 상기 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. 용매화물 내 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 무질서한 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 예시적 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 및 이소프로판올레이트를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 용매화 방법은 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.
- [0241] 본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다. "1 x" : 1회, "2 x" : 2회, "3 x" : 3회, "°C" : 섭씨 온도, "eq" : 당량, "g" : 그램, "mg" : 밀리그램, "L" : 리터, "mL" : 밀리리터, "μL" : 마이크로리터, "N" : 노르말, "M" : 몰, "mmol" : 밀리몰, "min" : 분, "h" : 시간, "rt" : 실온, "RT" : 체류 시간, "atm" : 대기, "psi" : 제곱 인치당 파운드, "conc." : 농축물, "sat" 또는 "sat'd" : 포화, "MW" : 분자량, "mp" : 융점, "ee" : 거울상이성질체 과잉률, "MS" 또는 "Mass Spec" : 질량 분광측정법, "ESI" : 전기분무 이온화 질량 분광 분석법, "HR" : 고해상도, "HRMS" : 고해상도 질량 분광측정법, "LCMS" : 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPLC" : 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC" : 역상 HPLC, "TLC" 또는 "tlc" : 박층 크로마토 그래피, "NMR" : 핵 자기 공명 분광분석법, "nOe" : 핵 오버하우저(Overhauser) 효과 분광분석법, ¹H : 양성자, "δ" : 델타, "s" : 단일선, "d" : 이중선, "t" : 삼중선, "q" : 사중선, "m" : 다중선, "br" : 넓음, "Hz" : 헤르츠, 및 "α", "β", "R", "S", "E", 및 "Z" : 당업자에게 친숙한 입체화학 명칭.
- [0242] Me 메틸
- [0243] Et 에틸
- [0244] Pr 프로필
- [0245] i-Pr 이소프로필
- [0246] Bu 부틸
- [0247] i-Bu 이소부틸
- [0248] t-Bu tert-부틸
- [0249] Ph 페닐
- [0250] Bn 벤질
- [0251] Boc 또는 BOC tert-부틸옥시카르보닐
- [0252] AcOH 또는 HOAc 아세트산
- [0253] AlCl₃ 염화알루미늄
- [0254] AIBN 아조비스이소부티로니트릴
- [0255] BBr₃ 삼브로민화붕소
- [0256] BCl₃ 삼염화붕소
- [0257] BEMP 2-tert-부틸이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸피히드로-1,3,2-디아자포스포린
- [0258] BOP 시약 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트

- [0259] 버지스(Burgess) 시약 1-메톡시-N-트리에틸암모니오술포닐-메탄이미데이트
- [0260] CBz 카르보벤질옥시
- [0261] DCM 또는 CH₂Cl₂ 디클로로메탄
- [0262] CH₃CN 또는 ACN 아세토니트릴
- [0263] CDCl₃ 듀테로-클로로포름
- [0264] CHCl₃ 클로로포름
- [0265] mCPBA 또는 m-CPBA 메타-클로로퍼벤조산
- [0266] Cs₂CO₃ 탄산세슘
- [0267] Cu(OAc)₂ 아세트산구리 (II)
- [0268] Cy₂NMe N-시클로헥실-N-메틸시클로헥산아민
- [0269] DBU 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
- [0270] DCE 1,2 디클로로에탄
- [0271] DEA 디에틸아민
- [0272] 데스-마르틴(Dess-Martin) 1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디히드로-1,2-벤즈아이오독솔-3-(1H)-온
- [0273] DIC 또는 DIPCDI 디이소프로필카르보디이미드
- [0274] DIEA, DIPEA 디이소프로필에틸아민 (휘니그 염기)
- [0275] DMAP 4-디메틸아미노피리딘
- [0276] DME 1,2-디메톡시에탄
- [0277] DMF 디메틸 포름아미드
- [0278] DMSO 디메틸 술폭시드
- [0279] cDNA 상보적 DNA
- [0280] Dppp (R)-(+) -1,2-비스(디페닐포스피노)프로판
- [0281] DuPhos (+)-1,2-비스((2S,5S)-2,5-디에틸포스폴라노)벤젠
- [0282] EDC N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드
- [0283] EDCI N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
- [0284] EDTA 에틸렌디아민테트라아세트산
- [0285] (S,S)-EtDuPhosRh(I) (+)-1,2-비스((2S,5S)-2,5-디에틸포스폴라노)벤젠(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 트리플루오로메탄술포네이트
- [0286] Et₃N 또는 TEA 트리에틸아민
- [0287] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0288] Et₂O 디에틸 에테르
- [0289] EtOH 에탄올
- [0290] GMF 유리 마이크로섬유 필터
- [0291] 그럽스 (II) (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리텐)디클로로(페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스

핀)루테늄

- [0292] HCl 염산
- [0293] HATU 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0294] HEPES 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-에탄술폰산
- [0295] Hex 헥산
- [0296] HOBt 또는 HOBt 1-히드록시벤조트리아졸
- [0297] H₂SO₄ 황산
- [0298] K₂CO₃ 탄산칼륨
- [0299] KOAc 아세트산칼륨
- [0300] K₃PO₄ 인산칼륨
- [0301] LAH 수소화알루미늄리튬
- [0302] LG 이탈기
- [0303] LiOH 수산화리튬
- [0304] MeOH 메탄올
- [0305] MgSO₄ 황산마그네슘
- [0306] MsOH 또는 MSA 메틸술폰산
- [0307] NaCl 염화나트륨
- [0308] NaH 수소화나트륨
- [0309] NaHCO₃ 중탄산나트륨
- [0310] Na₂CO₃ 탄산나트륨
- [0311] NaOH 수산화나트륨
- [0312] Na₂SO₃ 아황산나트륨
- [0313] Na₂SO₄ 황산나트륨
- [0314] NBS N-브로모숙신이미드
- [0315] NCS N-클로로숙신이미드
- [0316] NH₃ 암모니아
- [0317] NH₄Cl 염화암모늄
- [0318] NH₄OH 수산화암모늄
- [0319] OTf 트리플레이트 또는 트리플루오로메탄술포네이트
- [0320] Pd₂(dba)₃ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
- [0321] Pd(OAc)₂ 아세트산팔라듐(II)
- [0322] Pd/C 탄소상 팔라듐
- [0323] Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)

- [0324] Ph_3PCl_2 트리페닐포스핀 디클로라이드
- [0325] PG 보호기
- [0326] POCl_3 옥시염화인
- [0327] i-PrOH 또는 IPA 이소프로판올
- [0328] PS 폴리스티렌
- [0329] SEM-C1 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드
- [0330] SiO_2 실리카 산화물
- [0331] SnCl_2 염화주석(II)
- [0332] TBAI 테트라-n-부틸암모늄 아이오다이드
- [0333] TFA 트리플루오로아세트산
- [0334] THF 테트라히드로푸란
- [0335] TMSCHN_2 트리메틸실릴디아조메탄
- [0336] T3P 프로판 포스폰산 무수물
- [0337] TRIS 트리스(히드록시메틸)아미노메탄
- [0338] 본 발명의 화합물은 유기 합성 분야의 당업자에게 공지된 수많은 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 하기 기재된 방법을, 합성 유기 화학 분야에 공지된 합성 방법과 함께, 또는 당업자가 인지하는 바와 같은 그의 변형에 의해 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 수행될 변환에 적합한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행한다. 유기 합성 분야의 당업자는, 분자 상에 존재하는 관능기가 제안된 변환에 부합되어야 함을 이해할 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변경하거나 또는 또 다른 것에 비해 한 특정한 공정 반응식을 선택하기 위한 판단을 필요로 할 것이다.
- [0339] 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로 계획에서의 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임을 인지할 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 설명하는 권위있는 서술은 문헌 [Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley-Interscience (1999))]이다.
- [0340] IV. 생물학
- [0341] 혈액 응고는 유기체 지혈의 조절에 필수적이면서, 많은 병리학적 상태에도 관련된다. 혈전증에서, 혈전은 국소적으로 형성되어 순환을 폐쇄시킴으로써, 허혈 및 기관 손상을 야기할 수 있다. 다르게는, 색전증으로 알려진 과정에서, 응괴는 제자리에서 벗어난 후 원위 혈관에 갇히게 될 수 있고, 여기서 다시 허혈 및 기관 손상을 야기한다. 병리학적 혈전 형성에서 비롯되는 질환은 총괄하여 혈전색전성 장애로 지칭되며, 이는 급성 관상동맥 증후군, 불안정형 협심증, 심근경색, 심장강에서의 혈전증, 허혈성 졸중, 심부 정맥 혈전증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 일과성 허혈 발작, 및 폐 색전증을 포함한다. 또한, 혈전증은 카테터, 스텐트, 인공 심장 판막, 및 혈액 투석 막을 비롯한, 혈액과 접촉하는 인공 표면 상에서 발생한다.
- [0342] 일부 상태가 혈전증 발병의 위험에 기여하는데, 예를 들어 혈관벽의 변경, 혈류에서의 변화, 및 혈관 구획의 조성에서의 변경이다. 이들 위험 인자는 총괄하여 비르호의 3징후(Virchow's triad)로 공지되어 있다 (문헌 [Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 5th Ed., p. 853, Colman, R.W. et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins (2006)]).
- [0343] 항혈전제는 폐쇄성 혈전의 형성을 방지하기 위해 (1차 예방), 비르호의 3징후 중 하나 이상의 위험 소인의 존재로 인해 혈전색전성 질환 발병의 위험이 있는 환자에게 빈번하게 제공된다. 예를 들어, 정형외과 상황 (예를 들어, 고관절 및 슬관절 치환술)에서, 항혈전제는 외과적 절차 전에 빈번하게 투여된다. 항혈전제는 혈관 흐름 변경 (정체), 잠재적인 외과적 혈관벽 손상, 뿐만 아니라 수술과 관련된 급성기 반응에 기인한 혈액 조성에서의

변화에 의해 가해진 혈전유발 자극을 상쇄한다. 1차 예방을 위한 항혈전제 사용의 또 다른 예는 혈전성 심혈관 질환 발병에 대한 위험이 있는 환자에서 혈소판 활성화 억제제인 아스피린을 투여하는 것이다. 이러한 상황에서 잘 인지되어 있는 위험 인자는 연령, 남성 성별, 고혈압, 당뇨병, 지질 변경, 및 비만을 포함한다.

[0344] 항혈전제는 또한 초기 혈전성 삽화 후 2차 예방을 위해 지시된다. 예를 들어, 인자 V (인자 V 라이덴으로도 공지됨)에서의 돌연변이 및 추가적 위험 인자 (예를 들어, 임신)를 갖는 환자에게는 정맥 혈전증의 재발을 방지하기 위해 항응고제가 투여된다. 또 다른 예는 급성 심근경색 또는 급성 관상동맥 증후군의 병력을 갖는 환자에서의 심혈관 사건의 2차 예방을 수반한다. 임상적 상황에서는, 아스피린 및 클로피도그렐 (또는 다른 티에노피리딘)의 조합물이 제2 혈전성 사건을 예방하는데 사용될 수 있다.

[0345] 또한, 항혈전제는 질환 상태가 이미 시작된 후 그것을 치료하기 위해 (즉, 그것의 발달을 정지시킴으로써) 제공된다. 예를 들어, 심부 정맥 혈전증을 나타내는 환자는 정맥 폐쇄의 추가적 성장을 방지하기 위해 항응고제 (즉, 헤파린, 와파린, 또는 LMWH)로 치료된다. 시간이 지나면서, 혈전유발 인자와 항응고/전섬유소용해 경로 사이의 균형이 후자로 기울어지도록 변하기 때문에 이들 작용제는 또한 질환 상태의 퇴행을 야기한다. 동맥 혈관층 상의 예는 혈관 폐쇄의 추가적 성장을 방지하여 결과적으로 혈전성 폐쇄의 퇴행을 유발하기 위해 급성 심근경색 또는 급성 관상동맥 증후군을 앓는 환자를 아스피린 및 클로피도그렐로 치료하는 것을 포함한다.

[0346] 따라서, 항혈전제는 혈전색전성 장애의 1차 및 2차 예방 (즉, 예방 또는 위험 감소), 뿐만 아니라 이미 존재하는 혈전성 과정의 치료를 위해서도 널리 사용된다. 혈액 응고를 억제하는 약물 또는 항응고제는 "혈전색전성 장애의 예방 및 치료를 위한 중추적 작용제"이다 (문헌 [Hirsh, J. et al., Blood, 105:453-463 (2005)]).

[0347] 응고 개시의 다른 방식은 인공 표면에 혈액이 노출될 때 (예를 들어, 혈액투석, "온-펌프(on-pump)" 심혈관 수술, 혈관 이식편, 박테리아 패혈증 동안) 세포 표면, 세포 수용체, 세포 찌꺼기, DNA, RNA, 및 세포의 매트릭스 상에서 작용한다. 상기 과정은 또한 접촉 활성화로 지칭된다. 인자 XII의 표면 흡수는 인자 XII 분자에서의 입체형태 변화를 유발함으로써, 단백질분해 활성 인자 XII 분자 (인자 XIIa 및 인자 XIIf)에 대한 활성화를 촉진한다. 인자 XIIa (또는 XIIf)는 혈장 프리칼리크레인 및 인자 XI를 비롯한 수많은 표적 단백질을 갖는다. 활성 혈장 칼리크레인은 추가로 인자 XII를 활성화하여, 접촉 활성화의 증폭을 유발한다. 다르게는, 세린 프로테아제 프롤릴카르복실펩티다제가 세포의 표면 및 매트릭스 상에 형성된 다중단백질 복합체에서 고분자량 키니노젠과 복합체화된 혈장 칼리크레인을 활성화할 수 있다 (문헌 [Shariat-Madar et al., Blood, 108:192-199 (2006)]). 접촉 활성화는 부분적으로 혈전증 및 염증의 조절에 대한 원인이 되는 표면 매개 과정이고, 적어도 부분적으로 섬유소용해, 보체, 키니노젠/키닌, 및 다른 체액 및 세포 경로에 의해 매개된다 (검토를 위해, 문헌 [Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, pp. 105-128 (1998)] 참조). 혈전색전성 질환에 대한 접촉 활성화 시스템의 생물학적 관련성은 인자 XII 결핍 마우스의 표현형에 의해서 지지된다. 보다 구체적으로, 인자 XII 결핍 마우스는 여러 혈전증 모델 뿐만 아니라 졸중 모델에서 혈전성 혈관 폐쇄로부터 보호되었고, XII 결핍 마우스의 표현형은 XI 결핍 마우스와 동일하였다 (문헌 [Renne et al., J. Exp. Med., 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., J. Exp. Med., 203:513-518 (2006)]). 인자 XI이 인자 XIIa로부터 하류라는 사실은 XII 및 XI 결핍 마우스의 동일한 표현형과 조합하여, 접촉 활성화 시스템이 생체내 인자 XI 활성화에서 주요한 역할을 할 수 있음을 시사한다.

[0348] 인자 XI은 트립신-유사 세린 프로테아제의 지모겐이고, 혈장에 상대적으로 저농도로 존재한다. 내부 R369-I370 결합에서의 단백질분해 활성화는 중쇄 (369개 아미노산) 및 경쇄 (238개 아미노산)를 생성한다. 후자는 전형적 트립신-유사 세작용기 촉매 (H413, D464, 및 S557)를 함유한다. 트롬빈에 의한 인자 XI의 활성화는 음으로 하전된 표면 상에서, 가장 가능성 있게는 활성화 혈소판의 표면 상에서 발생하는 것으로 여겨진다. 혈소판은 활성화 인자 XI에 대한 높은 친화도 (0.8 nM) 특이적 부위 (130-500/혈소판)를 함유한다. 활성화 후에, 인자 XIa는 표면 결합 상태로 남아서, 인자 IX를 그의 정상 거대분자 기질로서 인식한다 (문헌 [Galiani, D., Trends Cardiovasc. Med., 10:198-204 (2000)]).

[0349] 상기 기재된 피드백 활성화 메커니즘 뿐만 아니라, 트롬빈은, 피브린 상의 C-말단 리신 및 아르기닌 잔기를 절단하여 조직-유형 플라스미노겐 활성화제 (tPA) 의존성 플라스미노겐 활성화를 증진시키는 피브린의 능력을 감소시키는 혈장 카르복시펩티다제인 트롬빈 활성화 섬유소용해 억제제 (TAFI)를 활성화한다. FXIa에 대한 항체의 존재 하에, 응피 용해는 혈장 TAFI 농도와는 독립적으로 보다 빠르게 발생할 수 있다 (문헌 [Bouma, B.N. et al., Thromb. Res., 101:329-354 (2001)]). 따라서, 인자 XIa의 억제제는 항응고성 및 전섬유소용해성일 것으로 예상된다.

- [0350] 인자 XI의 표적화의 항-혈전색전성 효과에 대한 추가의 증거는 인자 XI이 결핍된 마우스로부터 유도된다. 완전한 fXI 결핍은 마우스를 염화제2철 (FeCl₃)-유도 경동맥 혈전증으로부터 보호했다는 것이 증명되어 있다 (문헌 [Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)]). 또한, 인자 XI 결핍은 완전한 단백질 C 결핍의 주산기 치사 표현형을 구제한다 (문헌 [Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)]). 또한, 인간 인자 XI에 대한 개코원숭이 교차-반응성 기능 차단 항체는 개코원숭이 동맥-정맥 단락 혈전증에 대항하여 보호한다 (문헌 [Gruber et al., *Blood*, 102:953-955 (2003)]). 인자 XIa의 소분자 억제제의 항혈전 효과에 대한 증거는 또한 공개된 미국 특허 출원 번호 2004/0180855A1에 개시되어 있다. 종합하면, 이들 연구는 인자 XI의 표적화가 혈전성 및 혈전색전성 질환에 대한 성향을 감소시킬 것임을 시사한다.
- [0351] 유전적 증거는 인자 XI가 정상 항상성에 필요하지 않음을 나타내고, 이는 인자 XI 메카니즘의 경쟁 항혈전 메카니즘에 비해 우수한 안전성 프로파일을 암시한다. A형 혈우병 (인자 VIII 결핍) 또는 B형 혈우병 (인자 IX 결핍)과 달리, 인자 XI 결핍 (혈우병 C)을 야기하는 인자 XI 유전자의 돌연변이는 주로 수술후 또는 외상후 출혈, 드물게는 자발성 출혈을 특징으로 하는 경도 내지 중등도의 출혈성 소질만을 유발한다. 수술후 출혈은 주로 고농도의 내인성 섬유소용해 활성을 갖는 조직 (예를 들어, 구강 및 비뇨생식기계)에서 발생한다. 사례의 대부분은 임의의 이전 출혈 병력 없이 aPTT (고유 시스템)의 수술전 연장에 의해 우연히 확인된다.
- [0352] 항응고 요법으로서의 XIa 억제제의 증가된 안전성은, 검출가능하지 않은 인자 XI 단백질을 갖는 인자 XI 녹아웃 마우스가 정상 발달을 겪고 정상 수명을 갖는다는 사실에 의해 추가로 지지된다. 자발성 출혈에 대한 어떠한 증거도 나타나지 않았다. aPTT (고유 시스템)는 유전자 용량-의존성 방식으로 연장된다. 흥미롭게도, 응고 시스템의 심한 자극 (꼬리 횡절단) 후에조차도, 출혈 시간은 야생형 및 이형접합 한배세포와 비교하여 유의하게 연장되지 않는다 (문헌 [Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997)]). 종합하면, 이들 관찰은 인자 XIa 억제제의 높은 수준이 양호하게 허용되어야 함을 시사한다. 이는 인자 XII를 제외한 다른 응고 인자를 사용한 유전자 표적화 실험과 상반된다.
- [0353] 인자 XI의 생체내 활성화는 C1 억제제 또는 알파 1 항트립신과의 복합체 형성에 의해 결정될 수 있다. 급성 심근경색 (AMI)을 앓는 환자 50명의 연구에서, 환자의 대략 25%는 복합체 ELISA의 정상 범위 상한 초과값을 보였다. 상기 연구는, 적어도 AMI를 앓는 환자의 하위집단에서, 인자 XI 활성화가 트롬빈 형성에 기여한다는 증거로 간주될 수 있다 (문헌 [Minnema, M.C. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000)]). 제2 연구는 관상 동맥경화증의 정도와 알파 1 항트립신과 복합체를 형성한 인자 XIa 사이의 양의 상관관계를 확립한다 (문헌 [Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995)]). 또 다른 연구에서, 환자에서의 90번째 백분위수 초과인 인자 XI 수준은 정맥 혈전증에 대한 2.2배 증가된 위험과 연관되었다 (문헌 [Meijers, J.C.M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000)]).
- [0354] 혈장 칼리크레인은 트립신-유사 세린 프로테아제의 지모제이고, 혈장에 35 내지 50 µg/mL로 존재한다. 유전자 구조는 인자 XI의 것과 유사하다. 전체적으로, 혈장 칼리크레인의 아미노산 서열은 인자 XI과 58% 상동성을 갖는다. 내부 I389-R390 결합에서의 인자 XIIa에 의한 단백질분해 활성화는 중쇄 (371개 아미노산) 및 경쇄 (248개 아미노산)를 생성한다. 혈장 칼리크레인의 활성 부위는 경쇄에 함유되어 있다. 혈장 칼리크레인의 경쇄는 알파 2 마크로글로불린 및 C1-억제제를 비롯한 프로테아제 억제제와 반응한다. 흥미롭게도, 헤파린은 고분자량 키니노젠 (HMWK)의 존재 하에 항트롬빈 III에 의한 혈장 칼리크레인의 억제를 유의하게 가속화한다. 혈액에서, 혈장 칼리크레인의 대부분은 HMWK와 복합체를 형성하여 순환한다. 혈장 칼리크레인은 HMWK를 절단하여 브라디키닌을 유리시킨다. 브라디키닌 방출은 혈관 투과성 및 혈관확장의 증가를 유발한다 (검토를 위해, 문헌 [Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, pp. 105-128 (1998)] 참조).
- [0355] 또한, 공지된 세린 프로테아제 억제제와 비교하여 시험관내 응고 검정, 예컨대 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 또는 프로트롬빈 시간 (PT) 검정에서 개선된 활성을 갖는 신규 화합물을 밝혀내는 것이 바람직하다 (aPTT 및 PT 검정의 설명에 대해, 문헌 [Goodnight, S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 2nd Ed., pp. 41-51, McGraw-Hill, New York (2001)] 참조).
- [0356] 예로서 제공되고 제한하는 것으로 의도되지 않는 하기 카테고리 중 하나 이상에서, 공지된 세린 프로테아제 억

제제와 비교하여 유리하고 개선된 특징을 갖는 화합물을 밝혀내는 것이 또한 필요하고 바람직하다: (a) 경구 생체이용률, 반감기, 및 클리어런스를 비롯한 약동학적 특성; (b) 제약 특성; (c) 투여량 요건; (d) 혈중 농도 최고효과 대 최저효과 특징을 감소시키는 인자; (e) 효소에서 활성 약물의 농도를 증가시키는 인자; (f) 임상적 약물-약물 상호작용에 대한 부담을 감소시키는 인자; (g) 다른 생물학적 표적에 대한 선택성을 비롯한 유해 부작용에 대한 잠재력을 감소시키는 인자; 및 (h) 제조 비용 또는 실행가능성을 개선시키는 인자, (i) 용해도 프 로파일 및 약동학과 같은 비경구 작용제로서 사용하기에 이상적인 인자.

- [0357] 전임상 연구는, 지혈이 보존된 용량에서, 동맥 혈전증의 토끼 및 래트 모델에서의 소분자 인자 XIa 억제제의 유의한 항혈전 효과를 증명하였다 (문헌 [Wong P.C. et al., American Heart Association Scientific Sessions, Abstract No. 6118, November 12-15, 2006; Schumacher, W. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol. 3 (Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., European Journal of Pharmacology, pp. 167-174 (2007)]). 또한, 특정 XIa 억제제에 의한 aPTT의 시험관내 연장은 본 발명자들의 혈전증 모델에서의 우수한 효능 예측자인 것으로 관찰되었다. 따라서, 시험관내 aPTT 시험은 생체내 효능에 대한 대용물로서 이용될 수 있다.
- [0358] 본원에 사용된 용어 "환자"는 모든 포유동물 종을 포함한다.
- [0359] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포괄하며, (a) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그 발달을 정지시키는 것; 및/또는 (b) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다.
- [0360] 본원에 사용된 "예방" 또는 "방지"는 임상적 질환-상태의 발생 확률을 감소시키는 것을 목표로 하는, 포유동물, 특히 인간에서의 준임상적 질환-상태의 예방적 치료를 포괄한다. 환자는 일반적인 집단과 비교하여 임상적 질환 상태를 겪을 위험을 증가시키는 것으로 공지된 인자에 기반하여 예방적 요법을 위해 선택된다. "예방" 요법은 (a) 1차 예방 및 (b) 2차 예방으로 구분될 수 있다. 1차 예방은 임상적 질환 상태를 아직 나타내지 않은 대상체에서의 치료로서 정의되고, 반면에 2차 예방은 동일하거나 또는 유사한 임상적 질환 상태의 제2 발생을 방지하는 것으로서 정의된다.
- [0361] 본원에 사용된 "위험 감소"는 임상적 질환 상태 발병의 발생률을 저하시키는 요법을 포괄한다. 이에 따라, 1차 및 2차 예방 요법은 위험 감소의 예이다.
- [0362] "치료 유효량"은 인자 XIa 및/또는 혈장 칼리크레인을 억제하고/거나 본원에 나열된 장애를 예방 또는 치료하기 위해 단독으로 또는 조합하여 투여될 때 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다. 조합물에 적용되는 경우에, 상기 용어는 조합하여, 연속적으로, 또는 동시에 투여되는지의 여부에 관계없이, 예방 또는 치료 효과를 유발하는 활성 성분들의 합한 양을 지칭한다.
- [0363] 본원에 사용된 용어 "혈전증"은 혈전의 형성 또는 존재; 혈관에 의해 공급되는 조직의 허혈 또는 경색을 야기할 수 있는 혈관 내 응고를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "색전증"은 혈류에 의해 그의 침적 부위로 보내진 응괴 또는 이물질에 의해 동맥이 갑작스럽게 차단되는 것을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "혈전색전증"은 원래의 부위로부터 혈류에 의해 운반되어 또 다른 혈관을 막는 혈전성 물질로의 혈관 폐쇄를 지칭한다. 용어 "혈전색전성 장애"는 "혈전성" 및 "색전성" 장애 (상기에 정의됨) 둘 다를 수반한다.
- [0364] 본원에 사용된 용어 "혈전색전성 장애"는 동맥 심혈관 혈전색전성 장애, 정맥 심혈관 또는 뇌혈관 혈전색전성 장애, 및 심방실에서의 또는 말초 순환에서의 혈전색전성 장애를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "혈전색전성 장애"는 또한 불안정형 협심증 또는 다른 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 최초 또는 재발성 심근경색, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료 이식물, 장치, 또는 절차로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택되지만 이에 제한되지 않는 특정 장애를 포함한다. 의료 이식물 또는 장치는 인공 판막, 인공 밸브, 유치 카테터, 스텐트, 혈액 산소공급기, 단락, 혈관 접근 포트, 심실 보조 장치 및 인공 심장 또는 심방실, 및 혈관 이식편을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 절차는 심폐 우회로, 경피 관상동맥 개입, 및 혈액투석을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 실시양태에서, 용어 "혈전색전성 장애"는 급성 관상동맥 증후군, 졸중, 심부 정맥 혈전증, 및 폐 색전증을 포함한다.
- [0365] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥

색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료 이식물, 장치, 또는 절차로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택된 혈전색전성 장애의 치료 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 급성 관상동맥 증후군, 졸중, 정맥 혈전증, 심방 세동, 및 의료 이식물 및 장치로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택된 혈전색전성 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0366] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 심근경색, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료 이식물, 장치, 또는 절차로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택된 혈전색전성 장애의 1차 예방 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 급성 관상동맥 증후군, 졸중, 정맥 혈전증, 및 의료 이식물 및 장치로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택된 혈전색전성 장애의 1차 예방 방법을 제공한다.

[0367] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 재발성 심근경색, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료 이식물, 장치, 또는 절차로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택된 혈전색전성 장애의 2차 예방을 위한 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 급성 관상동맥 증후군, 졸중, 심방 세동 및 정맥 혈전증으로부터 선택된 혈전색전성 장애의 2차 예방 방법을 제공한다.

[0368] 본원에 사용된 용어 "졸중"은 총경동맥, 내경동맥, 또는 뇌내 동맥에서의 폐쇄성 혈전증에서 비롯되는 색전성 졸중 또는 아테롬성혈전성 졸중을 지칭한다.

[0369] 혈전증은 혈관 폐쇄 (예를 들어, 우회술 후) 및 재폐쇄 (예를 들어, 경피 경관 관상 동맥성형술 동안 또는 그 후)를 포함함에 주의한다. 혈전색전성 장애는 아테롬성동맥경화증, 수술 또는 수술 합병증, 장기간 고정화, 심방 세동, 선천성 혈전성향증, 암, 당뇨병, 의약 또는 호르몬의 영향, 및 임신 합병증을 포함하지만 이에 제한되지 않는 상태에서부터 유발될 수 있다.

[0370] 혈전색전성 장애는 아테롬성동맥경화증을 앓는 환자와 빈번하게 연관된다. 아테롬성동맥경화증에 대한 위험 인자는 남성 성별, 연령, 고혈압, 지질 장애, 및 당뇨병을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 아테롬성동맥경화증에 대한 위험 인자는 동시에 아테롬성동맥경화증의 합병증, 즉 혈전색전성 장애에 대한 위험 인자이다.

[0371] 유사하게, 심방 세동은 혈전색전성 장애와 빈번하게 연관된다. 심방 세동 및 후속적 혈전색전성 장애에 대한 위험 인자는 심혈관 질환, 류마티스성 심장 질환, 비류마티스성 승모판 질환, 고혈압 심혈관 질환, 만성 폐 질환, 및 다양한 기타 심장 이상 뿐만 아니라 갑상선종독증을 포함한다.

[0372] 당뇨병은 아테롬성동맥경화증 및 혈전색전성 장애와 빈번하게 연관된다. 보다 일반적인 제2형에 대한 위험 인자는 가족력, 비만, 신체적 비활동성, 인종/민족, 이전의 공복 글루코스 장애 또는 글루코스 내성 검사 장애, 임신성 당뇨병 또는 "거대아" 출산의 이력, 고혈압, 저 HDL 콜레스테롤, 및 다낭성 난소 증후군을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0373] 선천성 혈전성향증에 대한 위험 인자는 응고 인자의 기능 획득 돌연변이 또는 항응고 또는 섬유소용해 경로에서의 기능 상실 돌연변이를 포함한다.

[0374] 혈전증은 다양한 종양 유형, 예를 들어 췌장암, 유방암, 뇌 종양, 폐암, 난소암, 전립선암, 위장 악성종양, 및 호지킨 또는 비-호지킨 림프종과 연관되어 있다. 최근 연구는 혈전증을 앓는 환자에서의 암의 빈도가 일반적 집단에서의 특정한 암 유형의 빈도를 반영한다는 것을 시사한다 (문헌 [Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722 (2005)]). 따라서, 혈전증과 연관된 가장 일반적인 암은 남성에서 전립선암, 결장직장암, 뇌암, 및 폐암이고, 여성에서 유방암, 난소암, 및 폐암이다. 암 환자에서의 정맥 혈전색전증 (VTE) 관찰 비율은 유의하다. 상이한 종양 유형 사이의 다양한 VTE 비율은 환자 집단의 선택과 관련된 가능성이 높다. 혈전증에 대한 위험이 있는 암 환자는 하기 위험 인자 중 임의의 것 또는 모두를 보유할 수 있다: (i) 암의 병기 (즉, 전이의 존재), (ii) 중심 정맥 카테터의 존재, (iii) 수술, 및 화학요법을 포함하는 항암 요법, 및 (iv) 호르몬 및 항혈관신생 약물. 따라서, 진행성 종양을 갖는 환자에게 헤파린 또는 저분자량 헤파린을 투여하는 것은 혈전색전성 장애를 예방하는 일반적인 임상 행위이다. 수많은 저분자량 헤파린 제제가 이들 적응증에 대해 FDA에 의해 승인받았다.

- [0375] 의학적 암 환자에서 VTE의 예방을 고려하는 경우 3가지 주요 임상적 상황이 존재한다: (i) 환자가 장기간 동안 병상에 있음; (ii) 외래 환자가 화학요법 또는 방사선을 받고 있음; (iii) 환자가 중심 정맥 유지 카테터를 갖고 있음. 미분획 헤파린 (UFH) 및 저분자량 헤파린 (LMWH)은 수술을 겪은 암 환자에서 효과적인 항혈전제이다 (문헌 [Mismetti, P. et al., British Journal of Surgery, 88:913-930 (2001)]).
- [0376] A. 시험관내 검정
- [0377] 응고 인자 XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, 혈장 칼리크레인 또는 트롬빈의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 유효성은 각각의 정제된 관련 세린 프로테아제 및 적절한 합성 기질을 이용하여 결정할 수 있다. 관련 세린 프로테아제에 의한 발색 또는 형광 기질의 가수분해의 비율은 본 발명의 화합물의 부재 및 존재 둘 다에 대해 측정하였다. 기질의 가수분해는 405 nm에서의 흡광도의 증가를 측정함으로써 분광광도측정법으로 모니터링되는 pNA (파라 니트로아닐린)의 방출, 또는 380 nm에서의 여기와 460 nm에서의 방출의 증가를 측정함으로써 분광형광측정법으로 모니터링되는 AMC (아미노 메틸쿠마린)의 방출을 유발하였다. 억제제 존재 하의 흡광도 또는 형광 변화 비율의 감소는 효소 억제를 나타낸다. 이러한 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 본 검정의 결과는 억제 상수인 K_i 로 표현된다.
- [0378] 인자 XIa 결정은 145 mM NaCl, 5 mM KCl, 및 0.1% PEG 8000 (폴리에틸렌 글리콜; 제이티 베이커(JT Baker) 또는 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific))을 함유하는 50 mM 헤파스 완충제 (pH 7.4) 중에서 수행하였다. 상기 결정은 75-200 pM 최종 농도의 정제된 인간 인자 XIa (헤마톨로직 테크놀로지스(Haematologic Technologies)) 및 0.0002-0.001 M 농도의 합성 기질 S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; 크로모게닉스(CHROMOGENIX)® 또는 아나스펙(AnaSpec))을 이용하여 수행하였다.
- [0379] 인자 VIIa 결정은 0.005 M 염화칼슘, 0.15 M 염화나트륨, 0.1 % PEG 8000을 함유하는 0.05 M 헤파스 완충제 (pH 7.5) 중에서 수행하였다. 상기 결정은 1-5 nM 최종 검정 농도의 정제된 인간 인자 VIIa (헤마톨로직 테크놀로지스) 또는 재조합 인간 인자 VIIa (노보 노르디스크(Novo Nordisk)), 10-40 nM 농도의 재조합 가용성 조직 인자 및 0.001-0.0075 M 농도의 합성 기질 H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; 크로모게닉스® 또는 BMPM-2; 아나스펙)를 이용하여 수행하였다.
- [0380] 인자 IXa 결정은 0.005 M 염화칼슘, 0.1 M 염화나트륨, 0.0001 M 레플루단 (버렉스(Berlex)), 0.05 M 트리스염기 및 0.5% PEG 8000 (pH 7.4) 중에서 수행하였다. 레플루단은 인간 인자 IXa의 상업적 제제 내 소량의 트롬빈을 억제하기 위해 첨가하였다. 상기 결정은 20-100 nM 최종 검정 농도의 정제된 인간 인자 IXa (헤마톨로직 테크놀로지스) 및 0.0004-0.0005 M 농도의 합성 기질 PCIXA2100-B (센터캡(CenterChem)) 또는 페파플루오르(Pefalfluor) IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; 센터캡)을 이용하여 수행하였다.
- [0381] 인자 Xa 결정은 0.2 M 염화나트륨 및 0.5% PEG 8000을 함유하는 0.1 M 인산나트륨 완충제 (pH 7.5) 중에서 수행하였다. 상기 결정은 150-1000 pM 최종 검정 농도의 정제된 인간 인자 Xa (헤마톨로직 테크놀로지스) 및 0.0002-0.00035 M 농도의 합성 기질 S-2222 (Bz-Ile-Glu (감마-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; 크로모게닉스®)를 이용하여 수행하였다.
- [0382] 인자 XIIa 결정은 145 mM NaCl, 5 mM KCl, 및 0.1% PEG 8000을 함유하는 50 mM 헤파스 완충제 (pH 7.4) 중에서 수행하였다. 상기 결정은 4 nM 최종 농도의 정제된 인간 인자 XIIa (아메리칸 다이아그노스티카(American Diagnostica)) 및 0.00015 M 농도의 합성 기질 스펙트로자임(SPECTROZYME)® #312 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; 아메리칸 다이아그노스티카)를 이용하여 수행하였다.
- [0383] 혈장 칼리크레인 결정은 0.1-0.2 M 염화나트륨 및 0.5% PEG 8000을 함유하는 0.1 M 인산나트륨 완충제 (pH 7.5) 중에서 수행하였다. 상기 결정은 200 pM 최종 검정 농도의 정제된 인간 칼리크레인 (엔자임 리서치 래보러토리즈(Enzyme Research Laboratories)) 및 0.00008-0.0004 M 농도의 합성 기질 S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; 크로모게닉스®)를 이용하여 수행하였다. K_i 의 계산을 위해 사용된 K_m 값은 0.00005 내지 0.00007 M이었다.
- [0384] 트롬빈 결정은 0.2 M 염화나트륨 및 0.5% PEG 8000을 함유하는 0.1 M 인산나트륨 완충제 (pH 7.5) 중에서 수행하였다. 상기 결정은 200-250 pM 최종 검정 농도의 정제된 인간 알파 트롬빈 (헤마톨로직 테크놀로지스 또는 엔자임 리서치 래보러토리즈) 및 0.0002-0.00026 M 농도의 합성 기질 S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; 크로모게닉스®)을 이용하여 수행하였다.
- [0385] 각각의 프로테아제에 의한 기질 가수분해에 대한 미카엘리스(Michaelis) 상수인 K_m 은 라인위버 및 버크

(Lineweaver and Burk)의 방법을 이용하여 25°C에서 결정하였다. K_i 의 값은 프로테아제를 억제제의 존재 하에 기질과 반응시킴으로써 결정하였다. 반응은 (프로테아제에 따라서) 20-180분의 기간 동안 진행되도록 하였고 속도 (흡광 또는 형광 변화 대 시간의 비율)를 측정하였다. 하기 관계식을 K_i 값을 계산하는데 사용하였다:

- [0386] 하나의 결합 부위를 갖는 경쟁적 억제제에 대한 $(v_0 - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$; 또는
- [0387] $v_s/v_0 = A + ((B-A)/1 + ((IC_{50}/(I)_n))$; 및
- [0388] 경쟁적 억제제에 대한 $K_i = IC_{50}/(1 + S/K_m)$
- [0389] 상기 식에서
- [0390] v_0 는 억제제 부재 하의 대조군의 속도이고;
- [0391] v_s 는 억제제 존재 하의 속도이고;
- [0392] I 는 억제제의 농도이고;
- [0393] A 는 남아 있는 최소 활성이고 (일반적으로 0에 고정됨);
- [0394] B 는 남아 있는 최대 활성이고 (일반적으로 1.0에 고정됨);
- [0395] n 은 잠재적 억제제 결합 부위의 수 및 협동성의 측정값인 힐(Hill) 계수이고;
- [0396] IC_{50} 은 검정 조건 하에 50% 억제를 생성하는 억제제의 농도이고;
- [0397] K_i 는 효소:억제제 복합체의 해리 상수이고;
- [0398] S 는 기질의 농도이고;
- [0399] K_m 은 기질에 대한 미카엘리스 상수이다.
- [0400] 화합물의 선택성은 관심 프로테아제에 대한 K_i 값과 주어진 프로테아제에 대한 K_i 값의 비 (즉, FXIa 대 프로테아제 P에 대한 선택성 = 프로테아제 P에 대한 K_i / FXIa에 대한 K_i)를 취함으로써 평가할 수 있다. 20 초과와 선택성 비를 갖는 화합물은 선택적인 것으로 간주된다. 100 초과와 선택성 비를 갖는 화합물이 바람직하고, 500 초과와 선택성을 갖는 화합물이 더 바람직하다.
- [0401] 응고의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 유효성은 표준 또는 변형된 응고 검정을 사용하여 결정할 수 있다. 억제제 존재 하의 혈장 응고 시간의 증가는 항응고를 나타낸다. 상대 응고 시간은 억제제 존재 하의 응고 시간을 억제제 부재 하의 응고 시간으로 나눈 것이다. 본 검정의 결과는, 각각 50 또는 100 퍼센트까지 응고 시간을 증가시키는데 요구되는 억제제 농도인 IC1.5x 또는 IC2x로 표현할 수 있다. IC1.5x 또는 IC2x는 IC1.5x 또는 IC2x를 포함하는 억제제 농도를 이용하는 상대 응고 시간 대 억제제 농도 플롯으로부터 선형 내삽에 의해 밝혀낸다.
- [0402] 응고 시간은 시트르산 첨가 정상 인간 혈장 뿐만 아니라 수많은 실험 동물 중 (예를 들어, 래트 또는 토끼)으로부터 획득한 혈장을 이용하여 결정한다. 화합물을 10 mM DMSO 원액으로 시작하여 혈장 중에 희석한다. DMSO의 최종 농도는 2% 미만이다. 혈장 응고 검정은 자동화 응고 분석기 (시스멕스(Sysmex), 데이드-베링(Dade-Behring), 일리노이주)에서 수행한다. 유사하게, 응고 시간은 본 발명의 화합물을 투여한 실험 동물 중 또는 인간으로부터 결정할 수 있다.
- [0403] 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT)은 알렉신(ALEXIN)® (트리니티 바이오테크(Trinity Biotech), 아일랜드) 또는 액틴(ACTIN)® (데이드-베링, 일리노이주)을 포장 삼입물에서의 지침에 따라 이용하여 결정한다. 혈장 (0.05 mL)을 1분 동안 37°C로 가온한다. 알렉신® 또는 액틴® (0.05 mL)을 혈장에 첨가하고, 추가로 2 내지 5분 동안 인큐베이션한다. 염화칼슘 (25 mM, 0.05 mL)을 반응물에 첨가하여 응고를 개시시킨다. 응고 시간은 염화칼슘을 첨가한 순간부터 응고가 검출될 때까지의 초 단위 시간이다.
- [0404] 프로트롬빈 시간 (PT)은 트롬보플라스틴 (트롬보플라스틴 C 플러스, 데이드-베링, 일리노이주)을 포장 삼입물에서의 지침에 따라 이용하여 결정한다. 혈장 (0.05 mL)을 1분 동안 37°C로 가온한다. 트롬보플라스틴 (0.1 mL)을 혈장에 첨가하여 응고를 개시시킨다. 응고 시간은 트롬보플라스틴을 첨가한 순간부터 응고가 검출될 때까

지의 초 단위 시간이다.

[0405] 하기 개시된 실시예는 상기에 기재된 인자 XIa 검정에서 시험되었고, 인자 XIa 억제 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 10 μ M (10000 nM) 이하의 인자 XIa 억제 활성 (K_i 값) 범위가 관찰되었다. 결과는 표 1 및 A에 나타낸다. 표 A의 활성 범위는 하기와 같다: A는 500-5000 나노몰 (nM)이고; B는 100-500 nM이고; C는 5-10 nM이고; D는 5 nM 미만이다. 표의 실시예 번호를 이용하여 화합물의 구조를 본원에서 찾을 수 있다는 것에 주의한다.

[0406] 표 1

실시예 번호	인자 XIa K_i (nM)
1	<5.00
4	10.26
7	49.73
13	<5.00
15	2440.00
16	2294.00
22	<5.00
28	1217.00
37	86.45
41	5641.00
43	20.60
52	<5.00
63	34.46

[0407]

실시예 번호	인자 XIa Ki (nM)
71	491.50
81	<5.00
90	314.00
94	<5.00
98	632.4
106	<5.00
119	<5.00
125	1006.00
128	132.70
131	<5.00
155	<5.00
169	516.80
175	<5.00
184	<5.00
189	1690.00
191	1051.00
193	107.30
196	843.70
198	5736.00
215	<5.00
216	955.00
228	<5.00
235	74.48
237	4617.00
240	47.10
250	<5.00
257	2570.00
266	<5.00

[0408]

[0409] 표 A

실시예 번호	인자 X _{1a} Ki (nM)
2	B
3	D
5	C
6	C
8	C
9	C
10	C
11	D
12	C
14	D
17	C
18	D
19	C
20	C
21	D
23	C
24	C
25	C
26	C
27	D
29	C
30	B
31	D
32	B
33	C
34	D
35	D
36	B
38	C
39	C

[0410]

실시예 번호	인자 XIa Ki (nM)
40	D
42	C
44	C
45	C
46	D
47	D
48	B
49	D
50	B
51	C
53	D
54	D
55	B
56	C
57	C
58	B
59	C
60	D
61	C
62	D
64	D
65	C
66	C
67	B
68	B
69	B
70	B
72	A
73	A
74	B

[0411]

실시예 번호	인자 XIa Ki (nM)
75	B
76	A
77	B
78	D
79	D
80	D
82	D
83	D
84	D
85	D
86	D
87	D
88	C
89	D
91	C
92	D
93	C
95	D
96	D
97	D
99	D
100	D
101	D
102	C
103	D
104	D
105	D
107	C
108	D
109	C

[0412]

실시예 번호	인자 XIa Ki (nM)
110	C
111	A
112	D
113	B
114	D
115	D
116	D
117	D
118	C
120	D
121	D
122	D
123	D
124	D
126	D
127	D
129	D
130	D
132	B
133	D
134	D
135	D
136	D
137	D
138	D
139	D
140	D
141	D
142	D
143	D

[0413]

실시예 번호	인자 XIa Ki (nM)
144	D
145	D
146	D
147	D
148	D
149	D
150	D
151	D
152	D
153	C
154	D
156	C
157	C
158	D
159	D
160	C
161	D
162	D
163	C
164	D
165	C
166	C
167	C
168	D
170	D
171	C
172	D
173	C
174	D
176	D

[0414]

실시예 번호	인자 XIa Ki (nM)
177	C
178	D
179	B
180	D
181	C
182	C
183	B
185	C
186	A
187	B
188	D
190	C
192	C
194	D
195	D
197	C
199	D
200	B
201	D
202	B
203	C
204	D
205	C
206	D
207	C
208	D
209	D
210	D
211	D
212	D

[0415]

실시예 번호	인자 XIa Ki (nM)
213	D
214	D
217	D
218	D
219	D
220	D
221	C
222	D
223	D
224	C
225	D
226	C
227	D
229	B
230	B
231	B
232	C
233	C
234	C
236	C
238	C
239	D
241	D
242	B
243	D
244	D
245	D
246	D
247	D
248	D

[0416]

실시예 번호	인자 XIa Ki (nM)
249	D
251	D
252	D
253	C
254	D
255	D
256	D
258	D
259	D
260	D
261	D
262	D
263	D
264	D
265	D
267	D
268	D
269	D
270	D

[0417]

[0418]

B. 생체내 검정

[0419]

항혈전제로서의 본 발명의 화합물의 유효성은 생체내 전기 유도 경동맥 혈전증 모델 및 생체내 토끼 동맥-정맥 단락 혈전증 모델을 비롯한, 관련 생체내 혈전증 모델을 이용하여 결정할 수 있다.

[0420]

a. 생체내 전기 유도 경동맥 혈전증 (ECAT) 모델

[0421]

왕(Wong) 등 (문헌 [J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)])에 의해 기재된 토끼 ECAT 모델을 본 연구에 사용할 수 있다. 수컷 뉴질랜드 백색 토끼를 케타민 (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) 및 크실라진 (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM)으로 마취시킨다. 이들 마취제는 필요에 따라 보충된다. 전자기 유량 프로브는 단리된 경동맥의 절편 상에 위치시켜 혈류를 모니터링한다. 시험 작용제 또는 비히클은 혈전증의 개시 전 또는 후에 (i.v., i.p., s.c. 또는 경구로) 주어질 것이다. 혈전증 개시 전의 약물 치료는 혈전 형성의 위험을 예방하고 감소시키는 시험 작용제의 능력을 모델링하는데 사용되는 반면, 개시 후 투여는 기존 혈전성 질환을 치료하는 능력을 모델링하는데 사용된다. 혈전 형성은 외부 스테인레스-스틸 양극성 전극을 이용하여 4 mA에서 3분 동안 경동맥을 전기 자극함으로써 유도한다. 경동맥 혈류를 90분 주기에 걸쳐 연속적으로 측정하여 혈전-유도 폐쇄를 모니터링하였다. 90분에 걸친 총 경동맥 혈류를 사다리꼴 규칙에 의해 계산한다. 이어서 90분에 걸친 총 경동맥 혈류를, 대조군 혈류가 90분 동안 연속적으로 유지되었을 경우에 생성될 것인 총 대조군 경동맥 혈류의 퍼센트로 전환함으로써 90분에 걸친 평균 경동맥 혈류를 결정한다. 화합물의 ED₅₀ (90분에 걸친 평균 경동맥 혈류를 대조군의 50%까지 증가시키는 용량)은 힐 S자형 E_{max} 방정식 (델타그래프(DeltaGraph); SPSS 인크., 일리노이주 시카고)을 이용하여 비선형 최소 제곱 회귀 프로그램에 의해 추정한다.

[0422]

b. 생체내 토끼 동맥-정맥 (AV) 단락 혈전증 모델

[0423]

왕 등 (문헌 [Wong, P.C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 292:351-357 (2000)])에 의해 기재된 토끼 AV 단락 모델을 본 연구에 사용할 수 있다. 수컷 뉴질랜드 백색 토끼를 케타민 (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) 및 크실라진 (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM)으로 마취시켰다. 이들 마취제는 필요에 따라 보충된다. 대퇴 동맥, 경정맥 및 대퇴 정맥을 단리시키고 카테터를 삽입한다. 염수-충진된 AV 단락 장치를 대퇴 동맥 캐논러와 대퇴 정맥 캐논러 사이에 연결한다. AV 단락 장치는 타이곤 튜빙(tygon tubing)의 외부 부품 (길이 = 8 cm; 내부 직경 = 7.9 mm) 및 튜빙의 내부 부품 (길이 = 2.5 cm; 내부 직경 = 4.8 mm)으로 구성된다. AV 단락은 또한 8 cm 길이 2-0 실크 실 (에티콘(Ethicon), 뉴저지주 소메르빌)을 포함한다. 혈액은 대퇴 동맥으로부터 AV-단락을 통해 대퇴 정맥으로 흐른다. 실크 실에 대한 혈류의 노출은 상당한 양의 혈전 형성을 유도한다. 40분 후, 단락을 분리하고, 혈전으로 덮인 실크 실을 칭량한다. 시험 작용제 또는 비히클은 AV 단락의 개방 전에 제공될 것이다

(i.v., i.p., s.c. 또는 경구로). 혈전 형성의 억제 백분율을 각각의 처리 군에 대해 결정한다. ID₅₀ 값 (혈전 형성의 50% 억제를 생성하는 용량)은 힐 S자형 E_{max} 방정식 (델타그래프; SPSS 인크., 일리노이주 시카고)을 이용하여 비선형 최소제곱 회귀 프로그램에 의해 추정한다.

[0424] 이들 화합물의 항염증 효과는 C1-에스테라제 억제제 결핍 마우스를 이용하여 에반스 블루(Evans Blue) 염료 혈관외유출 검정으로 입증할 수 있다. 상기 모델에서, 마우스에 본 발명의 화합물을 투여하고, 에반스 블루 염료를 꼬리 정맥을 통해 주사하고, 블루 염료의 혈관외유출을 조직 추출물로부터 분광광도측정 수단에 의해 결정한다.

[0425] 예를 들어, 온-펌프 심혈관 절차 중에 관찰되는 것과 같은 전신성 염증 반응 증후군을 감소 또는 예방하는 본 발명의 화합물의 능력은 시험관내 관류 시스템에서, 또는 개 및 개코원숭이를 비롯한 보다 큰 포유동물에서의 온-펌프 외과적 절차에 의해 시험할 수 있다. 본 발명의 화합물의 이익을 평가하기 위한 관독값은, 예를 들어 감소된 혈소판 손실, 감소된 혈소판/백혈구 복합체, 혈장에서의 감소된 호중구 엘라스타제 수준, 보체 인자의 감소된 활성화, 및 접착 활성화 단백질 (혈장 칼리크레인, 인자 XII, 인자 XI, 고분자량 키니노젠, C1-에스테라제 억제제)의 감소된 활성화 및/또는 소모를 포함한다.

[0426] 본 발명의 화합물은 또한 추가의 세린 프로테아제, 특히 인간 트롬빈, 인간 혈장 칼리크레인 및 인간 플라스민의 억제제로서 유용할 수 있다. 그의 억제 작용 때문에, 상기 화합물은 혈액 응고, 섬유소용해, 혈압 조절 및 염증을 비롯한 생리학적 반응의 예방 또는 치료, 및 상기에서 언급된 부류의 효소에 의해 촉매되는 상처 치유에서의 용도에 대해 지시된다. 구체적으로, 상기 화합물은 상기에서 언급된 세린 프로테아제의 상승된 트롬빈 활성으로부터 비롯되는 질환, 예컨대 심근경색의 치료용 약물, 및 진단 및 기타 상업적 목적을 위해 혈액을 혈장으로 가공할 때 항응고제로서 사용되는 시약으로서 유용성을 갖는다.

[0427] V. 제약 조성물, 제제 및 조합물

[0428] 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 지연 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀전과 같은 경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 이들은 또한 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있고, 사용되는 모든 투여 형태는 제약업계의 숙련자에게 익히 공지되어 있다. 이들은 단독으로 투여될 수도 있지만, 일반적으로는 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실무를 기초로 선택되는 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0429] 용어 "제약 조성물"은 본 발명의 화합물을 하나 이상의 추가적 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 조성물을 의미한다. "제약상 허용되는 담체"는 투여 방식 및 투여 형태의 특성에 따라 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위해 당업계에서 일반적으로 허용되는 매질, 즉 예를 들어 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동성 조절제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 퍼프제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분산화제를 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 당업자의 이해 범위 내에서 다수의 인자에 따라 제제화된다. 이들은 비제한적으로 제제화된 활성제의 유형 및 특성; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및 목적하는 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반고체 투여 형태도 포함한다. 이러한 담체는 활성제 이외에 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있으며, 이러한 부가적 성분은 당업자에게 익히 공지된 다양한 목적을 위해, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 이들의 선택과 관련된 요인에 대한 기재내용은, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990)]과 같은 용이하게 입수가능한 다양한 공급원에서 발견된다.

[0430] 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법은, 물론 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징, 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 특성 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료의 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다. 의사 또는 수의사는 혈전색전성 장애의 진행을 예방, 역행 또는 정지시키는데 필요한 약물의 유효량을 결정하고 처방할 수 있다.

[0431] 일반적 지침에 따라, 명시된 효능을 위해 사용되는 경우의 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중, 바람직하게는 1일 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 1.0 내지 약 20 mg/kg/일의 범위일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 투여량은 일정 속도 주입 동안 약 0.001 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여할 수 있거나, 또는 총 1일 투여량을 1일 2, 3 또는 4회 용량으로 나누어 투여할 수 있다.

- [0432] 본 발명의 화합물은 또한 비경구 투여 (예를 들어, 정맥내, 동맥내, 근육내 또는 피하)로 투여될 수 있다. 정맥내 또는 동맥내 투여되는 경우, 용량은 연속적으로 간헐적으로 제공될 수 있다. 추가로, 제제는 활성 제약 성분의 점차적인 방출을 보장하는 근육내 및 피하 전달용으로 개발될 수 있다.
- [0433] 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클의 국소 사용을 통해 비강내 형태로, 또는 경피 피부 패치를 사용하여 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되는 경우, 투여량 투여는 물론 투여 요법 전반에 걸쳐 간헐적이기보다는 연속적일 것이다.
- [0434] 화합물은 전형적으로 의도된 투여 형태, 예를 들어 경구용 정제, 캡슐, 엘릭시르 및 시럽에 대하여 적합하게 선택되며, 통상적인 제약 실무에 부합하는 적합한 제약 희석제, 부형제 또는 담체 (집합적으로, 본원에서 제약 담체로 지칭됨)와 혼합하여 투여된다.
- [0435] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로의 경구 투여의 경우, 활성 약물 성분을 경구용 비독성의 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산 칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 조합할 수 있으며; 액체 형태로의 경구 투여의 경우, 경구 약물 성분을 임의의 경구용 비독성의 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합할 수 있다. 또한, 원하거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물 내로 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 감, 예컨대 아카시아, 트라가칸트, 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에서 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제는 비제한적으로 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다.
- [0436] 본 발명의 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.
- [0437] 본 발명의 화합물은 또한 표적화가능한 약물 담체로서의 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드 페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드-폴리리신을 포함할 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 한 부류의 생분해성 중합체, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엩실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토크테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아실레이트, 및 히드로겔의 가교결합 또는 양친매성 블록 공중합체와 커플링될 수 있다.
- [0438] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위 당 약 1 밀리그램 내지 약 1000 밀리그램의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 제약 조성물에서, 활성 성분은 대개 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1 내지 95 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0439] 젤라틴 캡슐은 활성 성분 및 분말화 담체, 예컨대 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등을 함유할 수 있다. 유사한 희석제를 사용하여 압축 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡슐 둘 다를 지속 방출 제품으로서 제조하여, 소정 기간에 걸친 의약의 지속 방출을 제공할 수 있다. 압축 정제는, 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅 또는 필름 코팅되거나, 또는 위장관에서의 선택적인 붕해를 위해 장용 코팅될 수 있다.
- [0440] 경구 투여용 액체 투여 형태는 환자 순응도를 증가시키기 위해 착색제 또는 향미제를 함유할 수 있다.
- [0441] 일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로스 (글루코스) 및 관련된 당 용액, 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구 용액에 적합한 담체이다. 비경구 투여용 용액은 바람직하게는 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제, 및 필요한 경우, 완충 물질을 함유한다. 항산화제, 예컨대 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산이 단독으로 또는 조합으로 적합한 안정화제이다. 시트르산 및 그의 염 및 나트륨 EDTA가 또한 사용된다. 또한, 비경구 용액은 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올을 함유할 수 있다.
- [0442] 적합한 제약 담체는 이 분야의 표준 참고 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company]에 기재되어 있다.

- [0443] 본 발명의 화합물을 다른 항응고제와 조합하는 경우, 예를 들어 1일 투여량은 본 발명의 화합물 약 0.1 내지 약 100 밀리그램, 및 환자 체중 1 킬로그램 당 약 0.1 내지 약 100 밀리그램일 수 있다. 정제 투여 형태를 위해, 본 발명의 화합물은 일반적으로 투여 단위 당 약 5 내지 약 100 밀리그램의 양으로 존재할 수 있으며, 제2 항응고제는 투여 단위 당 약 1 내지 약 50 밀리그램의 양으로 존재할 수 있다.
- [0444] 일반적 지침에 따라, 본 발명의 화합물을 항혈소판제와 조합하여 투여하는 경우, 1일 투여량은 전형적으로 환자 체중 1 킬로그램 당 본 발명의 화합물 약 0.01 내지 약 25 밀리그램 및 항혈소판제 약 50 내지 약 150 밀리그램, 바람직하게는 본 발명의 화합물 약 0.1 내지 약 1 밀리그램 및 항혈소판제 약 1 내지 약 3 밀리그램 일 수 있다.
- [0445] 본 발명의 화합물을 혈전용해제와 조합하여 투여하는 경우, 1일 투여량은 전형적으로 환자 체중 1 킬로그램 당 본 발명의 화합물 약 0.1 내지 약 1 밀리그램일 수 있고, 혈전용해제의 경우에는, 단독 투여되는 경우의 혈전용해제의 일반적인 투여량은 본 발명의 화합물과 조합하여 투여되는 경우의 약 50 내지 80% 만큼 감소될 수 있다.
- [0446] 특히 단일 투여량 단위로 제공되는 경우에, 조합된 활성 성분 사이의 화학적 상호작용에 대한 가능성이 존재한다. 이러한 이유로, 본 발명의 화합물 및 제2 치료제가 단일 투여량 단위로 조합된 경우에, 이들은 활성 성분이 단일 투여량 단위로 조합될지라도, 활성 성분 사이의 물리적 접촉은 최소화 (즉, 감소)되도록 제제화된다. 예를 들어, 하나의 활성 성분을 장용 코팅할 수 있다. 활성 성분 중 하나를 장용 코팅함으로써, 조합된 활성 성분 사이의 접촉을 최소화하는 것이 가능할 뿐만 아니라, 이들 성분 중 하나는 위에서 방출되지 않고 장에서 방출되도록 위장관에서 이들 성분 중 하나의 방출을 제어하는 것이 가능하다. 활성 성분 중 하나를 또한, 위장관 전반에 걸친 지속 방출에 영향을 주며 또한 조합된 활성 성분 사이의 물리적 접촉을 최소화시키는 물질로 코팅할 수 있다. 또한, 지속 방출 성분을 이 성분의 방출이 장에서만 일어나도록 추가로 장용 코팅할 수 있다. 또 다른 접근법은, 하나의 성분은 지속 방출 및/또는 장 방출 중합체로 코팅하고, 다른 성분은 또한 저점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)와 같은 중합체 또는 당업계에 공지된 다른 적절한 물질로 코팅하여, 활성 성분을 추가로 분리하는 조합 생성물의 제제화를 포함할 것이다. 중합체 코팅은 다른 성분과 상호작용하는 추가의 장벽을 형성하는 역할을 한다.
- [0447] 단일 투여 형태로 투여하든지, 또는 분리된 형태로 (그러나 동일한 방식으로 동시에) 투여하든지에 관계없이, 본 발명의 조합 생성물의 성분 사이의 접촉을 최소화시키는 이러한 방법, 뿐만 아니라 다른 방법들은 본 개시내용을 일단 숙지한 당업자에게 용이하게 명백할 것이다.
- [0448] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 칼륨 채널 개방제, 칼륨 채널 차단제, 칼슘 채널 차단제, 나트륨 수소 교환기 억제제, 항부정맥제, 항아테롬성동맥경화제, 항응고제, 항혈전제, 혈전용해촉진제, 피브리노겐 길항제, 이노제, 항고혈압제, ATPase 억제제, 미네랄코르티코이드 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 항당뇨병제, 항염증제, 항산화제, 혈관신생 조절제, 항골다공증제, 호르몬 대체 요법, 호르몬 수용체 조절제, 경구용 피임제, 항비만제, 항우울제, 항불안제, 항정신병제, 항증식제, 항종양제, 항레염제 및 위식도 역류 질환 작용제, 성장 호르몬제 및/또는 성장 호르몬 분비촉진제, 갑상선 모방제, 항감염제, 항바이러스제, 항박테리아제, 항진균제, 콜레스테롤/지질 저하제 및 지질 프로파일 요법, 및 허혈성 전처치 및/또는 심근 기질을 모방하는 작용제, 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0449] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 항부정맥제, 항고혈압제, 항응고제, 항혈소판제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제, 섬유소용해제, 칼슘 채널 차단제, 칼륨 채널 차단제, 콜레스테롤/지질 저하제 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0450] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 와파린, 미분획 헤파린, 저분자량 헤파린, 합성 펜타사카라이드, 히루딘, 아르가트로반, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 숀린다, 인도메타신, 메페나메이트, 디피리다몰, 드록시캄, 디클로페낙, 숀핀피라존, 피록시캄, 티클로피딘, 클로피도그렐, 티로피반, 엡티피바티드, 압식시맙, 멜라가트란, 크시멜라가트란, 디술페이도히루딘, 조직 플라스미노겐 활성화제, 개질된 조직 플라스미노겐 활성화제, 아니스트레플라제, 우로키나제 및 스트렙토키나제, 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0451] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제가 ACE 억제제, AT-1 수용체 길항제, 베타-아드레날린성 수용체 길항제, ETA 수용체 길항제, 이중 ETA/AT-1 수용체 길항제, 레닌 억제제 (알리스케린) 및 바소펩티다제 억제제로부터 선택된 항고혈압제, IKur 억제제로부터 선택된 항부정맥제, 트롬빈 억제제, 항트롬빈-III 활성화제, 헤파린 보조인자 II 활성화제, 다른 인자 XIa 억제제, 다른 칼리크레인 억제제, 플라스미노겐 활성화제 억제제

(PAI-1) 길항제, 트롬빈 활성화가능한 섬유소용해 억제제 (TAFI) 억제제, 인자 VIIa 억제제, 인자 IXa 억제제 및 인자 Xa 억제제로부터 선택된 항응고제, 또는 GPIIb/IIIa 차단제, GPIb/IX 차단제, 프로테아제 활성화 수용체 1 (PAR-1) 길항제, 프로테아제 활성화 수용체 4 (PAR-4) 길항제, 프로스타글란딘 E2 수용체 EP3 길항제, 콜라겐 수용체 길항제, 포스포디에스테라제-III 억제제, P2Y₁ 수용체 길항제, P2Y₁₂ 길항제, 트롬복산 수용체 길항제, 시클로옥시게나제-1 억제제 및 아스피린으로부터 선택된 항혈소판제, 또는 이들의 조합물인 제약 조성물을 제공한다.

[0452] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제(들)가 항혈소판제 또는 그의 조합물인 제약 조성물을 제공한다.

[0453] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제가 항혈소판제 클로피도그렐인 제약 조성물을 제공한다.

[0454] 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. "조합하여 투여되는" 또는 "조합 요법"이란 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료제가 치료되는 포유동물에 동시에 투여됨을 의미한다. 조합하여 투여되는 경우, 각각의 성분은 동시에 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 이에 따라, 각각의 성분은 개별적으로, 그러나 목적 치료 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여될 수 있다.

[0455] 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있는 화합물은 항응고제, 항트롬빈제, 항혈소판제, 섬유소용해제, 혈중 지질저하제, 항고혈압제 및 항허혈제를 포함하지지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0456] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 다른 항응고제 (또는 응고 억제제)는 와파린, 헤파린 (미분획 헤파린 또는 임의의 상업적으로 입수가능한 저분자량 헤파린, 예를 들어 로베녹스(LOVENOX)®), 합성 펜타사카라이드, 히루딘 및 아르기트로반을 비롯한 직접 작용 트롬빈 억제제, 뿐만 아니라 당업계에 공지된 다른 인자 VIIa 억제제, 인자 IXa 억제제, 인자 Xa 억제제 (예를 들어, 아릭스트라(ARIXTRA)®, 아픽사반, 리바록사반, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, 및 WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919, 및 WO 00/076970에 개시된 것들), 인자 XIa 억제제, 및 활성화 TAFI 및 PAI-1의 억제제를 포함한다.

[0457] 본원에 사용된 용어 항혈소판제 (또는 혈소판 억제제)는, 예를 들어 혈소판의 응집, 부착 또는 과립-함유물 분비를 억제하여 혈소판 기능을 억제하는 작용제를 나타낸다. 이러한 작용제는 공지된 다양한 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 예컨대 아세트아미노펜, 아스피린, 코데인, 디클로페낙, 드록시캠, 펜타닐, 이부프로펜, 인도메타신, 케토롤락, 메페나메이트, 모르핀, 나프록센, 페나세틴, 피록시캠, 수펜타닐, 숄핀피라존, 숄린달 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. NSAID 중에서 아스피린 (아세틸살리실산 또는 ASA) 및 피록시캠이 바람직하다. 다른 적합한 혈소판 억제제는 당단백질 IIb/IIIa 길항제 (예를 들어, 티로피반, 엡티피바티드, 암식시맙, 및 인테그렐린), 트롬복산-A2-수용체 길항제 (예를 들어, 이페트로반), 트롬복산-A-신테타제 억제제, 포스포디에스테라제-III (PDE-III) 억제제 (예를 들어, 디피리다몰, 실로스타졸) 및 PDE-V 억제제 (예컨대 실데나필), 프로테아제-활성화 수용체 1 (PAR-1) 길항제 (예를 들어, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 및 SCH-205831), 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 포함한다.

[0458] 아스피린의 존재 또는 부재 하에 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항혈소판제의 다른 예는 ADP (아데노신 디포스페이트) 수용체 길항제, 바람직하게는 퓨린성 수용체 P2Y₁ 및 P2Y₁₂의 길항제, 보다 더 바람직하게는 P2Y₁₂의 길항제이다. 바람직한 P2Y₁₂ 수용체 길항제는 클로피도그렐, 티클로피딘, 프라스그렐, 티카그렐로르 및 칸그렐로르, 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 포함한다. 티클로피딘 및 클로피도그렐은 또한 위장관에서 사용시 아스피린 보다 더 순한 것으로 공지되어 있으므로, 바람직한 화합물이다. 클로피도그렐이 훨씬 더 바람직한 작용제이다.

[0459] 바람직한 예는 본 발명의 화합물, 아스피린 및 또 다른 항혈소판제의 3중 조합물이다. 바람직하게는, 항혈소판제는 클로피도그렐 또는 프라스그렐, 보다 바람직하게는 클로피도그렐이다.

[0460] 본원에 사용된 용어 트롬빈 억제제 (또는 항트롬빈제)는 세린 프로테아제 트롬빈의 억제제를 나타낸다. 트롬빈을 억제함으로써, 다양한 트롬빈-매개 과정, 예컨대 트롬빈-매개 혈소판 활성화 (즉, 예를 들어 혈소판의 응집 및/또는 세로토닌을 포함하는 혈소판 과립 함유물의 분비) 및/또는 피브리 형성을 방해한다. 다수의 트롬빈 억제제가 당업자에게 공지되어 있으며, 이들 억제제는 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되도록 고려된다. 이러한 억제제는 보로아르기닌 유도제, 보로펩티드, 헤파린, 히루딘, 아르기트로반, 다비가트란, AZD-0837, 및 WO

98/37075 및 WO 02/044145에 개시된 것들, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 보로아르기닌 유도체 및 보로펩티드는 보론산의 N-아세틸 및 펩티드 유도체, 예컨대 리신, 오르니틴, 아르기닌, 호모아르기닌의 C-말단 α-아미노보론산 유도체, 및 그의 상응하는 이소티오우로늄 유사체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 히루딘은 본원에서 히롤로그(hirulog)로 지칭되는 히루딘의 적합한 유도체 또는 유사체, 예컨대 디술과토히루딘을 포함한다.

[0461] 본원에 사용된 용어 혈전용해 (또는 섬유소용해) 작용제 (또는 혈전용해제 또는 섬유소용해제)는 혈전을 용해시키는 작용제를 나타낸다. 이러한 작용제는 조직 플라스미노겐 활성화제 (TPA, 천연 또는 재조합) 및 이들의 변형된 형태, 아니스트렐라제, 우로키나제, 스트렙토키나제, 테넥테플라제 (TNK), 라노테플라제 (nPA), 인자 VIIa 억제제, 트롬빈 억제제, 인자 IXa, Xa 및 XIa의 억제제, PAI-I 억제제 (즉, 조직 플라스미노겐 활성화제 억제제의 불활성화제), 활성화 TAFI의 억제제, 알파-2-항플라스민 억제제, 및 아니소일화 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 복합체 (그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 포함)를 포함한다. 본원에 사용된 용어 아니스트렐라제는, 예를 들어 유럽 특허 출원 번호 028489 (이로써 그 개시내용이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 아니소일화 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 복합체를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 우로키나제는 이중 및 단일쇄 우로키나제 둘 다를 나타내는 것으로 의도되며, 후자는 또한 본원에서 프로우로키나제로 지칭된다.

[0462] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 콜레스테롤/지질 저하제 및 지질 프로파일 요법의 예는 HMG-CoA 리덕타제 억제제 (예를 들어, 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 및 다른 스타틴), 저-밀도 지단백질 (LDL) 수용체 활성화 조절제 (예를 들어, HOE-402, PCSK9 억제제), 담즙산 격리제 (예를 들어, 콜레스티라민 및 콜레스티폴), 니코틴산 또는 그의 유도체 (예를 들어, 니아스판 (NIASPAN)®), GPR109B (니코틴산 수용체) 조절제, 페노피브르산 유도체 (예를 들어, 겐피브로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 벤자피브레이트) 및 다른 퍼옥시좀 증식자-활성화 수용체 (PPAR) 알파 조절제, PPAR델타 조절제 (예를 들어, GW-501516), PPAR감마 조절제 (예를 들어, 로시글리타존), PPAR알파, PPAR감마 및 PPAR델타의 다양한 조합물의 활성을 조절하기 위한 다중 관능기를 갖는 화합물, 프로부콜 또는 그의 유도체 (예를 들어, AGI-1067), 콜레스테롤 흡수 억제제 및/또는 니만-픽(Niemann-Pick) C1-유사 수송체 억제제 (예를 들어, 에제티미브), 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제 (예를 들어, CP-529414), 스쿠알렌 신타제 억제제 및/또는 스쿠알렌 에폭시다제 억제제 또는 그의 혼합물, 아실 조효소 A: 콜레스테릴 아실트랜스퍼라제 (ACAT) 1 억제제, ACAT2 억제제, 이중 ACAT1/2 억제제, 회장 담즙산 수송 억제제 (또는 정단 나트륨 공-의존성 담즙산 수송 억제제), 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, 간-X-수용체 (LXR) 알파 조절제, LXR 베타 조절제, LXR 이중 알파/베타 조절제, FXR 조절제, 오메가 3 지방산 (예를 들어, 3-PUFA), 식물 스타놀 및/또는 식물 스타놀의 지방산 에스테르 (예를 들어, 베네콜(BENECOL)® 마가린에 사용된 시토스타놀 에스테르), 내피 리파제 억제제, 및 콜레스테롤 역 수송을 활성화하는 HDL 기능적 모방체 (예를 들어, apoAI 유도체 또는 apoAI 펩티드 모방체)를 포함한다.

[0463] 본 발명의 화합물은 또한 트롬빈, 인자 VIIa, IXa, Xa, XIa 및/또는 혈장 칼리크레인의 억제를 포함하는 시험 또는 검정에서 표준 또는 참조 화합물로서, 예를 들어 품질 표준 또는 대조군으로서 유용하다. 이러한 화합물은, 예를 들어 트롬빈, 인자 VIIa, IXa, Xa, XIa 및/또는 혈장 칼리크레인을 포함하는 제약 연구에 사용하기 위한 상업용 키트로 제공될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 그의 기지의 활성을 미지의 활성을 갖는 화합물과 비교하기 위한 검정에서 참조물질로서 사용될 수 있다. 이는 실험자가 검정을 정확하게 수행하도록 보장할 것이며, 특히 시험 화합물이 참조 화합물의 유도체였던 경우 비교의 기준을 제공한다. 새로운 검정 또는 프로토콜의 개발 시, 본 발명에 따른 화합물은 이들의 유효성을 시험하는데 사용될 수 있다.

[0464] 본 발명의 화합물은 또한 트롬빈, 인자 VIIa, IXa, Xa, XIa 및/또는 혈장 칼리크레인을 포함하는 진단 검정에 사용될 수 있다. 예를 들어, 미지의 샘플 내 트롬빈, 인자 VIIa, IXa, Xa, XIa 및/또는 혈장 칼리크레인의 존재는 적절한 발색 기질, 예를 들어 인자 XIa에 대해서는 S2366을 시험 샘플 및 임의로 본 발명의 화합물 중 하나를 함유하는 일련의 용액에 첨가하여 결정할 수 있다. pNA의 생성이 시험 샘플을 함유하는 용액에서는 관찰되지만 본 발명의 화합물의 존재 하에서는 관찰되지 않는 경우, 인자 XIa가 존재하였다고 결론지을 것이다.

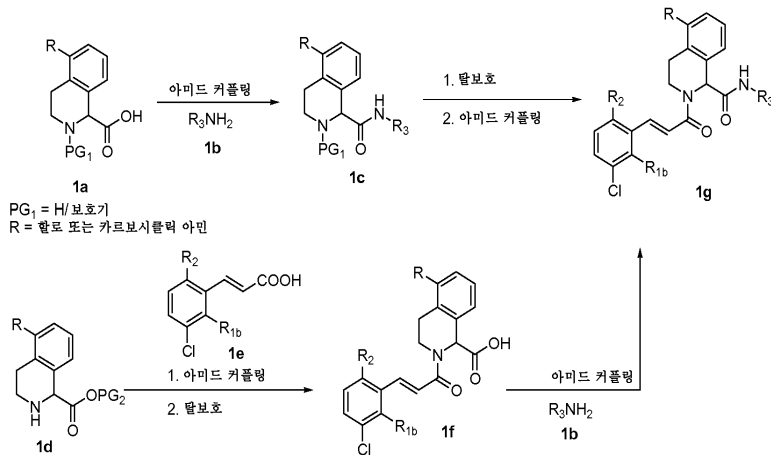
[0465] 표적 프로테아제에 대해서는 0.001 μM 이하이고 다른 프로테아제에 대해서는 0.1 μM 이상인 K_i 값을 갖는 매우 강력하고 선택적인 본 발명의 화합물은 또한 혈청 샘플 중 트롬빈, 인자 VIIa, IXa, Xa, XIa 및/또는 혈장 칼리크레인의 정량화를 포함하는 진단 검정에 사용될 수 있다. 예를 들어, 혈청 샘플 중 인자 XIa의 양은 적절한 발색 기질인 S2366의 존재 하에 본 발명의 강력하고 선택적인 인자 XIa 억제제로 프로테아제 활성을 조심스

럽게 적정하여 결정할 수 있다.

- [0466] 또한, 본 발명은 제조품을 포함한다. 본원에 사용된 제조품은 키트 및 패키지를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 제조품은 (a) 제1 용기; (b) 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함하는, 제1 용기 내에 위치한 제약 조성물; 및 (c) (상기 정의된 바와 같이) 제약 조성물이 혈전색전성 및/또는 염증성 장애를 치료하는데 사용될 수 있다는 것을 명시한 포장 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 포장 삽입물은 혈전색전성 및/또는 염증성 장애를 치료하기 위해 제약 조성물을 (상기 정의된 바와 같이) 제2 치료제와 조합하여 사용할 수 있다는 것을 명시한다. 제조품은 (d) 제2 용기를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내에 위치하고, 성분 (c)는 제2 용기의 내부 또는 외부에 위치한다. 제1 및 제2 용기 내에 위치한다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 상기 품목을 수용한다는 것을 의미한다.
- [0467] 제1 용기는 제약 조성물을 수용하기 위해 사용되는 저장소이다. 상기 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/별크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 수송, 저장 또는 유통에 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0468] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 포장 삽입물을 수용하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 씩을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 포장 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 또는 제1 용기로의 임의의 물리적 부착 수단 없이 제2 용기의 내부에 위치할 수 있다. 대안적으로, 포장 삽입물은 제2 용기의 외부에 위치한다. 제2 용기의 외부에 위치하는 경우, 포장 삽입물을 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착시키는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적 부착 없이 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 접촉되어 있을 수 있다.
- [0469] 포장 삽입물은 제1 용기 내에 위치하는 제약 조성물에 관한 정보를 기재한 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 바람직하게는, 포장 삽입물은 제약 조성물이 승인되었다는 표시를 구체적으로 기재한다. 포장 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 포함된 정보를 읽을 수 있는 임의의 재료로 제조될 수 있다. 바람직하게는, 포장 삽입물은 목적하는 정보가 형성되어 있는 (예를 들어, 인쇄 또는 도포되어 있는) 인쇄가능한 재료 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 후면-접착성 종이 또는 플라스틱 등)이다.
- [0470] 본 발명의 다른 특징은 본 발명을 설명하기 위해 주어지지만 이를 제한하고자 하는 것은 아닌 예시적 실시양태의 하기 기재에 따라 명백해질 것이다. 하기 실시예는 본원에 개시된 방법을 이용하여 제조되고, 단리되고, 특성화되었다.
- [0471] VI. 반응식을 포함하는 일반적 합성
- [0472] 본 발명의 화합물은 유기 화학의 당업자에게 이용가능한 많은 방법에 의해 합성될 수 있다 (문헌 [Maffrand, J. P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-7 (1981)]). 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식을 하기에 기재한다. 이들 반응식은 예시적이며, 당업자가 본원에 개시된 화합물을 제조하는데 사용할 수 있는 가능한 기법의 제한을 의미하지 않는다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 다른 방법은 당업자에게 자명할 것이다. 추가적으로, 목적인 화합물 또는 화합물들을 수득하기 위해 합성에서의 여러 단계를 다른 순서로 수행할 수도 있다.
- [0473] 일반적 반응식에 기재된 방법에 의해 제조되는 본 발명의 화합물의 예가 이후 제시되는 중간체 및 실시예 섹션에 주어졌다. 실시예 화합물은 전형적으로 라세미 혼합물로서 제조된다. 당업자에게 공지된 기술에 의해 호모키랄 실시예의 제조를 수행할 수 있다. 예를 들어, 키랄 상 정제용 HPLC에 의한 라세미 생성물의 분리에 의해 호모키랄 화합물을 제조할 수 있다. 대안적으로, 거울상이성질체 풍부 생성물을 수득하는 것으로 공지된 방법에 의해 실시예 화합물을 제조할 수 있다. 이는 변환의 부분입체선택성을 제어하는 작용을 하는 키랄 보조관능기를 라세미 중간체 내로 혼입하여 키랄 보조기의 절단 시 거울상이성질체-풍부 생성물을 제공하는 것을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0474] 반응식 1은 화학식 I의 화합물의 합성에 대한 몇몇 접근법을 예시한다. 아마이드 1c는 문헌에서 일반적으로 사용되는 방법, 예컨대 T3P/염기, HOAt/EDC/염기 및/또는 POCl₃, 피리딘을 이용한, 상업적으로 입수가능한 또는 용이하게 접근가능한 산 1a 및 용이하게 접근가능한 아nil린 1b의 아마이드 커플링에 의해 제조할 수 있다. 유기 합

성의 당업자에게 공지된 적절한 조건을 이용한 보호기 PG₁의 탈보호 후, 산 1e와의 커플링으로 화학식 1g의 화합물을 수득할 수 있다. 대안적으로는, 산 1e와 아민 1d의 커플링 후 탈보호로 산 1f를 수득할 수 있다. 표준 펩티드 커플링 절차 하의 아민 1b와 산 1f의 커플링으로 화학식 1g의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 1g의 화합물을 제조하기 위해 본 발명에 사용된 중간체의 적절한 관능화는 당업자에게 공지된 스즈키(Suzuki), 부흐발트(Buchwald), 울만(Ullman) 또는 미츠노부(Mitsunobu) 반응 또는 단순한 반응을 통해 달성할 수 있다.

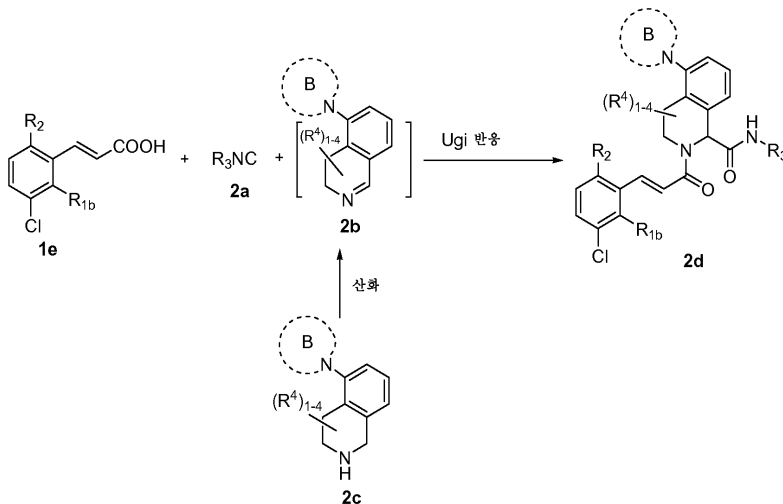
[0475] 반응식 1:



[0476]

[0477] 반응식 2는 본 발명의 화합물에 접근하기 위한 대안적 방법을 예시한다. 산 1e, 이소시아나이드 2a, 및 이민 2b의 반응으로 Ugi 생성물 2d를 수득할 수 있다 (문헌 [Schuster, I. et al., Letters in Organic Chemistry, 4(2):102-108 (2007)]). 공지된 방법, 예컨대 MnO₂ (문헌 [Aoyama, T. et al., Synlett, 1:35-36 (1998)])를 이용한 테트라히드로이소퀴놀린 2c의 선택적 산화로 이민 2b를 수득할 수 있고, 이어서 이를 상기에 기재된 3성분 Ugi 커플링 절차를 통해 이용할 수 있다. Ugi 커플링 절차는 본 발명에 포함된 다른 이미노 유도 중간체에 의해 광범위하게 이용될 수 있다. Ugi 유도 생성물의 추가의 조작으로 본 발명의 화합물을 수득할 수 있다.

[0478] 반응식 2:

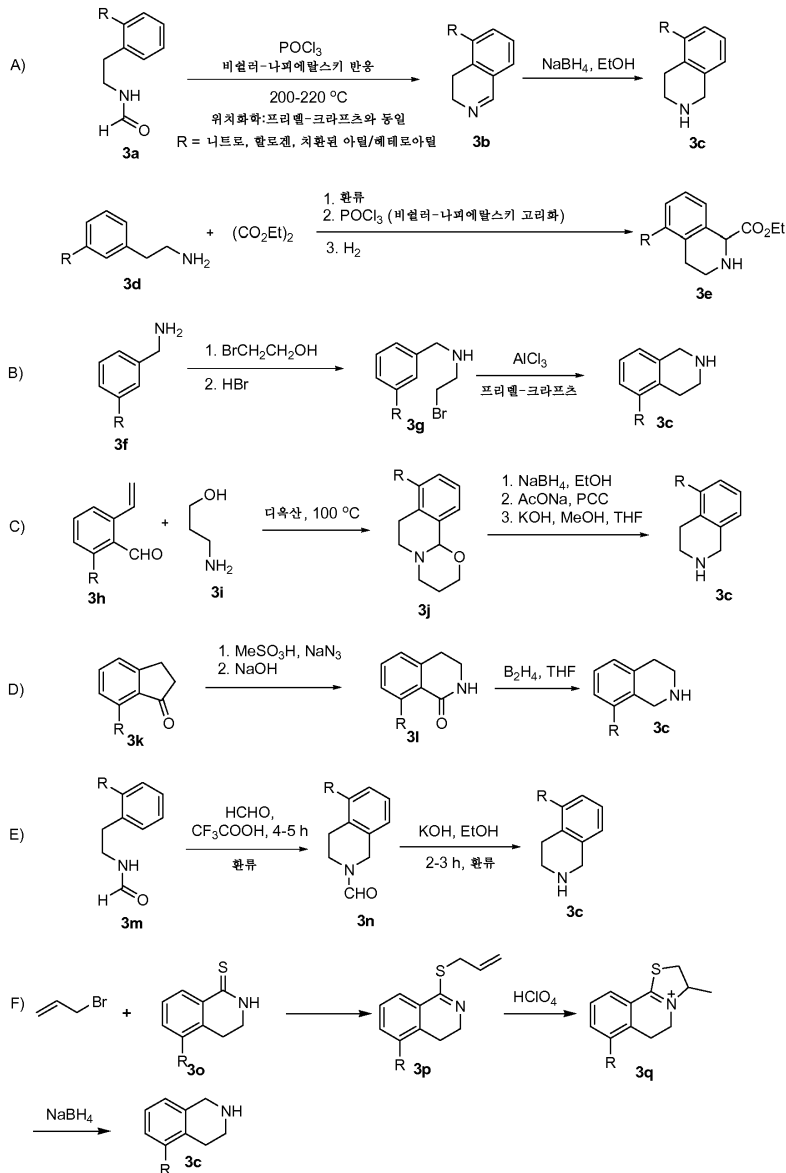


[0479]

[0480] 반응식 3은 테트라히드로이소퀴놀린 중간체 3c 및 3e를 제조하기 위한 방법을 예시한다. 방법 A는 중간체 3c (문헌 [Al-Hiari, Y. M. et al., Journal of Heterocyclic Chemistry, 42(4): 647-659 (2005)]) 또는 3e (문헌 [Zalan, Z. et al., Tetrahedron, 62(12): 2883-2891 (2006)])와 같은 화합물에 접근하기 위해 비셀러-나피에랄스키(Bischler-Napieralski) 고리화를 이용한다. 방법 B는 중간체 3c (문헌 [Topsom, R. D. et al., Journal of the Chemical Society [Section] D: Chemical Communications, 15:799 (1971)])와 같은 화합물에 접근하기 위해 프리델-크라프트(Friedel-Crafts) 알킬화 반응을 이용한다. 대안적으로, 방법 C에 기재된 바와 같이 중간체 3h 및 3-아미노프로판올 (3i)의 고리화로 3j를 수득할 수 있다. NaBH₄로의 환원 후 PCC 산화로 β-아미노 알데히드를 수득하고, 이를 염기성 조건 하에 3c로 전환할 수 있다 (문헌 [Umetsu, K.; Asao, N.,

Tetrahedron Letters, 49(17): 2722-2725 (2008)]. 방법 D에서는, 락탐 3i을 베크만(Beckmann) 재배열에 의해 케톤 3k로부터 합성할 수 있다. 3i의 환원으로 3c와 같은 중간체를 획득할 수 있다 (문헌 [Vernier, J. et al., WO 2008024398 (2008)]). 방법 E에서는, 디히드로이소퀴놀린 카르브알데히드 (3m)를 염기성 조건 하에 3c로 전환하였다 (문헌 [Martin, S. et al., WO 2006134143 (2006)]). 방법 F에서는, 티온 3o를 브로모프로펜으로 처리한 후 과염소산 및 수소화붕소나트륨으로 처리하여 디히드로이소퀴놀린티온을 3c로 전환하였다 (문헌 [Mohinder, B, et al., Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 18B (4); 312-15 (1979)]).

[0481] 반응식 3:

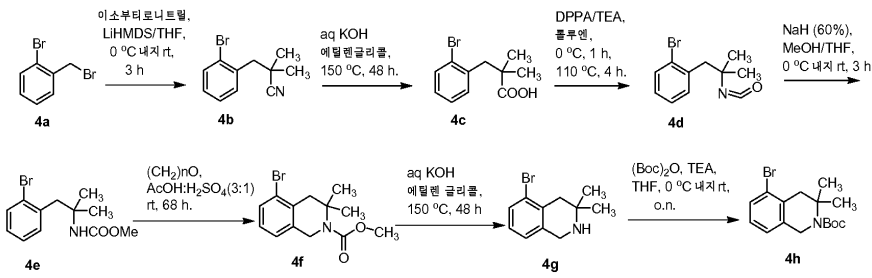


[0482]

[0483]

치환된 THQ 유사체의 제조를 반응식 4에 나타낸다. 브로마이드 4a를 리튬화 조건 하에 니트릴 4b로 전환할 수 있다. 염기성 조건 하에서의 가수분해는 산 4c를 생성하고, 이를 쿠르티우스(Curtius) 재배열을 통해 카바메이트 4e로 전환할 수 있다. 이어서 THQ 중간체 4f의 형성은 아세트산 및 황산의 혼합물 중에서 파라포름알데히드로 처리함으로써 달성할 수 있다 (문헌 [Bigge, C. F. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 3(1): 39-42 (1993)]). 카르바메이트 4f의 탈보호 후 Boc₂O로의 보호로 중간체 4h를 획득하고, 이를 적절한 보로네이트 또는 보론산과의 스즈키 교차 커플링 반응 또는 당업계에 공지된 스틸(Stille) 커플링 절차에 적용할 수 있다.

[0484] 반응식 4:



[0485]

[0486] 중간체 및 최종 생성물의 정제는 정상 또는 역상 크로마토그래피를 통해 수행하였다. 정상 크로마토그래피는 달리 나타내지 않는 한, 헥산 및 EtOAc 또는 DCM 및 MeOH의 구배로 용리시키는 미리 패킹된 SiO₂ 카트리지를 이용하여 수행하였다. 역상 정제용 HPLC는 용매 A (90% 물, 10% MeOH, 0.1% TFA) 및 용매 B (10% 물, 90% MeOH, 0.1% TFA, UV 220 nm)의 구배 또는 용매 A (90% 물, 10% ACN, 0.1% TFA) 및 용매 B (10% 물, 90% ACN, 0.1% TFA, UV 220 nm)의 구배 또는 용매 A (98% 물, 2% ACN, 0.05% TFA) 및 용매 B (98% ACN, 2% 물, 0.05% TFA, UV 220 nm)의 구배로 용리시키는 C18 칼럼을 이용하여 수행하였다.

[0487]

달리 언급되지 않는 한, 최종 생성물의 분석은 역상 분석용 HPLC에 의해 수행하였다.

[0488]

방법 A: 다수의 분석용 HPLC 실험은 선파이어(Sunfire) (4.6 x 150mm) (15분 구배 - 95:5 H₂O/ACN-에서 95:5 ACN/H₂O-0.05% TFA)였다.

[0489]

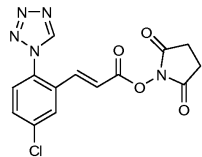
방법 B: 소수의 분석용 HPLC 실험은 조르박스(Zorbax) (4.6 x 75 mm) (8분 구배 - 10:90 MeOH/H₂O에서 90:10 MeOH/H₂O, 0.2% H₃PO₄)였다.

[0490]

다수의 질량 스펙트럼 실험은 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18 (2 x 30mm) (2분 구배 90% H₂O/10% MeOH/0.1% TFA에서 90% MeOH/10% H₂O/0.1% TFA)을 이용하여 실행하였다.

[0491]

중간체 1: (E)-2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴레이트

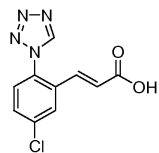


[0492]

합성은 09/17/09에 공개된 PCT 국제 출원, WO 2009/114677에 중간체 1로서 기재되어 있다.

[0494]

중간체 2: (E)-3-(5-클로로-2-테트라졸-1-일-페닐)-아크릴산

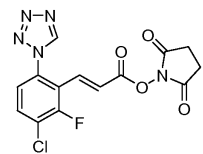


[0495]

합성은 09/17/09에 공개된 PCT 국제 출원, WO 2009/114677에 중간체 1B로서 기재되어 있다.

[0497]

중간체 3: (E)-3-(3-클로로-2-플루오로-6-테트라졸-1-일-페닐)-아크릴산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르



[0498]

중간체 3A: (E)-3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴산: 중간체 3A의 합성은 09/17/09에

공개된 PCT 국제 출원, WO 2009/114677에 중간체 7로서 기재되어 있다.

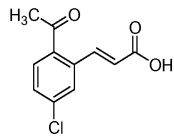
[0500] 중간체 3: THF (18.70 mL) 및 DMF (1.870 mL) 중 중간체 3A (1.0 g, 3.72 mmol)의 약간 혼탁한 혼합물에 1-히드록시피롤리딘-2,5-디온 (0.471 g, 4.09 mmol) 및 DIC (0.638 mL, 4.09 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였고, 시간의 경과에 따라 백색 침전물이 형성되었다. 고체를 흡인 여과에 의해 수집하고, MeOH 및 H₂O로 세척하였다. 이어서, 조 생성물을 공기-건조시키고 최종적으로 진공 하에 건조시켜 중간체 3을 백색 고체 (0.98 g, 72%)로서 수득하였다.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.06 (t, *J* = 8.12 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 16.23 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 16.51 Hz, 1H), 2.84 (s, 4 H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 366.2 (M+H)⁺.

[0501]

[0502] 중간체 4: (E)-3-(2-아세틸-5-클로로페닐)아크릴산



[0503]

[0504] 중간체 4A: (E)-tert-부틸 3-(2-아세틸-5-클로로페닐)아크릴레이트: DMF (10 mL) 중 1-(2-브로모-4-클로로페닐)에탄논 (1.0 g, 4.28 mmol), 트리부틸아민 (2.041 mL, 8.57 mmol), 및 tert-부틸 아크릴레이트 (1.255 mL, 8.57 mmol)의 탈기된 용액에 탄소 상 팔라듐 (0.456 g, 0.428 mmol) 및 아세트산팔라듐 (II) (0.096 g, 0.428 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C로 가온하였다. 16시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 DMF로 행구고, 여과물을 EtOAc로 희석하고, H₂O (2x)에 이어서 염수로 세척하였다. 이어서, 조 생성물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 4A를 갈색 오일 (0.760 g, 63%)로서 수득하였다.

[0505]

MS (ESI) *m/z*: 225.0 (M-C₄H₈+H)⁺.

[0506]

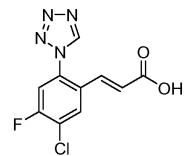
중간체 4: 50% TFA/DCM (2 mL) 중 중간체 4A (0.048 g, 0.171 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 반응물을 농축시켜 중간체 4를 황색 고체 (0.038 g, 100%)로서 수득하였다. 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0507]

MS (ESI) *m/z*: 225.1 (M+H)⁺.

[0508]

중간체 5: (E)-3-(5-클로로-4-플루오로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴산



[0509]

[0510] 중간체 5A: 4-클로로-5-플루오로-2-아이오도아닐린: H₂O 250 mL 중 4-클로로-3-플루오로아닐린 (25g, 0.17 mmol)에 NaHCO₃ (21.6g, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 0°C로 냉각시킨 후, 아이오딘 (43.5g, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 18시간 후, 추가의 아이오딘 10.8 g을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM (4x250 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 티오황산나트륨 용액 (2x250 mL) 및 염수 (2x250 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 5A를 47 g 수득하였다.

[0511]

MS (ESI) *m/z*: 145.2 (M+H)⁺.

[0512]

중간체 5B: 1-(4-클로로-5-플루오로-2-아이오도페닐)-1H-테트라졸: AcOH (470 mL) 중 중간체 5A (47g, 17.3 mmol)에 NaN₃ (33.76g, 51.9 mmol) 및 트리메틸 오르토포르메이트 (56.8 mL, 51.9 mmol)를 첨가하였다. 30시간 후, 반응물을 얼음 H₂O에 붓고, 고체를 여과하고 석유 에테르로 세척하여 중간체 5B를 49 g 수득하였다.

[0513] MS (ESI) m/z: 324.8 (M+H)⁺.

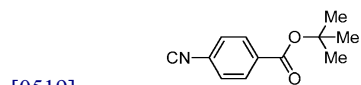
[0514] 중간체 5C: (E)-메틸 3-(5-클로로-4-플루오로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴레이트: ACN (1000 mL) 중 중간체 5B (100g, 324.4 mmol)의 용액을 N₂로 탈기하였다. TEA (64 mL) 및 메틸 아크릴레이트 (60 mL)를 첨가하고, 반응물을 추가로 탈기하였다. Pd(OAc)₂ (8 g, 11.8 mmol)를 첨가하고, 반응물을 85°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 H₂O로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 5C를 25 g 수득하였다.

[0515] MS (ESI) m/z: 283.0 (M+H)⁺.

[0516] 중간체 5: (E)-3-(5-클로로-4-플루오로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴산: MeOH (50 mL) 및 THF (25 mL) 중 중간체 5C (5g, 17.7 mmol)에 10% NaOH 용액 (25 mL)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 H₂O로 희석하였다. 1.5N HCl을 사용하여 pH를 2 내지 3으로 조정하고, 생성된 고체를 여과하고, 석유 에테르로 세척하여 중간체 5를 2g 수득하였다.

[0517] MS (ESI) m/z: 269.0 (M+H)⁺.

[0518] 중간체 6: tert-부틸 4-이소시아노벤조에이트



[0520] 중간체 6A: tert-부틸 4-포름아미도벤조에이트: DCM (120 mL) 중에서 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 (15.3g, 79 mmol), DMAP (1.935 g, 15.84 mmol), N-메틸모르폴린 (15.67 mL, 143 mmol)을 합하고, 0°C로 냉각시킨 후, 천천히 포름산 (9.11 mL, 238 mmol)을 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축시킨 다음, 1N HCl (100 mL) 및 EtOAc (200 mL)를 사용하여 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 목적 생성물을 황색 시럽 (16 g)으로서 수집하였다.

[0521] 중간체 6: THF (300 mL) 중 중간체 6A에 TEA (33 mL, 238 mmol)를 첨가하고, 0°C로 냉각시킨 후, POCl₃ (7.3 mL, 79 mmol)를 천천히 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 24시간 후, 반응물을 EtOAc (200 mL)와 수성 NaHCO₃ (100 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 6을 녹색 고체 10.4 g (64.6%)으로서 수득하였다.

[0522] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 1.60 (s, 9 H) ppm.

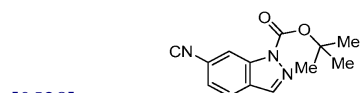
[0523] 중간체 7: 4-이소시아노벤조니트릴



[0525] 중간체 7을 4-이소시아노아닐린으로부터 중간체 6과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0526] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 - 7.84 (m, 2 H) 7.51 (d, J = 8.34 Hz, 2 H) ppm.

[0527] 중간체 8: tert-부틸 6-이소시아노-1H-인다졸-1-카르복실레이트

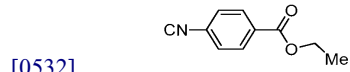


[0529] 중간체 8을 tert-부틸 6-아미노-1H-인다졸-1-카르복실레이트로부터 중간체 6과 유사한 방식으로 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (1 H, s), 8.20 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, $J=8.34$ Hz), 7.28 - 7.40 (1 H, m), 1.74 (9 H, s) ppm. MS (ESI) m/z: 144 (M+H-Boc) $^+$.

[0530]

[0531] 중간체 9: 에틸 4-이소시아노벤조에이트

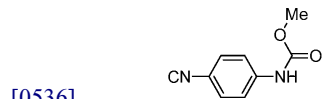


[0533] 중간체 9를 중간체 6과 유사한 방식으로 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (t, $J=7.20$ Hz, 3 H) 4.40 (q, $J=7.24$ Hz, 2 H) 7.44 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 8.00 - 8.17 (m, 2 H) ppm. MS (ESI) m/z: 176 (M+H) $^+$.

[0534]

[0535] 중간체 10: 메틸 4-이소시아노페닐카르바메이트



[0537]

중간체 10A: 1-Boc-메틸 4-아미노페닐카르바메이트: DCM (75mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (25mL)를 포함하는 분리 깔때기 중 tert-부틸 4-아미노페닐카르바메이트 (2.1 g, 10.08 mmol)에 메틸 클로로포르메이트 (0.937 mL, 12.10 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 진탕한 후 농후한 분홍색 겔이 형성되었다. 고체를 여과하고, 건조시켰다. 수성 층을 DCM (50 mL)으로 추출하고, 건조시켰다 (MgSO_4). 수집된 모든 고체를 합하여 중간체 10A를 2.6 g 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.32 (4 H, s), 3.73 (3 H, s), 1.53 (9 H, s) ppm.

[0539] 중간체 10B: 메틸 4-아미노페닐카르바메이트: 중간체 10A (2.6g, 9.77 mmol)를 DCM (40 mL) 중 30% TFA로 탈보호하였다. 2시간 후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (75 mL) 및 포화 NaHCO_3 (50 mL)를 사용하여 분배하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO_4). 조 중간체 10B를 후속 단계에 사용하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (1 H, s), 7.56 (2 H, d, $J=8.84$ Hz), 7.28 (2 H, d, $J=8.84$ Hz), 6.90 (2 H, s), 3.68 (3 H, s) ppm.

[0540]

[0541] 중간체 10C: 메틸 4-포름아미도페닐카르바메이트: 조 중간체 10B를 에틸 포르메이트 중 환류 하에 수일 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 10C를 갈색 오일 2.9 g으로서 수득하였다.

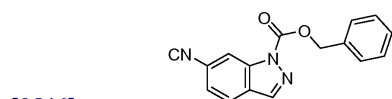
MS (ESI) m/z: 195.0 (M+H) $^+$.

[0542] 중간체 10을 중간체 6과 유사한 방식으로 제조하여 황갈색 고체를 0.31 g (17.8%) 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.33 - 7.41 (2 H, m), 6.73 (1 H, br. s.), 3.82 (3 H, s) ppm.

[0544]

[0545] 중간체 11: 벤질 6-이소시아노-1H-인다졸-1-카르복실레이트



[0547]

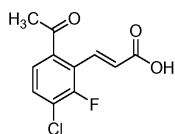
중간체 11을 벤질 6-아미노-1H-인다졸-1-카르복실레이트로부터 출발하여 중간체 6 및 중간체 8과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.31 (1 H, s), 8.21 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, *J* = 8.34 Hz), 7.54 (2 H, d, *J* = 6.82 Hz), 7.30 - 7.47 (4 H, m), 5.56 (2 H, s) ppm. MS (ESI) *m/z*: 234 (M+H-CO₂)⁺.

[0548]

[0549] 중간체 12: (E)-3-(6-아세틸-3-클로로-2-플루오로페닐)아크릴산:



[0550]

[0551] 중간체 12A: 2-브로모-4-클로로-3-플루오로벤조산: THF 중 DIEA (4.9 mL, 48 mmol)의 냉각된 (-78°C) 용액에 *n*-BuLi (132 mL, 2.3 당량, 2.5 M)을 적가하였다. 혼합물을 -30°C에서 30분 동안 교반하였다. 다시 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, THF 중 4-클로로-3-플루오로벤조산 (25 g, 143 mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 밤새 교반하였다. 다음 날 THF 중 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄 (87 g, 267 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 -78°C에서 추가로 2시간에 이어서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O로 킨칭하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O로 세척하였다. 수성 층을 1.5 N HCl로 산성화시키고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 중간체 12A (30 g, 83.3%)를 수득하였다.

[0552]

MS (ESI) *m/z*: 252.6 (M-H)⁺.

[0553]

중간체 12B: 디에틸 2-((2-브로모-4-클로로-3-플루오로페닐) (히드록시)메틸렌)말로네이트: DCM (200 mL) 중 중간체 12A (14.6 g, 57 mmol)의 현탁액에 티오닐 클로라이드 (6.6 mL, 88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 산 클로라이드를 담갈색 고체로서 수득하였다. THF 중 수소화나트륨 (3.66 g (60%), 91.5 mmol)의 냉각된 (0°C) 현탁액에 THF (5 mL) 중 디에틸 말로네이트 (0.612 g, 3.82 mmol)의 용액을 첨가하였다. 10분 후, THF (160 mL) 중 산 클로라이드 (16.4 g, 60 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 반응물을 실온으로 가온하였다. 30분 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 차가운 (0°C) 1.2 M HCl (150 mL)로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 12B를 고체 (20 g, 87%)로서 수득하였다.

[0554]

MS (ESI) *m/z*: 395 (M+H)⁺.

[0555]

중간체 12C: 1-(2-브로모-4-클로로-3-플루오로페닐)에탄논:

[0556]

AcOH (200 mL), H₂O (150 mL) 및 H₂SO₄ (2.0 mL) 중 중간체 12B (18.6 g, 47 mmol)의 용액을 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc (400 mL)로 희석하고, H₂O (5 x 20 mL), 포화 NaHCO₃, 1N NaOH, 및 염수로 세척하였다. 용매를 제거하여 중간체 12C를 저융점 고체 (10 g, 84% 수율)로서 수득하였다.

[0557]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.42 (q, *J* = 6.8, 6.4 Hz, 1 H), 7.24 (q, *J* = 6.4, 5.2 Hz, 1 H), 2.5 (s, 3H) ppm.

[0558]

중간체 12D: (E)-tert-부틸 3-(6-아세틸-3-클로로-2-플루오로페닐)아크릴레이트: DMF (500 mL) 중 중간체 12C (50 g, 198 mmol), tert-부틸 아크릴레이트 (50.9 g, 397 mmol) 및 TEA (55 mL, 397 mmol)의 혼합물에 Pd(OAc)₂ (8.9 g, 39.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 12D를 담황색 고체 (30 g, 51%)로서 수득하였다.

[0559]

MS (ESI) *m/z*: 242.7 (M+H)⁺.

[0560]

중간체 12: DCM (330 mL) 및 TFA (330 mL) 중 중간체 12D (25 g, 84 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 1.5시간 후, 용매를 농축시켜 중간체 12를 백색 고체 (19.5 g, 97%)로서 수득하였다.

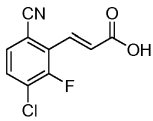
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

12.69 (bs, 1 H), 7.80-7.76 (m, 2 H), 7.62 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 6.30 (dd, *J* = 2.4, 2.0 Hz, 1 H), 2.6 (s, 3H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 241 (M-H)⁺.

[0561]

[0562]

중간체 13: (E)-3-(3-클로로-6-시아노-2-플루오로페닐)아크릴산:



[0563]

[0564]

중간체 13: 2-브로모-4-클로로-3-플루오로벤즈아미드: DCM (200 mL) 중 2-브로모-4-클로로-3-플루오로벤조산 (20 g, 0.078 mol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (14.7 g, 0.125 mol)에 이어서 DMF (29.5 g, 0.5 mol)를 첨가하고, 반응물을 환류 하에 4시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 0℃로 냉각시키고, NH₃ 기체로 pH가 염기성이 될 때까지 버블링하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 H₂O로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기부를 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 최종적으로 석유 에테르에 현탁시키고 여과하여 중간체 13A를 16.5g 수득하였다.

[0565]

MS (ESI) *m/z*: 250.0 (M+H)⁺.

[0566]

중간체 13B: 2-브로모-4-클로로-3-플루오로벤조니트릴: 중간체 13A (10 g, 39 mmol)에 POCl₃ (100 mL) 및 NaOH (5 g, 87 mmol)를 첨가하고, 반응물을 110℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 얼음물로 켄칭하였다. EtOAc로 추출하고, 합한 유기부를 10% NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 13B를 8.5 g 수득하였다.

[0567]

MS (ESI) *m/z*: 232.9 (M+H)⁺.

[0568]

중간체 13C: (E)-메틸 3-(3-클로로-6-시아노-2-플루오로페닐)아크릴레이트: DMF (50 mL) 중에서 중간체 13B (7 g, 29.9 mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (9.6 g, 29.9 mmol), NaHCO₃ (6.2 g, 74.8 mmol), 메틸 아크릴레이트 (5.2 g, 59.8 mmol) 및 Pd(OAc)₂를 합하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 90℃로 4시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 13C를 3.5 g 수득하였다.

[0569]

MS (ESI) *m/z*: 257 (M+H₂O)⁺.

[0570]

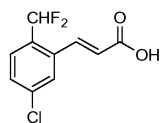
중간체 13: THF (15 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 중간체 13C (0.5 g, 2.0 mmol)에 1N LiOH (5 mL, 5 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 휘발성 용매를 제거하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 수성 층을 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기부를 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 13을 0.3 g 수득하였다.

[0571]

MS (ESI) *m/z*: 226.2 (M+2+H)⁺.

[0572]

중간체 14: (E)-3-(5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐)아크릴산



[0573]

[0574]

중간체 14A: 2-브로모-4-클로로-1-(디플루오로메틸)벤젠: DCM (15 mL) 중 2-브로모-4-클로로벤즈알데히드 (1 g, 4.56 mmol)의 용액에 0℃에서 DAST (0.903 mL, 6.83 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 14A를 투명한 오일 (0.88 g 80%)로서 수득하였다.

[0575]

MS (ESI) *m/z*: 261.2 (M+Na)⁺.

[0576] 중간체 14B: (E)-tert-부틸 3-(5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐)아크릴레이트: DMF (10 mL) 중 중간체 14A (0.88 g, 3.64 mmol)의 용액에 tert-부틸 아크릴레이트 (1.401 g, 10.93 mmol), TEA (1.270 mL, 9.11 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (0.082 g, 0.364 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 90℃로 가온하였다. 5시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 희석하고, 1M HCl, 포화 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 14B를 황갈색 오일 (232 mg, 22%)로서 수득하였다.

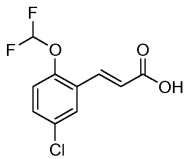
[0577] MS (ESI) m/z: 233.1(M-tBu)⁺.

[0578] 중간체 14: DCM (2.0 mL) 중 중간체 14B (232 mg, 0.804 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤 하에 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 건조시켜 중간체 14를 황갈색 고체 (191 mg, 100 %)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.99 (dt, *J* = 15.8, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 54.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) δ -111.67 (s, 2F) ppm. MS (ESI) m/z: 233.1(M+H)⁺.

[0579] MS (ESI) m/z: 233.1(M+H)⁺.

[0580] 중간체 15: (E)-3-(5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)아크릴산:



[0581]

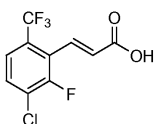
[0582] 중간체 15A (E)-tert-부틸 3-(5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)아크릴레이트: THF (10 mL) 중 포타슘 tert-부톡시드 (0.407 g, 3.63 mmol)의 용액에 0℃에서 tert-부틸 2-(디메톡시포스포릴)아세테이트 (0.528 mL, 2.66 mmol) 및 5-클로로-2-(디플루오로메톡시)벤즈알데히드 (0.50 g, 2.420 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, NH₄Cl 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH₄Cl 용액, 포화 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 15A를 백색 고체 (550 mg, 74%)로서 수득하였다.

[0583] MS (ESI) m/z: 327.0 (M+Na)⁺. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -81.11 (1 F, s) ppm.

[0584] 중간체 15: DCM (4 mL) 중 (E)-tert-부틸 3-(5-클로로-2-(디플루오로메톡시) 페닐)아크릴레이트 (458 mg, 1.503 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 용매를 제거하여 중간체 15를 백색 고체로서 수득하였다.

[0585] MS (ESI) m/z: 249.0 (M+H)⁺.

[0586] 중간체 16: (E)-3-(3-클로로-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)아크릴산



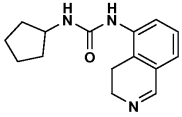
[0587]

[0588] 중간체 16을, 5-클로로-2-(디플루오로메톡시)벤즈알데히드를 3-클로로-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드로 대체한 후 TFA 탈보호하여 중간체 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

MS (ESI) m/z: 292 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (1 H, dd, *J* = 16.17, 2.02 Hz), 7.49 - 7.62 (2 H, m), 6.67 (1 H, dd, *J* = 16.30, 1.39 Hz) ppm.

[0589]

[0590] 중간체 17: 1-시클로펜틸-3-(3,4-디히드로이소퀴놀린-5-일)우레아:



[0591]

[0592] 중간체 17A: 1-시클로펜틸-3-(이소퀴놀린-5-일)우레아: DCM (5 mL) 중 이소퀴놀린-5-아민 (0.23 g, 1.595 mmol)에 DIEA (0.557 mL, 3.19 mmol) 및 이소시아네이트시클로펜탄 (0.180 mL, 1.595 mmol)을 첨가하였다. 24 시간 후, 반응물을 H₂O (15 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 불순한 황색 고체를 수집하고 후속 단계에 사용하였다.

[0593] MS (ESI) *m/z*: 256 (M+H)⁺.

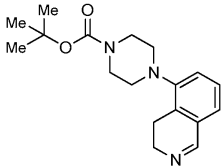
[0594] 중간체 17B: 1-시클로펜틸-3-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)우레아: 17A를 PtO₂ (30 mg)의 존재 하에 EtOH (25mL) 중 55 psi에서 수소화시켰다. 24시간 후, 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 중간체 17B를 백색 유성 고체 0.389 g으로서 수득하였다.

[0595] MS (ESI) *m/z*: 260.1 (M+H)⁺.

[0596] 중간체 17: 중간체 17B를 DCM (20 mL) 중에서 MnO₂ (2.496 g, 28.7 mmol)로 산화시켰다. 24시간 후, 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 갈색 고체 0.34 g (83%)으로 농축시켰다.

[0597] MS (ESI) *m/z*: 258.1 (M+H)⁺.

[0598] 중간체 18: tert-부틸 4-(3,4-디히드로이소퀴놀린-5-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0599]

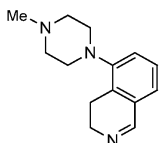
[0600] 중간체 18A: tert-부틸 4-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)피페라진-1-카르복실레이트: 빙조에서 냉각된 디옥산 (6 mL) 중 5-(피페라진-1-일)이소퀴놀린, HCl (0.58 g, 2.322 mmol) 및 NaOH (5.11 mL, 5.11 mmol)에 디옥산 (6 mL) 중 Boc₂O (0.539 mL, 2.322 mmol)를 첨가하였다. 유기부를 스트리핑하고 반응물을 H₂O (30mL) 및 EtOAc (100 mL)를 사용하여 분배하였다. 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). Boc-보호된 화합물을 황색 오일 (0.86 g)로서 수집한 다음, EtOH 중 PtO₂로 55 psi에서 수소화시켰다. 조 생성물을 셀라이트®를 통해 여과하고 목적 생성물을 회백색 고체 0.73g (99%)으로서 수집하였다.

[0601] MS (ESI) *m/z*: 318.1 (M+H)⁺.

[0602] 중간체 18: 중간체 18A를 환원시킨 다음, 중간체 17에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 산화시켰다.

[0603] MS (ESI) *m/z*: 316.1 (M+H)⁺.

[0604] 중간체 19: 5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린



[0605]

[0606] 중간체 19A: 5-(4-메틸피페라진-1-일)이소퀴놀린: MeOH (10 mL) 중 5-(피페라진-1-일)이소퀴놀린, HCl (0.28 g, 1.121 mmol)에 소듐 메톡사이드 (1.026 mL, 4.48 mmol) 및 파라포름알데히드 (0.040 g, 1.332 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 수소화붕소나트륨 (0.424 g, 11.21 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 1N NaOH

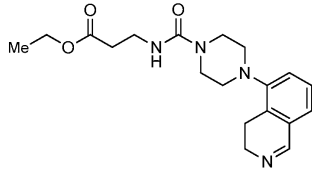
(15 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시켜 (MgSO₄) 중간체 19A를 황색 오일 0.267 g으로서 수득하였다.

[0607] MS (ESI) m/z: 228.1 (M+H)⁺.

[0608] 중간체 19: 중간체 19A를 환원시킨 다음, 중간체 17에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 산화시켰다.

[0609] MS (ESI) m/z: 230.0 (M+H)⁺.

[0610] 중간체 20: 에틸 3-(4-(3,4-디히드로이소퀴놀린-5-일)피페라진-1-카르복스아미도)프로파노에이트:



[0611]

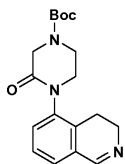
[0612] 20A: 에틸 3-(4-(이소퀴놀린-5-일)피페라진-1-카르복스아미도)프로파노에이트: DCM (5 mL) 중 5-(피페라진-1-일)이소퀴놀린, HCl (0.216 g, 0.865 mmol)에 DIEA (0.302 mL, 1.730 mmol) 및 에틸 3-이소시아네이트프로파노에이트 (0.124 g, 0.865 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시켜 (MgSO₄) 중간체 20A를 백색 고체 (0.39 g)로서 수득하였다.

[0613] MS (ESI) m/z: 357.0 (M+H)⁺.

[0614] 중간체 20: 중간체 20A를 환원시킨 다음, 중간체 18에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 산화시켰다.

[0615] MS (ESI) m/z: 359.0 (M+H)⁺.

[0616] 중간체 21: tert-부틸 4-(3,4-디히드로이소퀴놀린-5-일)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트:



[0617]

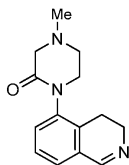
[0618] 중간체 21A: tert-부틸 4-(이소퀴놀린-5-일)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트: 5-브로모이소퀴놀린 (0.3 g, 1.442 mmol) 및 tert-부틸 3-옥소피페라진-1-카르복실레이트 (0.289 g, 1.442 mmol)에 DMSO (4 mL), 1,10-페난트롤린 (0.026 g, 0.144 mmol) 및 K₂CO₃ (0.498 g, 3.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 탈기한 다음, CuI (0.055 g, 0.288 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 오일조 중 밀봉된 튜브에서 130°C에서 가열하였다. 24시간 후, 반응은 미완료되었다. 냉각시키고 아르곤으로 탈기한 후, CuI를 더 첨가하고, 가열을 반복하였다. 24시간 후, 반응물을 묽은 NH₄OH (15 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 조 생성물을 정상 크로마토그래피에 이어서 HPLC에 의해 정제하였다. 포화 NaHCO₃ (15 mL) 및 EtOAc (50 mL)를 사용하여 분배한 후, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시켜 (MgSO₄) 중간체 21A를 백색 고체 0.157 g (54%)으로서 수득하였다.

[0619] MS (ESI) m/z: 328 (M+H)⁺.

[0620] 중간체 21을 중간체 21A로부터 중간체 18에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0621] MS (ESI) m/z: 330.1 (M+H)⁺.

[0622] 중간체 22: 1-(3,4-디히드로이소퀴놀린-5-일)-4-메틸피페라진-2-온:

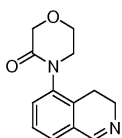


[0623]

[0624] 중간체 22를, tert-부틸 3-옥소피페라진-1-카르복실레이트를 4-메틸피페라진-2-온으로 대체하여 중간체 21과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0625] MS (ESI) m/z: 244.1 (M+H)⁺.

[0626] 중간체 23: 4-(3,4-디히드로이소퀴놀린-5-일)모르폴린-3-온:

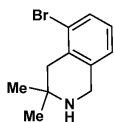


[0627]

[0628] 중간체 23을, tert-부틸 3-옥소피페라진-1-카르복실레이트를 모르폴린-3-온으로 대체하여 중간체 22와 동일한 방식으로 제조하였다.

[0629] MS (ESI) m/z: 231.1 (M+H)⁺.

[0630] 중간체 24: 5-브로모-3,3-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린:



[0631]

[0632] 중간체 24A: 3-(2-브로모페닐)-2,2-디메틸프로판니트릴: 건조 THF (30 mL) 중 이소부티로니트릴 (3.58 g, 52 mmol)의 용액에 0°C에서 LiHMDS (THF 중 1.0 M) (80 mL, 80 mmol)을 첨가하고, 20분 동안 교반하고, 이 용액에 건조 THF (70 mL) 중 1-브로모-2-(브로모메틸)벤젠 (10 g, 40 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 토크닝하고, EtOAc (2 x)로 추출하고, 합한 유기부를 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 24A를 레드 와인색 액체 9.5 g (99%)으로서 수득하였다.

¹H
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.60 (2 H, m), 7.30-7.34 (1 H, m), 7.12-7.17 (1 H, m),
3.08 (2 H, s), 1.4 (6 H, s) ppm.

[0633]

[0634] 중간체 24B: 3-(2-브로모페닐)-2,2-디메틸프로판산: 에틸렌 글리콜 (100 mL) 중 24A (19 g, 79.83 mmol)의 용액에 수산화칼륨 펠릿 (20 g, 359.24 mmol)을 첨가하고, 반응물을 150°C에서 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, H₂O로 희석하고, 수성 층을 EtOAc (2 x)로 세척하였다. 수성 층을 1.5 N HCl으로 산성화시키고, EtOAc (2 x)로 추출하고 합한 유기부를 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 24B를 백색 고체 18.0 g (87.8%)으로서 수득하였다.

[0635] MS (ESI) m/z: 257 (M+H)⁺.

[0636] 중간체 24C: 1-브로모-2-(2-이소시아네이토-2-메틸프로필)벤젠: 0°C에서 톨루엔 (80 mL) 중 중간체 24B (9.0 g, 35.0 mmol)의 용액에 TEA (4.7 mL, 33.2 mmol), 및 천천히 디페닐포스포릴 아지드 (9.17 g, 33.2 mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 45분 후, 반응물을 환류 하에 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 토크닝하고, EtOAc (2 x)로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 NaHCO₃ 용액, H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 24C를 무색 액체 8.0 g으로서 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.59 (2 H, m), 7.30 (1 H, m), 7.14 (1 H, m), 3.03 (2 H, s), 1.41 (6 H, s) ppm.

[0637]

[0638]

중간체 24D: 메틸 1-(2-브로모페닐)-2-메틸프로판-2-일카르바메이트: 0°C에서 건조 THF (80 mL) 중 중간체 24C (8.0 g, 31.5 mmol)의 교반 용액에 MeOH (5.0 mL, 157.5 mmol), 및 천천히 NaH (오일 중 60%) (3.8 g, 94.5 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 후, 반응물을 빙냉수로 쿨링하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 24D를 백색 고체 (8.5 g, 94.5%)로서 수득하였다.

[0639]

MS (ESI) m/z: 286.0 (M+H)⁺.

[0640]

중간체 24E: 메틸 5-브로모-3,3-디메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트: AcOH/H₂SO₄ (3:1; 15 + 5 mL) 중 24D (5.0 g, 17.5 mmol)의 용액에 0°C에서 파라포름알데히드 (0.524 g, 17.5 mmol)를 천천히 첨가하였다. 실온에서 48시간 후, 반응 혼합물을 H₂O로 쿨링하고, EtOAc (2 x)로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 NaHCO₃ 용액, H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 24E를 갈색 액체 4.6 g으로서 수득하였다.

[0641]

MS (ESI) m/z: 300.0 (M+H)⁺.

[0642]

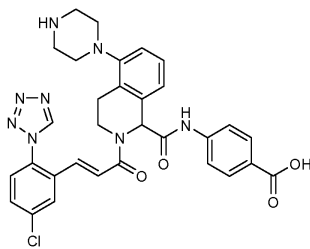
중간체 24: 5-브로모-3,3-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린: 에틸렌 글리콜 (50 mL) 중 중간체 24E (4.6 g)의 용액에 50% 수성 KOH 용액 (23 mL)을 첨가하고, 반응물을 150°C에서 3일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, H₂O로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 1.5 N HCl 용액으로 추출하고, 수성 층을 10% NaOH 용액으로 염기성화시키고, EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기부를 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 24를 갈색 액체 (1.5 g, 39.4%)로서 수득하였다.

[0643]

MS (ESI) m/z: 242.2 (M+H)⁺.

[0644]

실시예 1: (E)-4-(2-(3-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사미도)벤조산, TFA



[0645]

[0646]

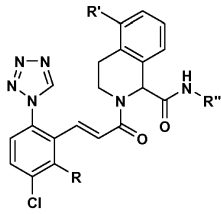
중간체 18 (0.1 g, 0.317 mmol), 중간체 6 (0.064 g, 0.317 mmol) 및 중간체 2 (0.079 g, 0.317 mmol)의 혼합물을 EtOH (3mL) 중에서 환류 하에서 24시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시킨 후, TFA/DCM으로 처리하여 목적 생성물을 황색 고체 (0.018 g, 7.5 %)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (1 H, br. s.), 10.68 (1 H, s), 9.79 (1 H, s), 8.60 (2 H, br. s.), 8.32 (1 H, d, J = 2.02 Hz), 7.75 - 7.89 (2 H, m), 7.63 - 7.71 (2 H, m), 7.60 (1 H, d, J = 8.84 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 15.41 Hz), 7.32 (1 H, d, J = 7.58 Hz), 7.20 (1 H, t, J = 7.83 Hz), 6.97 (1 H, d, J = 8.08 Hz), 6.91 (1 H, d, J = 15.41 Hz), 5.72 (1 H, s), 4.23 (1 H, d, J = 5.56 Hz), 3.60 - 3.70 (1 H, m), 3.21 (4 H, br. s.), 2.85 - 3.11 (6 H, m) ppm. MS (ESI) m/z: 613.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 5.54 min.

[0647]

[0648]

중간체 1, 중간체 2 또는 중간체 3A; 상업적으로 입수가 가능한 피페라진 및 5-브로모이소퀴놀린으로부터 중간체 18과 유사한 방식으로 제조한 상응하는 이민 중간체; 및 적절한 이소시아노 벤조에이트 중간체를 이용하여 실시예 1에 기재된 바와 같은 Ugi 반응에 의해 하기 표 2에서의 실시예를 제조하였다.



[0649]

[0650]

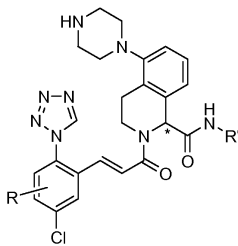
표 2

실시예 #	R	R'	R''	M+H	RT
2	H	피페라진		587.0	5.54
3	F	피페라진		631.0	5.62
4	F	피페라진		660.1	5.40
5	F	피페라진		605.1	6.06
6	F	피페라진		612.1	5.88
7	F	피페라진		687.2	7.08
8	F	피페라진		587.3	5.93
9	F	피페라진	6-인다졸-1-CBz	761.2	6.63
10	F	Boc- 피페라진	6-인다졸-1-tBoc	827.1	12.14
11	F	피페라진	6-인다졸	627.2	5.51

[0651]

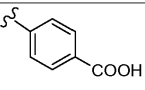
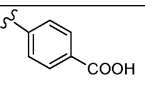
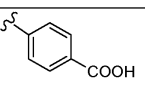
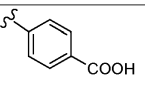
[0652]

표 2에서의 상응하는 실시예 또는 그의 중간체의 HPLC 키랄 분리 후 탈보호로부터 하기 표 3에서의 실시예를 수득하였다.



[0653]

[0654] 표 3

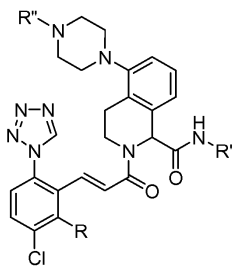
실시예 #	입체화학	R	R'	M+H	RT
12	R 거울상이성질체 ^a	2-F		631.1	5.16
13	S 거울상이성질체 ^a	2-F		631.1	5.16
14	S 거울상이성질체 ^b	4-F	6-인다졸	627.1	5.75
15	R 거울상이성질체 ^b	4-F	6-인다졸	627.1	5.70
16	R 거울상이성질체 ^c	4-F		631.0	5.30
17	S 거울상이성질체 ^c	4-F		630.9	5.27

a: 키랄 HPLC 방법 : a: 키랄셀 OJ-H, 250 X 21 mm ID, 5 μm ; 25/25/50 MeOH-IPA-헵탄-0.1% DEA, 이어서 50/50 EtOH-IPA-0.1% DEA 이용; 18 mL/min.
 b: 키랄셀 OD 5 cm x 50 cm 칼럼 및 20% 헵탄 / 80% (1:1 EtOH/MeOH) 이용; 50 mL/min.
 c: 키랄셀 AS-H, 2 X 15 cm ; 30% IPA-0.1% DEA/CO₂ (100 bar) 이용; 60 mL/min.

[0655]

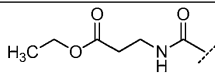
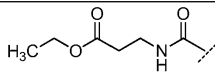
[0656]

상응하는 이민 중간체, 예컨대 중간체 18, 19 또는 20, 또는 에틸 3-이소시아네이토프로판노에이트를 메틸 클로로포르메이트로 대체하여 중간체 20과 유사한 방식으로 제조한 이민을 이용하여 실시예 1에 나타난 바와 같은 Ugi 반응에 의해 하기 표 4에서의 실시예를 제조하였다. 필요한 경우, 산인 중간체 1, 2 또는 3A 및 이소니트릴인 중간체 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 상업적으로 입수가 가능한 1-플루오로-4-이소시아노벤젠을 사용하였다. TFA/DCM에 의한 t-부틸 에스테르 또는 카르바메이트의 최종 탈보호로 상기 기재된 바와 같은 최종 목적 생성물을 수득하였다.



[0657]

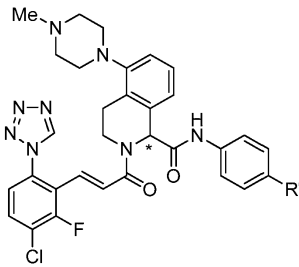
[0658] 표 4

실시예 #	R	R'	R''	M+H	RT
18	F	-4-PhCOOH	CH ₃	645.1	5.24
19	H	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃	656.1	5.8
20	F	-4-PhCN	CH ₃	626.2	5.10*
21	H	-4-PhCOOH		756.1	7.87
22	H	-4-PhCOOH	CH ₃ OOC-	671.1	8.49
23	H	-4-PhNHCOO CH ₃		785.1	8.20
24	F	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃ OOC-	660.1	5.43
25	F	-4-PhF	CH ₃ OOC-	663.4	9.50
26	F	-4-PhCN	CH ₃ OOC-	670.1	9.93
27	F	6-인다졸	CH ₃	641.2	6.21

* 방법 B

[0659]

[0660] 실시예 18 (표 4)과 유사한 방식으로 하기 표 5에서의 실시예를 제조하고 키랄 HPLC에 의해 분리하였다.



[0661]

[0662] 표 5

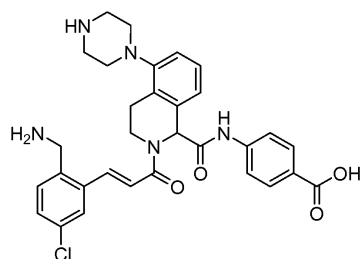
실시예 #	R'	입체화학	M+H	RT
28	COOEt	R-거울상이성질체 ^a	673.3	6.47
29	COOEt	S-거울상이성질체 ^a	673.3	6.46
30	COOH	R-거울상이성질체 ^a	645.3	5.20
31	COOH	S-거울상이성질체 ^a	645.3	5.20

a: 키랄팩 IA SFC (250x21mm); 40% EtOH-0.1% DEA/ 60% CO₂ 이용; 60 mL/min, 150 bar, 35 °C.

[0663]

[0664] 실시예 32

[0665] (E)-4-(2-(3-(2-(아미노메틸)-5-클로로페닐)아크릴로일)-5-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산, 트리 TFA 염:



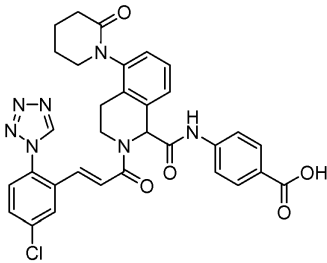
[0666]

[0667] Ugi 반응에서 중간체 (E)-3-(2-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)-5-클로로페닐)아크릴산을 이용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 실시예 32를 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.98 (3 H, d, *J* = 8.84 Hz), 7.87 (1 H, d, *J* = 15.41 Hz), 7.69 (2 H, d, *J* = 8.84 Hz), 7.48 - 7.58 (2 H, m), 7.29 - 7.45 (3 H, m), 7.16 (1 H, d, *J* = 7.83 Hz), 5.86 (1 H, s), 4.38 - 4.47 (1 H, m), 4.30 (2 H, s), 3.66 - 3.77 (1 H, m), 3.38 - 3.52 (4 H, m), 3.23 - 3.29 (4 H, m), 3.15 (2 H, d, *J* = 177 Hz) ppm. MS (ESI) *m/z*: 574.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 3.55 min.

[0668]
[0669] 실시예 33

[0670] (E)-4-(2-(3-(5-클로로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(2-옥소피페리딘-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산:



[0671]
[0672] 33A: 1-(이소퀴놀린-5-일)피페리딘-2-온: THF (5 mL) 중 이소퀴놀린-5-아민 (0.24 g, 1.665 mmol)에 5-브로모펜타노일 클로라이드 (0.223 mL, 1.665 mmol)를 첨가한 후 THF (3 mL)를 첨가하였다. 반응물을 빙조에서 냉각시키고 상기 용액에 THF (3.66 mL, 3.66 mmol) 중 1M K⁺OtBu를 첨가하였다. 24시간 후, 반응물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시켜 (MgSO₄) 33A를 암색 고체 0.4 g으로서 수득하였다.

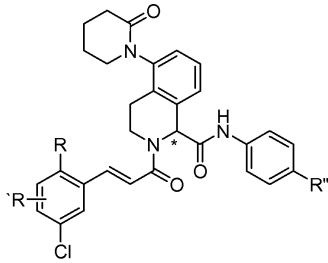
[0673] MS (ESI) *m/z*: 227 (M+H)⁺.
[0674] 33B: 1-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)피페리딘-2-온: 33A를 PtO₂ (30 mg)의 존재 하에 EtOH (20 mL) 중 55 psi에서 수소화시켰다. 24시간 후, 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 농축시켜 암색 오일을 목적 생성물 0.4 g으로서 수득하였다.

[0675] MS (ESI) *m/z*: 231.3 (M+H)⁺.
[0676] 33C: 1-(3,4-디히드로이소퀴놀린-5-일)피페리딘-2-온: 33B (0.38 g, 1.650 mmol)를 MnO₂로 산화시켜 33C를 암색 오일 0.36 g으로서 수득하였다.

[0677] MS (ESI) *m/z*: 229.0 (M+H)⁺.
[0678] 33C를 중간체 2 및 6과 합하여 상기 실시예 1에 기재된 바와 같은 Ugi 반응 후 TFA 탈보호에 의해 실시예 33을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.54 (1 H, s), 8.17 (1 H, t, *J* = 2.78 Hz), 7.90 - 8.03 (2 H, m), 7.61 - 7.73 (3 H, m), 7.56 - 7.60 (1 H, m), 7.52 (1 H, d, *J* = 7.83 Hz), 7.29 - 7.44 (2 H, m), 7.14 - 7.27 (2 H, m), 5.87 - 5.94 (1 H, m), 4.19 - 4.32 (1 H, m), 3.82 - 3.98 (1 H, m), 3.63 - 3.73 (1 H, m), 3.45 - 3.54 (1 H, m), 2.98 - 3.11 (1 H, m), 2.76 - 2.89 (1 H, m), 2.50 - 2.62 (2 H, m), 2.02 (4 H, br. s) ppm. MS (ESI) *m/z*: 626.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 7.46 min.

[0679]
[0680] 중간체 33C 및 중간체 1, 2, 3, 5 및 12를 적절한 경우 이용하여 실시예 1에 기재된 바와 같은 Ugi 반응에 의해 하기 표 6에서의 실시예를 제조하였다. 필요한 경우 TFA/DCM으로의 탈보호를 수행하였다. 단일 거울상이성질체를 키랄 HPLC에 의해 분리시켰다.



[0681]

[0682]

표 6

실시예 #	입체화학	R	R'	R''	M+H	RT
34	라세미	테트라졸	2-F	COOH	644.1	7.50
35	S-거울상이성질체 ^a	테트라졸	2-F	COOH	644.1	7.62
36	R-거울상이성질체 ^a	테트라졸	2-F	COOH	644.1	7.69
37	S-거울상이성질체 ^a	테트라졸	2-F	COOtBu	700.1	10.65
38	라세미	-COMe	2-F	COOH	618.0	8.10
39	R-거울상이성질체 ^a	-COMe	2-F	COOH	618.0	5.68
40	S-거울상이성질체 ^a	-COMe	2-F	COOH	618.0	5.68
41	R-거울상이성질체 ^b	테트라졸	4-F	COOH	643.9	7.75
42	S-거울상이성질체 ^b	테트라졸	4-F	COOH	643.9	7.76
43	라세미	테트라졸	2-F	COOEt	672.3	9.35
44	R-거울상이성질체 ^c	테트라졸	2-F	COOEt	672.3	9.02
45	S-거울상이성질체 ^c	테트라졸	2-F	COOEt	672.3	9.06

a: 키랄 HPLC ; 키랄셀 OD 5x50 cm 이용; 20% 헵탄 및 80% (1:1MeOH/EtOH) 이용; 50 mL/min.

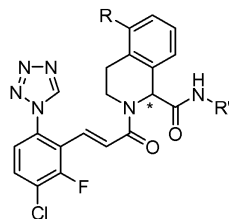
b: 키랄팩 IA SFC, 150 X 30 mm ; 55% EtOH-0.1% DEA/45% CO₂ 이용; 70 mL/min, 100 Bar, 35 °C.

c: 키랄팩 AD-H, 250 X 21 mm 30 mm : 45% (4:1 IPA-EtOH-0.1%DEA+3% H₂O)/55% CO₂ 이용; 60 mL/min, 100 Bar, 35 °C.

[0683]



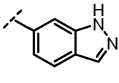

[0684]

이민 중간체 19, 21, 22 또는 23 및 중간체 6, 7, 8, 9, 10 또는 11을 적절한 경우 이용하여 실시예 1에 기재된 바와 같은 Ugi 반응에 의해 하기 표 7에서의 실시예를 제조하였다. 필요한 경우 TFA/DCM으로의 탈보호를 수행하였다. 단일 거울상이성질체를 보호된 후기 단계 중간체에서 키랄 HPLC에 의해 분리시킨 다음, 지시된 경우 탈보호하였다.






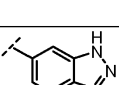







[0685]

[0686] 표 7

실시예 #	입체화학	R	R'	M+H	RT
46	라세미		-4-PhCOOH	646.0	7.04
47	라세미			642.6	7.15
48	R-거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOH	646.0	7.15

[0687]

49	S-거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOH	646.0	7.15
50	S-거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOtBu	701.9	9.90
51	라세미		-4-PhCOOEt	674.0	8.61
52	라세미		-4-PhCOOH	779.1	8.76
53	라세미			655.2	5.28
54	라세미		-4-PhCOOH	645.0	5.20
55	라세미		-4-PhCOOtBu	801.5	11.25
56	라세미		-4-PhCOOEt	773.5	10.3
57	라세미		-4-PhCOOtBu	715.3	6.82
58	라세미		-4-PhNHCOOCH ₃	661.0	9.33

[0688]

59	라세미		-4-PhCOOtBu	688.3	10.8
60	라세미		4-PhCOOH	632.2	8.40
61	R- 거울상이성질체 ^b		4-PhCOOH	632.3	8.44
62	S- 거울상이성질체 ^b		4-PhCOOH	632.3	8.44
63	라세미		-4-PhCOOEt	660.3	10.6
64	부분입체이성질체		4-PhCOOH	643.2	5.49

a: 키라셀 OD 5 x 50 cm ; 20% 헵탄/80% 1:1 EtOH/MeOH 이용: 50 mL/min.

b: 키랄백 250x21mm, AD-H 이용: 45% (1:1EtOH-IPA-0.1%DEA)/55% CO₂ 이용: 60 mL/min, 100 bar, 35 °C.

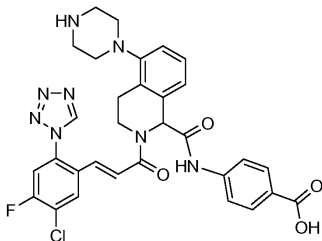
[0689]

[0690]

실시예 65

[0691]

(E)-4-(2-(3-(5-클로로-4-플루오로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사미도)벤조산, 비스 TFA 염



[0692]

[0693]

실시예 65를, 중간체 2를 중간체 5로 대체하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 10.22 - 10.48 (1 H, m),

9.37 - 9.51 (1 H, m), 8.11 - 8.28 (1 H, m), 7.75 - 7.96 (2 H, m), 7.45 - 7.66 (2 H, m), 7.15

- 7.34 (2 H, m), 6.97 - 7.18 (3 H, m), 5.63 - 5.75 (1 H, m), 4.09 - 4.32 (2 H, m), 3.48 -

3.61 (2 H, m), 3.24 - 3.43 (4 H, m), 2.97 - 3.19 (4 H, m) ppm. MS (ESI) m/z: 631

(M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 5.55 min.

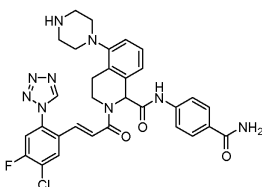
[0694]

[0695]

실시예 66

[0696]

(E)-N-(4-카르바모일페닐)-2-(3-(5-클로로-4-플루오로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사미드, 비스-TFA 염:



[0697]

[0698]

66A:

(E)-tert-부틸

4-(1-(4-카르바모일페닐카르바모일)-2-(3-(5-클로로-4-플루오로-2-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)피페라진-1-카르복실레이트: DMF (2 mL) 중 Boc-보호된 화합물 65 (Boc-보호된 것으로서의 피페라진) (0.2 g, 0.274 mmol)에 염화암모늄 (0.022 g, 0.410 mmol), PyBOP (0.142 g, 0.274 mmol) 및 DIEA (0.072 mL, 0.410 mmol)를 첨가하였다. 24시간 후, 반응물을 H₂O (15 mL) 및 EtOAc (40 mL)를 사용하여 분배하였다. 유기 층을 H₂O (2 x 10 mL), 10% LiCl (10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄).

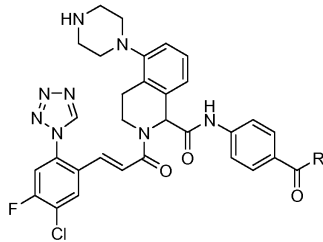
[0699] MS (ESI) m/z: 730.0 (M+H)⁺.

[0700] 실시예 66: 66A를 30% TFA/DCM (10 mL)으로 탈보호하였다. 2시간 후, 반응물을 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하고, 동결건조시켜 실시예 66을 황갈색 고체 4.6 mg (1.8%)으로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.46 (1 H, s), 8.14 - 8.26 (1 H, m), 7.72 (2 H, d, *J* = 8.84 Hz), 7.49 - 7.63 (4 H, m), 7.17 - 7.30 (2 H, m), 7.00 - 7.14 (2 H, m), 5.69 (1 H, s), 4.14 - 4.28 (1 H, m), 3.50 - 3.67 (1 H, m), 3.27 - 3.42 (4 H, m), 2.99 - 3.17 (6 H, m) ppm. MS (ESI) m/z: 630.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 5.26 min.

[0701]

[0702] 염화암모늄 대신 적절한 아민을 이용하여 실시예 66과 유사한 방식으로 하기 표 8에서의 실시예를 제조하였다.



[0703]

[0704] 표 8

실시예 #	R	M+H	RT
67	시클로프로판아민	670.07	1.87*
68	2-(1H-이미다졸-4-일) 에탄아민	724.13	1.66*
69	아닐린	706.11	2.25*
70	N-(4-아미노페닐)아세트아미드	763.26	1.88*
71	에틸	658.11	1.85*
72	N-(2-아미노에틸)아세트아미드	715.23	1.67*
73	3-아미노프로판아미드	701.14	1.64*
74	메틸 2-아미노아세테이트	702.12	1.83*
75	3-메톡시아닐린	736.20	2.30*
76	디메틸아민	658.1	5.52
77	메틸아민	643.9	5.38

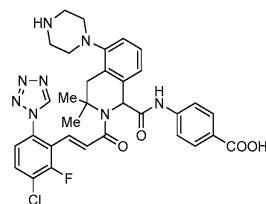
[0705]

[0706] *사용한 칼럼: 수펠코 아센티스 익스프레스(Supelco Ascentis Express) 4.6 x 50mm 2.7uM C18. 이동상:A = 5:95 아세트니트릴:H₂O; B = 95:5 아세트릴:H₂O; 개질제 = 0.05% TFA

[0707] 파장: 220 nm. 나머지 샘플은 방법 A를 이용하였다.

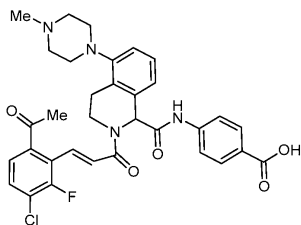
[0708] 실시예 78

[0709] (E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-3,3-디메틸-5-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사아미드)벤조산, 비스-TFA 염:



[0710]

- [0711] 78A: 벤질 5-브로모-3,3-디메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트: 0°C에서 건조 THF (9 mL) 중 중간체 24 (900 mg, 3.75 mmol)에 10% 수성 NaOH (5.4 mL)를 첨가한 후, 벤질 클로로포르메이트 (0.6 mL, 4.12 mmol)를 적가하였다. 48시간 후, 반응물을 빙냉 H₂O로 켄칭하고, EtOAc (2 x)로 추출하고, 합한 유기부를 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 78A를 백색 액체 (0.6 g, 42.8%)로서 수득하였다.
- [0712] MS (ESI) m/z: 347.0 (M+H)⁺.
- [0713] 78B: 벤질 5-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트: 톨루엔 (5 mL) 중 78A (600 mg, 1.60 mmol)에 NaOtBu (215 mg, 2.24 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (358 mg, 1.92 mmol), Pd₂(dba)₃ (3.6 mg, 0.004 mmol) 및 BINAP (7.4 mg, 0.012 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 100°C에서 가열하였다. 18시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 켄칭하고, EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기부를 H₂O, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 78B를 녹색 액체 (500 mg, 67%)로서 수득하였다.
- [0714] MS (ESI) m/z: 480.4 (M+H)⁺.
- [0715] 78C: tert-부틸-4-(3,3-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)피페라진-1-카르복실레이트: EtOH (4 mL) 중 78B (340 mg)에 10% Pd/C (68 mg, 20 vol)를 첨가하고, 반응물을 14 psi의 H₂ 하에 수소화시켰다. 3시간 후, 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하고, MeOH로 2회 세척하였다. 합한 유기부를 증발시켜 78C를 백색 고체 (170 mg, 69.6%)로서 수득하였다.
- [0716] MS (ESI) m/z: 346.2 (M+H)⁺.
- [0717] 78D: tert-부틸-4-(3,3-디메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-5-일)피페라진-1-카르복실레이트: EtOH (2 mL) 중 78C (170 mg, 0.49 mmol)의 용액에 아이오딘 (281 mg, 2.21 mmol) 및 NaOAc (60 mg, 0.73 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C로 가열하였다. 3시간 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 10% 티오황산나트륨 용액으로 켄칭하고 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기부를 H₂O로 세척하였다. 유기 층을 0.5 N HCl 용액 2 mL로 추출하고, 합한 수성 층을 암모니아 용액으로 염기성화시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 78D (90 mg, 53.2%)를 수득하였다.
- [0718] MS (ESI) m/z: 344.2 (M+H)⁺.
- [0719] 78D, 중간체 3, 및 중간체 6을 이용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 Ugi 반응 후 TFA 탈보호 및 HPLC 정제로 실시예 78을 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (1 H, s), 10.48 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 8.63 (2 H, bs), 7.88-7.97 (3 H, m), 7.66 (3 H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.29 (1 H, t, J = 8.0 Hz), 7.07-7.11 (3.0 H, m), 5.74 (1 H, bs), 3.20-3.23 (2 H, m), 3.06-3.10 (2 H, m), 2.94 (3 H, bs), 1.81 (3 H, s), 1.11 (3 H, s) ppm. LCMS m/z: 659.4 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 7.62 min.
- [0720]
- [0721] 실시예 79
- [0722] (E)-4-(2-(3-(6-아세틸-3-클로로-2-플루오로페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산, 비스-TFA 염



[0723]

[0724] 중간체 19, 중간체 6 및 중간체 12를 이용하여 실시예 1과 유사한 방식 후 TFA 탈보호로 실시예 79를 제조하였다.

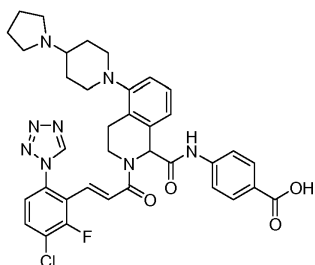
¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (1 H, s), 9.51 - 9.65 (1 H, m), 7.88 (2 H, d, *J* = 8.80 Hz), 7.73 - 7.79 (1 H, m), 7.70 (2 H, d, *J* = 8.80 Hz), 7.56 (1 H, d, *J* = 15.68 Hz), 7.44 (1 H, d, *J* = 7.70 Hz), 7.28 (1 H, t, *J* = 7.84 Hz), 7.03 - 7.12 (2 H, m), 5.85 (1 H, s), 4.21 (1 H, ddd, *J* = 12.04, 5.16, 4.81 Hz), 3.59 - 3.67 (1 H, m), 3.47 - 3.56 (2 H, m), 3.18 - 3.31 (5 H, m), 3.09 - 3.17 (1 H, m), 2.99 - 3.05 (2 H, m), 2.85 - 2.93 (4 H, m), 2.59 (3 H, s) ppm. MS (ESI) *m/z*: 619 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 5.0 min.

[0725]

[0726] 실시예 80

[0727] (E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산, 비스 TFA 염



[0728]

[0729] 80A: 5-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)이소퀴놀린: 5-브로모이소퀴놀린 (1 g, 4.81 mmol), 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘 (1.112 g, 7.21 mmol), 및 소듐 *tert*-부톡시드 (0.647 g, 6.73 mmol)에 톨루엔 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 탈기하였다. BINAP (0.090 g, 0.144 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (0.044 g, 0.048 mmol)을 첨가하고, 반응물을 마이크로웨이브에서 130°C로 20분 동안 가열하였다. 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 80A를 황갈색 고체 0.84g (62.7%)으로서 수득하였다.

[0730] MS (ESI) *m/z*: 282.1 (M+H)⁺.

[0731] 80B: 5-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린: 80A를 PtO₂의 존재 하에 수소화시킨 다음, MnO₂로 산화시켜 80B를 황색 오일 0.85g (62.8%)으로서 수득하였다.

[0732] MS (ESI) *m/z*: 284.2 (M+H)⁺.

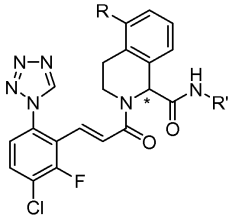
[0733] 80B 및 중간체 3A 및 6을 이용하여 실시예 1에서와 같은 Ugi 반응 후 TFA 탈보호에 의해 실시예 80을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ

9.56 (1 H, s), 7.95 (2 H, d, *J* = 8.59 Hz), 7.72 - 7.85 (1 H, m), 7.64 (2 H, dd, *J* = 8.72, 1.39 Hz), 7.49 (1 H, dd, *J* = 8.72, 1.39 Hz), 7.23 - 7.42 (2 H, m), 7.14 - 7.23 (1 H, m), 7.07 (1 H, d, *J* = 7.58 Hz), 6.91 - 7.05 (1 H, m), 5.76 (1 H, s), 4.12 (1 H, ddd, *J* = 11.75, 4.67, 4.55 Hz), 3.72 (2 H, br. s.), 3.41 - 3.57 (1 H, m), 3.07 - 3.32 (7 H, m), 2.90 (1 H, t, *J* = 11.24 Hz), 2.57 - 2.71 (1 H, m), 2.14 - 2.38 (4 H, m), 1.83 - 2.11 (4 H, m) ppm. MS (ESI) *m/z*: 699.4 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 5.51 min.

[0734]

[0735] 적절한 치환된 피페리딘 및 이소니트릴 (중간체 6, 7, 8, 9, 10 또는 11 또는 상업용)로 출발하여 실시예 80과 유사한 방식으로 하기 표 9에서의 실시예를 제조하였다. 후기 단계 중간체에 대해 키랄 HPLC를 이용한 키랄 분리를 수행한 후 지시된 경우 탈보호 및 정제를 수행하였다.

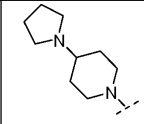
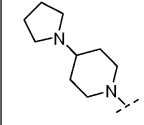
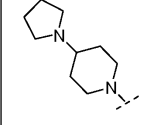
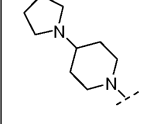
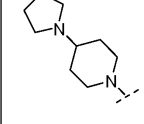
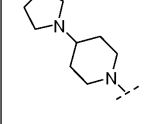
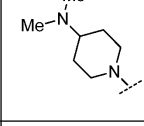
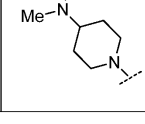


[0736]

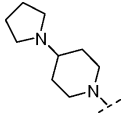
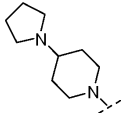
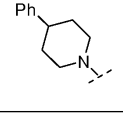
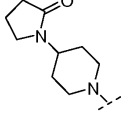
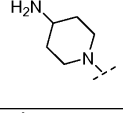
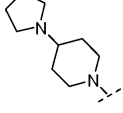
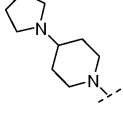
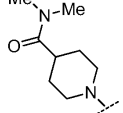
[0737] 표 9

실시예 #	입체화학	R	R'	M+H	RT
81	라세미		-4-PhCOOH	630.3	7.46
82	라세미		-4-Ph-F	673.4	6.83
83	라세미		-4-PhCOOEt	727.4	6.70
84	라세미		-4-PhCOOtBu	755.4	8.73

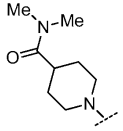
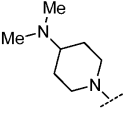
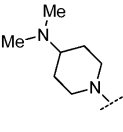
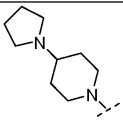
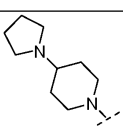
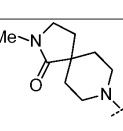
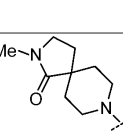
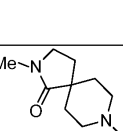
[0738]

85	라세미		4-PhCN	680.4	6.47
86	S-거울상이성질체 ^a		-4-Ph-F	673.5	6.69
87	S-거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOH	699.4	5.90
88	R-거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOH	699.4	5.91
89	라세미		-4-PhNHCOOCH ₃	728.5	6.10
90	R-거울상이성질체 ^a		-4-Ph-F	673.5	6.85
91	라세미		-4-PhCOOtBu	729.5	7.28
92	라세미		-4-PhCOOH	673.5	5.65

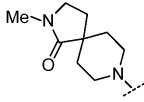
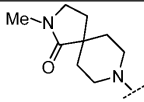
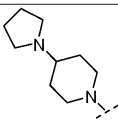
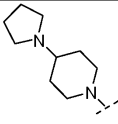
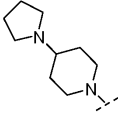
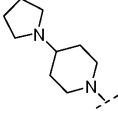
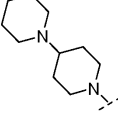
[0739]

93	R- 거울상이성질체 ^b		-4-Ph-COOEt	727.6	6.88
94	S- 거울상이성질체 ^b		-4-Ph-COOEt	727.6	6.85
95	라세미		-4-PhCOOH	706.3	9.61
96	라세미		-4-PhCOOH	713.3	7.45
97	라세미		-4-PhCOOH	645.4	5.19
98	R- 거울상이성질체 ^c		-4-PhNHCOOCH ₃	728.6	5.84
99	S- 거울상이성질체 ^c		-4-PhNHCOOCH ₃	728.6	5.89
100	라세미		-4-PhCOOH	701.2	7.20

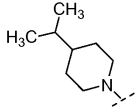
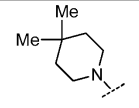
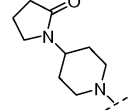
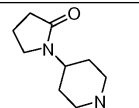
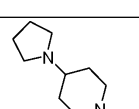
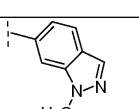
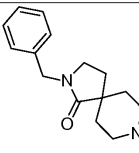
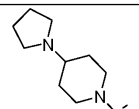
[0740]

101	S- 거울상이성질체 ^h		-4-PhCOOH	701.2	7.26
102	R- 거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOH	673.5	5.39
103	S- 거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOH	673.5	5.37
104	라세미		-4-Ph-Cl	689.5	6.94
105	라세미		-4-PhCOOnBu	755.6	7.65
106	라세미		-4-PhCOOH	713.5	7.02
107	R- 거울상이성질체 ^c		-4-PhCOOH	713.5	6.98
108	S- 거울상이성질체 ^c		-4-PhCOOH	713.5	6.97

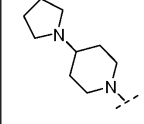
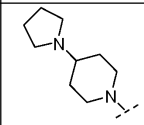
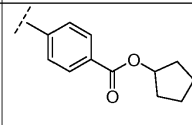
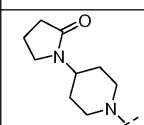
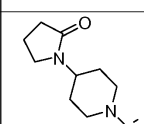
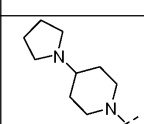
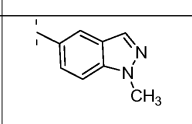
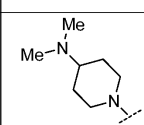
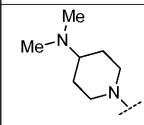
[0741]

109	라세미		-4-PhCOOEt	741.6	8.45
110	S-거울상이성질체		-4-PhCOOEt	741.3	9.20
111	R-거울상이성질체 ¹⁾		-4-Ph-Cl	689.5	7.36
112	S-거울상이성질체 ¹⁾		-4-Ph-Cl	689.5	6.95
113	R-거울상이성질체 ¹⁾		-4-PhCOOnBu	755.6	8.03
114	S-거울상이성질체 ¹⁾		-4-PhCOOnBu	755.7	8.05
115	라세미		-4-PhCOOH	713.5	6.70

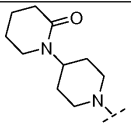
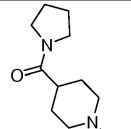
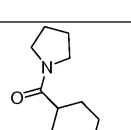
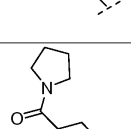
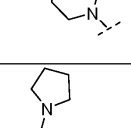
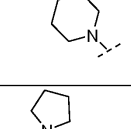
[0742]

116	라세미		-4-PhCOOH	672.5	9.62
117	라세미		4-PhCOOH	658.5	9.21
118	R-거울상이성질체 ^c		-4-PhCOOH	713.5	7.27
119	S-거울상이성질체 ^c		-4-PhCOOH	713.5	7.82
120	라세미			709.3	5.76
121	라세미		-4-PhCOOH	789.6	8.55
122	라세미		-4-PhCOO ⁱ Pr	741.6	7.26

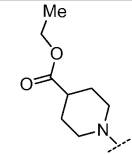
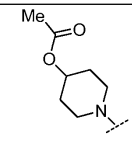
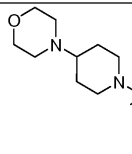
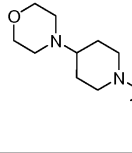
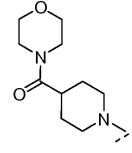
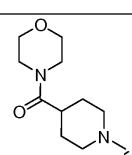
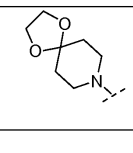
[0743]

123	라세미		-4-PhCOOiBu	755.6	7.69
124	라세미			767.6	7.61
125	R-거울상이성질체 ^d		-4-Ph-COOEt	741.5	9.13
126	S-거울상이성질체 ^d		-4-Ph-COOEt	741.5	9.09
127	라세미			709.6	7.01
128	R-거울상이성질체 ^c		-4-PhCOOEt	701.5	7.45
129	S-거울상이성질체 ^c		-4-PhCOOEt	701.5	7.45

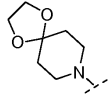
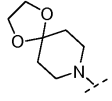
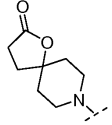
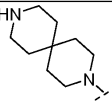
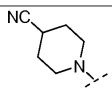
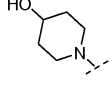
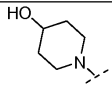
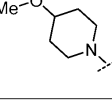
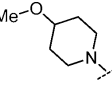
[0744]

130	라세미		-4-PhCOOH	727.5	8.86
131	라세미		-4-PhCOOH	727.5	8.37
132	R-거울상이성질체 [†]		-4-PhCOOH	727.6	7.08
133	S-거울상이성질체 [†]		-4-PhCOOH	727.6	10.69 ?
134	라세미		-4-PhCOOEt	755.5	8.56
135	S-거울상이성질체 [†]		-4-PhCOOEt	755.3	9.3

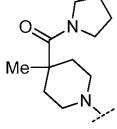
[0745]

136	라세미		-4-PhCOOH	702.0	13.02
137	라세미		-4-PhCOOH	688.3	10.47
138	라세미		-4-PhCOOH	715.3	6.19
139	S-거울상이성질체 ^k		-4-PhCOOH	715.4	6.20
140	라세미		-4-PhCOOH	743.3	6.75
141	S-거울상이성질체 ^l		-4-PhCOOH	743.3	7.24
142	라세미		-4-PhCOOH	688.4	10.36

[0746]

143	S-거울상이성질체 ¹⁰		-4-PhCOOH	688.2	9.33
144	S-거울상이성질체		-4-PhCOOMe	702.3	2.18* *
145	라세미		-4-PhCOOH	700.2	8.75
146	라세미		-4-PhCOOH	699.4	5.61
147	라세미		-4-PhCOOH	655.3	9.54
148	라세미		-4-PhCOOH	646.3	6.94
149	S-거울상이성질체 ¹¹		-4-PhCOOH	646.2	7.38
150	라세미		-4-PhCOOH	660.3	9.37
151	S-거울상이성질체		-4-PhCOOH	660.3	8.45

[0747]

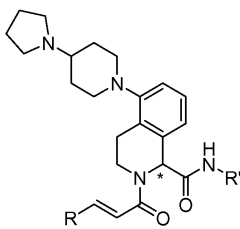
152	라세미		-4-PhCOOH	741.4	7.89
-----	-----	---	-----------	-------	------

- a: 키랄팩 AD-H, 250 X 21 mm ID, 5 μ m, 55/45 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA
이용: 60 mL/min, 150 bar BP, 40 °C.
 - b: 키랄팩 AD-H, 250 X 21 mm ID, 5 μ m, 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA
이용: 90 mL/min, 150 bar BP, 40 °C.
 - c: 키랄팩 AD-H, 250 X 21 mm ID, 5 μ m, 40/60 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA
이용: 60 mL/min, 125 bar BP, 40 °C.
 - d: 키랄팩 AD-H, 150 X 20 mm ID, 5 μ m, 50/50 CO₂/IPA-0.1% DEA
이용: 55 mL/min, 150 bar BP, 35 °C.
 - e: 키랄팩 AS-H, 150 X 20 mm ID, 5 μ m, 60/40 CO₂/MeOH-0.1% DEA
이용: 60 mL/min, 100 bar BP, 35 °C.
 - f: 키랄팩 AD-H, 250 X 30 mm ID, 5 μ m, 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-0.1% DEA
이용: 100 mL/min, 150 bar BP, 40 °C.
 - g: 키랄팩 AD-H, 150 X 21 mm ID, 5 μ m, 55/45 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA
이용: 45 mL/min, 150 bar BP, 40 °C.
 - h: 키랄팩 AD-H, 150 X 21 mm ID, 5 μ m, 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA
이용: 50 mL/min, 150 bar BP, 50 °C.
 - i: 키랄팩 OD-H, 250 X 30 cm ID, 5 μ m, 65/35 CO₂/EtOH-0.1%DIPA
이용: 90 mL/min, 150 bar BP, 45 °C.
 - j: 키랄팩 AD-H, 25 X 2 cm ID, 5 μ m, 60/40 CO₂/IPA-20 mM NH₄OH
이용: 50 mL/min, 100 bar BP.
 - k: 키랄팩 OJ-H, 25 X 2 cm ID, 5 μ m, 70/30 CO₂/IPA-0.1% DEA
이용: 70 mL/min, 100 bar BP.
- ** LCMS 채류 시간

[0748]

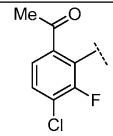
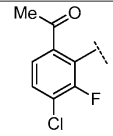
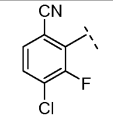
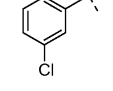
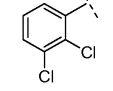
[0749]

나열된 적절한 카르복실산을 중간체 3A로 대체하여 실시예 80과 유사한 방식으로 하기 표 10에서의 실시예를 제조하고, 후기 단계 중간체에 대해 키랄 HPLC에 의해 분리한 후 지시된 경우 탈보호 및 정제하였다.

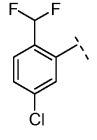
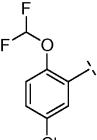
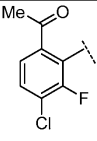
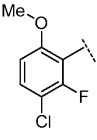
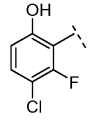
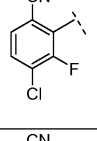
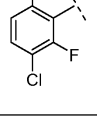


[0750]

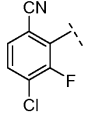
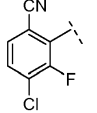
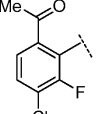
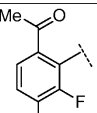
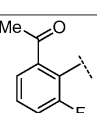
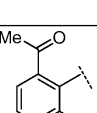
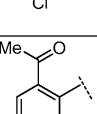
[0751] 표 10

실시예	입체화학	R	R'	M+H	RT
153	라세미		-4-PhCOOtBu	729.4	7.76
154	라세미		-4-PhCOOH	673.5	6.07
155	라세미		-4-PhCOOH	656.5	6.18
156	라세미		-4-PhCOOH	613.4	6.31
157	라세미		-4-PhCOOH	647.5	7.45

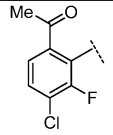
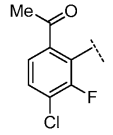
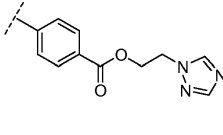
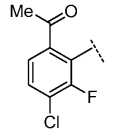
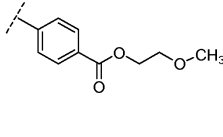
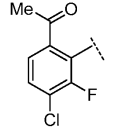
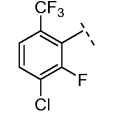
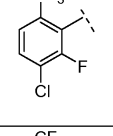
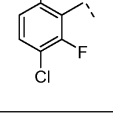
[0752]

158	라세미		-4-PhCOOH	663.5	6.39
159	라세미		-4-PhCOOH	679.6	6.47
160	라세미		-4-PhCOOEt	701.6	7.07
161	라세미		-4-PhCOOH	661.2	6.99
162	라세미		-4-PhCOOH	647.2	7.16
163	R-거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOH	656.4	5.99
164	S-거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOH	656.4	5.97

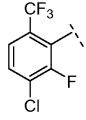
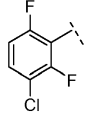

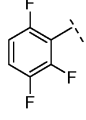
[0753]

165	라세미		-4-PhCOOEt	684.5	9.90
166	S-거울상이성질체 ^c		-4-PhCOOEt	684.3	7.39
167	R-거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOH	673.4	5.83
168	S-거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOH	673.4	5.82
169	R-거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOEt	701.4	7.05
170	S-거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOEt	701.4	7.06
171	S-거울상이성질체		-4-PhCOOBzl	763.2	6.72*

[0754]

172	S-거울상이성질체		-4-PhCOOCH ₂ CON(CH ₃) ₂	758.2	6.74
173	S-거울상이성질체			768.2	6.53
174	S-거울상이성질체			731.2	7.59
175	라세미		-4-PhCOOCH ₃	687.1	7.53
176	라세미		-4-PhCOOH	699.5	8.26
177	S-거울상이성질체 ^b		-4-PhCOEt	727.5	9.14
178	S-거울상이성질체 ^b		-4-PhCOOH	699.5	6.81

[0755]

179	R-거울상이성질체 ^b		-4-PhCOOH	699.5	6.84
180	라세미		-4-PhCOOH	649.5	7.86
181	라세미		-4-PhCOOH	597.5	6.08
182	라세미		-4-PhCOOH	633.5	6.87

a: 키랄팩 AD-H, 250 X 21 cm ID, 5 μ m, 50/50 CO₂/EtOH-IPA-0.1% DEA 이용; 60 mL/min, 125 bar BP, 40 °C.

b: 키랄팩 AD-H, 250 X 21 cm ID, 5 μ m, 60/40 CO₂/EtOH-IPA-0.1% DEA 이용; 45 mL/min, 150 bar BP, 50 °C.

c: 키랄팩 OD-H, 250 X 30 mm ID, 5 μ m, 55/45 CO₂/EtOH-IPA-0.1% DEA 이용; 85 mL/min, 100 bar BP, 40 °C.

- * 방법 B

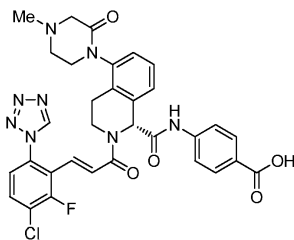
[0756]

[0757]

실시예 183:

[0758]

(R,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사미도)벤조산, TFA 염



[0759]

[0760]

실시예 57 (표 7): (E)-tert-부틸 4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사미도)벤조에이트: 중간체 3A (0.320 g, 1.192 mmol) 및 중간체 22 (0.29 g, 1.192 mmol)를 바이알 중 EtOH (5mL)에서 합하고, 10분 후, EtOH (3mL) 중 중간체 6 (0.315 g, 1.550 mmol)을 첨가하고, 반응물을 55°C에서 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 이어서 역상 HPLC에 의해 정제하고, 동결건조시켜 실시예 57 (표 7)을 백색 고체 0.339g (32.6%)으로서 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, MeOD) δ : 9.44 (1 H, s), 7.74 - 7.84 (2 H, m), 7.62 - 7.73 (1 H, m), 7.43 - 7.58 (3 H, m), 7.37 (1 H, dd, J = 8.72, 1.64 Hz), 7.31 (1 H, td, J = 7.83, 2.78 Hz), 7.19 (1 H, t, J = 6.82 Hz), 6.98 - 7.11 (1 H, m), 6.79 - 6.94 (1 H, m), 5.80 (1 H, s), 3.94 - 4.20 (3 H, m), 3.84 - 3.95 (1 H, m), 3.62 - 3.80 (3 H, m), 3.53 - 3.64 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.92 - 2.96 (1 H, m), 2.61 - 2.77 (1 H, m), 1.47 (9 H, d, J = 2.02 Hz) ppm. MS (ESI) m/z : 715.3.

분석용 HPLC: RT = 6.82 min.

[0761]

[0762]

실시예 183을 실시예 57 (표 7)로부터 제조하고, 60/40 CO₂/1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA를 이용한 키랄팩 AD-H, 250 X 30 mm, 5 μ m를 이용하여 90 mL/분, 150 bar BP, 35°C에서 키랄 HPLC 분리 후 제1 용리 피크로서 단리시킨 후, TFA/DCM으로 탈보호하고 HPLC 정제하여 백색 고체 96.8 mg (25.8%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 9.44 (1 H, s), 7.78 - 7.95 (2 H, m), 7.69 (1 H, td, *J*=8.08, 2.53 Hz), 7.44 - 7.60 (3 H, m), 7.27 - 7.41 (2 H, m), 7.15 - 7.25 (1 H, m), 6.98 - 7.11 (1 H, m), 6.77 - 6.98 (1 H, m), 5.78 - 5.88 (1 H, m), 3.83 - 4.19 (4 H, m), 3.64 - 3.80 (3 H, m), 3.54 - 3.64 (1 H, m), 3.03 (3 H, s), 2.93 - 3.00 (1 H, m), 2.63 - 2.78 (1 H, m) ppm MS (ESI) *m/z*: 659.3 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 4.90 min.

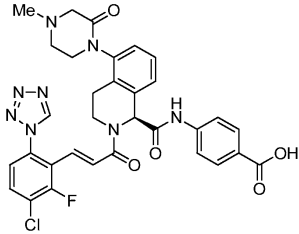
[0763]

[0764]

실시예 184:

[0765]

(S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산, TFA 염



[0766]

[0767]

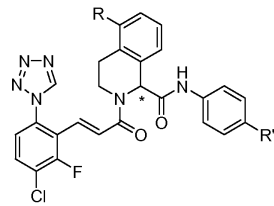
실시예 184를 실시예 183에 기재된 바와 같이 실시예 57 (표 7)로부터 제2 용리 거울상이성질체로서 단리시키고 탈보호하고 정제하여 백색 고체 104 mg (27.7%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 9.45 (1 H, s), 7.79 - 7.92 (2 H, m), 7.64 - 7.74 (1 H, m), 7.44 - 7.62 (3 H, m), 7.27 - 7.43 (2 H, m), 7.15 - 7.24 (1 H, m), 6.97 - 7.12 (1 H, m), 6.72 - 6.90 (1 H, m), 5.77 - 5.88 (1 H, m), 3.82 - 4.17 (4 H, m), 3.53 - 3.82 (4 H, m), 2.99 - 3.03 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.60 - 2.77 (1 H, m) ppm. MS (ESI) *m/z*: 659.3 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 4.94 min.

[0768]

[0769]

하기 표 11에 나열된 화합물을 나열된 적절한 라세미 실시예의 키랄 HPLC 분리 후 단리시켰다.



[0770]

[0771] 표 11

실시예 #	라세미 실시예 #	입체화학	R	R'	M+H	RT
185	63	S-거울상이성질체 ^a		-COOEt	660.4	10.13
186	63	R-거울상이성질체 ^a		-COOEt	660.4	10.14
187	54	R-거울상이성질체 ^b		-COOH	645.3	4.85
188	54	S-거울상이성질체 ^b		-COOH	645.3	4.87
189	56	R-거울상이성질체 ^c		-COOEt	672.3	5.80
190	56	S-거울상이성질체 ^c		-COOEt	672.3	5.77

a: 키랄팩 IA, 250 X 30 mm, 5µm, 60/40 CO₂/1:1EtOH-IPA-0,1% DEA 이용: 90 mL/min, 150 bar BP, 35 °C.

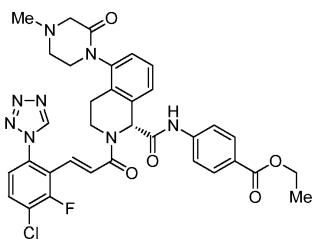
b: 키랄팩 IA, 250 X 21 mm, 5µm, 55/45 to 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN 이용: 40 mL/min, 150 bar BP, 35 °C.

c: 키랄팩 AD-H, 250 X 21 mm, 5µm, 55/45 to 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN 이용: 40 mL/min, 150 bar BP, 35 °C

[0772]

[0773] 실시예 191:

[0774] (R,E)-에틸 4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조에이트, TFA 염



[0775]

[0776] 실시예 191을 중간체 22, 중간체 9 및 중간체 3A를 이용하여 실시예 189 (표 11)에서와 같이 제조하고, 60/40 CO₂/1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA를 이용한 키랄팩 IA, 250 X 30 mm, 5 µm를 이용하여 100 mL/분, 150 bar BP, 40 °C 에서 키랄 HPLC 분리 후 제1 피크로서 84.4mg (43%)을 수득하였다.

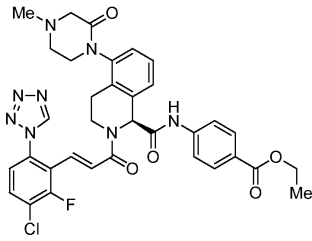
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ

9.50 (1 H, s), 7.85 - 7.96 (2 H, m), 7.72 - 7.77 (1 H, m), 7.61 (2 H, dd, *J* = 8.79, 6.05 Hz), 7.48 - 7.56 (1 H, m), 7.44 (1 H, d, *J* = 8.79 Hz), 7.35 (1 H, td, *J* = 7.83, 3.02 Hz), 7.16 - 7.27 (1 H, m), 7.05 - 7.14 (1 H, m), 6.94 - 7.05 (1 H, m), 5.84 (1 H, d, *J* = 7.70 Hz), 4.22 - 4.33 (2 H, m), 4.09 (1 H, s), 3.51 - 3.82 (2 H, m), 3.43 (2 H, br. s.), 2.94 - 3.07 (4 H, m), 2.70 - 2.81 (1 H, m), 2.55 (3 H, br. s.), 1.25 (3 H, t, *J* = 7.42 Hz) ppm. MS (ESI) *m/z*: 687.3 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 5.91 min.

[0777]

[0778] 실시예 192:

[0779] (S,E)-에틸 4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조에이트, TFA 염



[0780]

[0781] 실시예 192를 중간체 22, 중간체 9 및 중간체 3A를 이용하여 실시예 190 (표 11)에서와 같이 제조하고, 60/40 CO₂/1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA를 이용한 키랄팩 IA, 250 X 30 mm, 5 μm를 이용하여 100 mL/분, 150 bar BP, 40°C 에서 키랄 HPLC 분리 후 제2 피크로서 84.4mg (43%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD)

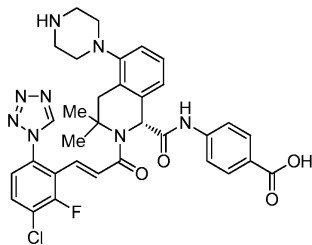
δ: 9.54 (1 H, s), 7.90 - 7.99 (2 H, m), 7.74 - 7.82 (1 H, m), 7.61 - 7.70 (2 H, m), 7.56 (1 H, dd, *J* = 19.24, 7.70 Hz), 7.47 (1 H, d, *J* = 8.79 Hz), 7.38 (1 H, td, *J* = 7.70, 3.85 Hz), 7.24 (1 H, t, *J* = 6.87 Hz), 6.98 - 7.16 (2 H, m), 5.88 (1 H, d, *J* = 8.24 Hz), 4.26 - 4.38 (2 H, m), 4.06 - 4.16 (1 H, m), 3.60 - 3.81 (3 H, m), 3.47 - 3.58 (1 H, m), 3.02 - 3.16 (2 H, m), 2.83 - 2.95 (2 H, m), 2.75 - 2.85 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 1.36 (3 H, t, *J* = 7.15 Hz)

ppm. MS (ESI) *m/z*: 687.3 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 5.90 min.

[0782]

[0783] 실시예 193:

[0784] (R,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-3,3-디메틸-5-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산, 비스-TFA 염.



[0785]

[0786] 실시예 193을 실시예 78 tert-부틸 에스테르 중간체로부터, 1 mL/분에서 헥산:EtOH (50:50) 및 0.2% DEA로 용리시키면서 키랄팩 IA (250 x 4.6 mm)를 이용하여 키랄 HPLC 분리에 의해 제조하였다.

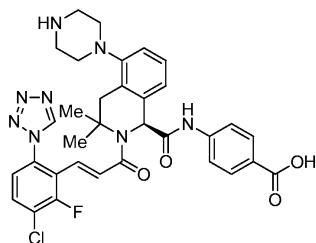
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (1 H, s),

10.48 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 8.67 (2 H, q), 7.95 (2 H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.88 (1 H, bs), 7.64 (3 H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.53 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.29 (1 H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.07-7.11 (3.0 H, m), 5.74 (1 H, bs), 3.23 (2 H, q), 3.08 (2 H, t, *J* = 12.4 Hz), 2.91-2.95 (3 H, m), 1.81 (3 H, s), 1.11 (3 H, s) ppm. MS (ESI) *m/z*: 659.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 11.26 min.

[0787]

[0788] 실시예 194:

[0789] (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-3,3-디메틸-5-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산, 비스-TFA 염



[0790]

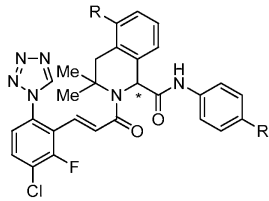
[0791] 실시예 194를 실시예 78 tert-부틸 에스테르 중간체로부터, 1 mL/분에서 헥산:EtOH (50:50) 및 0.2% DEA로 용리시키면서 키랄팩 IA (250 x 4.6 mm)를 이용하여 키랄 HPLC 분리에 의해 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (1 H, s),

10.51 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 8.68 (2 H, bs), 7.95 (2 H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.88 (1 H, bs), 7.65 (3 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.52 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.29 (1 H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.09 (3 H, t, *J* = 9.2 Hz), 6.82 (1 H, bs), 5.79 (1 H, bs), 3.15-3.35 (2 H, m), 3.10-2.80 (5 H, m), 1.80 (3 H, s), 1.10 (3 H, s). MS (ESI) *m/z*: 659.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 11.28 min.

[0792]

[0793] 하기 표 12에 나열된 화합물을 나열된 적절한 라세미 실시예의 키랄 HPLC 분리 후 단리시켰다.












[0794]

[0795] 표 12

실시예 #	입체화학	R	R'	M+H	RT
195	S- 거울상이성질체 ^a		-COOH	658.2	2.093
196	R- 거울상이성질체 ^a		-COOH	658.2	2.094

[0796]

197	S- 거울상이성질체 ^b		-COOEt	688.2	2.141
198	R- 거울상이성질체 ^b		-COOEt	688.2	2.142
199	S- 거울상이성질체 ^c		-COOH	660.2	1.974
200	R- 거울상이성질체 ^c		-COOH	660.2	1.973
201	S- 거울상이성질체 ^d		-COOH	673.2	1.515
202	R- 거울상이성질체 ^d		-COOH	673.2	1.509
203	S- 거울상이성질체 ^d		-COOEt	701.2	1.746
204	S- 거울상이성질체 ^d		-COOH	701.2	1.859
205	R- 거울상이성질체 ^d		-COOH	701.2	1.858

1. a: 키랄팩 AD-H, 250 X 30 mm, 5 μ m, 40/60 CO₂/1:1EtOH-IPA-0,1%
DEA 이용: 90.0 mL/min, 150 bar BP, 35 °C.
2. b: 키랄팩 IA, 250 X 30 mm, 5 μ m, 60/40 CO₂/1:1EtOH-IPA-0,1% DEA
이용: 90.0 mL/min, 150 bar BP, 35 °C.
3. c: 키랄팩 IA, 250 X 21 mm, 5 μ m, 55/45 to 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN 이용:
40.0 mL/min, 150 bar BP, 35 °C.
4. d: 키랄팩 AD-H, 250 X 21 mm, 5 μ m, 55/45 to 60/40 CO₂/1:1EtOH-
ACN 이용: 40.0 mL/min, 150 bar BP, 35 °C

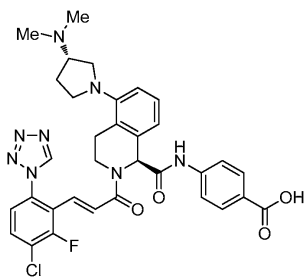
[0797]

[0798]

실시예 206:

[0799]

4-((S)-2-((E)-3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-((S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산, 비스-TFA 염



[0800]

[0801]

206A: (S)-1-(3,4-디히드로이소퀴놀린-5-일)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민: 5-브로모이소퀴놀린 (0.60 g, 2.88 mmol), (S)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 (0.428 g, 3.75 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.053 g, 0.058 mmol), BINAP (0.072 g, 0.115 mmol), 및 소듐 tert-부톡사이드 (0.39 g, 4.04 mmol)에 탈기된 톨루엔 (10 mL)을 첨가하고, 혼

합물을 85℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이 중간체를 환원시킨 다음, 실시예 1에 기재된 바와 같이 산화시켜 206A (577 mg, 82%)를 수득하였다.

[0802] 실시예 206: 206A (0.25 g, 1.03 mmol), 중간체 3A (0.28 g, 1.03 mmol), 및 중간체 6 (0.23 g, 1.13 mmol)을 실시예 1에 기재된 바와 같은 Ugi 반응에서 합한 다음, TFA에 의해 탈보호하였다. 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 206을 2개의 부분입체이성질체 중 첫번째로서 수득하였다. 화합물을 동결건조 후 담황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ

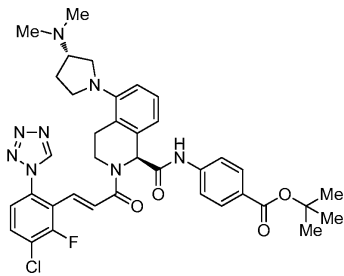
10.78 (1 H, s), 9.88 (1 H, s), 7.97 (1 H, t, *J* = 8.12 Hz), 7.87 (2 H, d, *J* = 8.80 Hz), 7.68 (3 H, d, *J* = 8.80 Hz), 7.30 (1 H, d, *J* = 7.70 Hz), 7.22 (1 H, t, *J* = 7.84 Hz), 7.03 - 7.09 (1 H, m), 6.93 - 7.02 (2 H, m), 5.75 (1 H, s), 3.94 - 4.10 (1 H, m), 3.20 - 3.55 (9 H, m), 2.79 - 3.06 (5 H, m), 2.27 - 2.40 (1 H, m), 2.06 - 2.21 (1 H, m) ppm. MS (ESI) *m/z*: 659.3

(*M*+*H*)⁺. 분석용 HPLC: RT = 4.53 min.

[0803]

[0804] 실시예 207:

[0805] tert-부틸 4-((*S*)-2-((*E*)-3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1*H*-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-((*S*)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조에이트, 비스 TFA 염:



[0806]

[0807] 실시예 207: 206A (0.25 g, 1.03 mmol), 중간체 3A (0.28 g, 1.03 mmol), 및 중간체 6 (0.23 g, 1.13 mmol)을 실시예 1에 기재된 바와 같은 Ugi 반응에서 합하였다. 역상 HPLC에 의해 정제하여 실시예 207을 수득하였다.

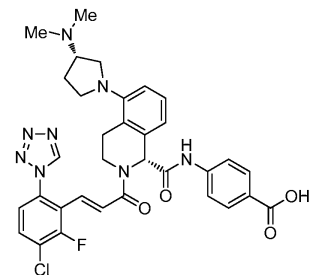
¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 7.96 (1 H, t, *J* = 8.25 Hz), 7.82 (2 H, d, *J* = 8.80 Hz), 7.67 (3 H, d, *J* = 9.08 Hz), 7.29 (1 H, d, *J* = 7.43 Hz), 7.17 - 7.25 (1 H, m), 6.87 - 7.08 (3 H, m), 5.75 (1 H, s), 3.92 - 4.07 (2 H, m), 3.23 - 3.54 (4 H, m), 2.80 - 3.05 (9 H, m), 2.26 - 2.37 (1 H, m), 2.09 - 2.19 (1 H, m), 1.50 - 1.55 (9 H, m) ppm. MS (ESI) *m/z*: 715.5 (*M*+*H*)⁺. 분석용 HPLC: RT = 8.68 min

[0808]

[0809] 실시예 208:

[0810] 4-((*R*)-2-((*E*)-3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1*H*-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-((*S*)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산, 비스-TFA 염



[0811]

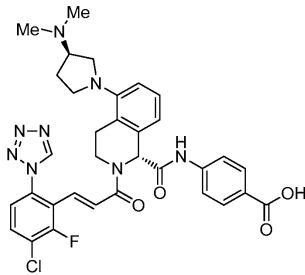
[0812] 실시예 208을 실시예 206의 합성 및 정제 동안 제2 용리 부분입체이성질체로서 수득하였다. 화합물을 동결건조 후 담황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (1 H, br. s.), 10.75 (1 H, s), 9.88 (1 H, s), 7.97 (1 H, t, *J* = 8.12 Hz), 7.81 - 7.93 (2 H, m), 7.63 - 7.72 (2 H, m), 7.31 (1 H, d, *J* = 7.70 Hz), 7.21 (1 H, t, *J* = 7.84 Hz), 7.03 - 7.12 (1 H, m), 6.91 - 7.00 (2 H, m), 5.72 (1 H, s), 4.03 - 4.19 (1 H, m), 3.86 - 3.98 (1 H, m), 3.37 - 3.49 (3 H, m), 3.07 - 3.30 (5 H, m), 2.81 - 2.92 (7 H, m) ppm. MS (ESI) *m/z*: 659.3 (M+H)⁺. 분석용
HPLC: RT = 4.64 min.

[0813]

[0814] 실시예 209:

[0815] 4-((R)-2-((E)-3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산, 비스 TFA 염



[0816]

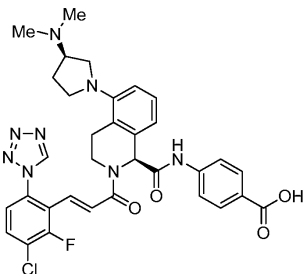
[0817] 실시예 209를 부흐발트 반응에서 (S)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민을 (R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민으로 대체하여 실시예 206과 유사한 방식으로 제조하였다. 화합물은 역상 정제용 HPLC에 의한 정제 동안의 제1 용리 부분 입체이성질체였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (1 H, br. s.), 10.78 (1 H, s), 9.88 (1 H, s), 7.97 (1 H, t, *J* = 8.12 Hz), 7.87 (1 H, d, *J* = 8.80 Hz), 7.67 (1 H, d, *J* = 8.80 Hz), 7.30 (1 H, d, *J* = 7.43 Hz), 7.21 (1 H, t, *J* = 7.84 Hz), 7.03 - 7.09 (1 H, m), 6.94 - 7.01 (2 H, m), 5.75 (1 H, s), 3.90 - 4.18 (2 H, m), 3.40 - 3.56 (3 H, m), 3.19 - 3.33 (5 H, m), 2.80 - 2.98 (7 H, m) ppm. MS (ESI) *m/z*: 659.3 (M+H)⁺. 분석용
HPLC: RT = 4.57 min.

[0818]

[0819] 실시예 210:

[0820] 4-((S)-2-((E)-3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산, 비스-TFA 염



[0821]

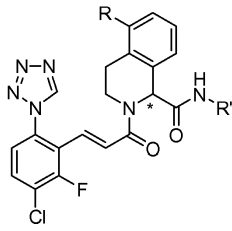
[0822] 실시예 210을 부흐발트 반응에서 (S)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민을 (R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민으로 대체하여 실시예 206과 유사한 방식으로 제조하였다. 화합물은 역상 정제용 HPLC에 의한 정제 동안의 제2 용리 부분 입체이성질체였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (1 H, s), 9.87 (1 H, s), 7.96 (1 H, t, *J* = 8.12 Hz), 7.83 - 7.88 (2 H, m), 7.63 - 7.70 (3 H, m), 7.27 - 7.34 (1 H, m), 7.17 - 7.23 (1 H, m), 7.02 - 7.10 (1 H, m), 6.90 - 7.01 (2 H, m), 5.71 (1 H, s), 4.07 - 4.20 (1 H, m), 3.84 - 3.98 (1 H, m), 3.35 - 3.44 (3 H, m), 3.09 - 3.29 (5 H, m), 2.79 - 2.92 (7 H, m) ppm. MS (ESI) *m/z*: 659.3 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: RT = 4.64 min.

[0823]

[0824] 적절한 이민 중간체 및 카르복실산 (중간체 3A, 12, 또는 16)을 이용하여 실시예 1에 기재된 바와 같은 Ugi 반

응에 의해 하기 표 13에서의 실시예를 제조하였다. 필요한 경우 TFA/DCM으로의 탈보호를 수행하였다. 단일 거울상이성질체를 보호된 후기 단계 중간체에서 키랄 HPLC에 의해 분리시킨 다음, 지시된 경우 탈보호하였다.



[0825]

[0826]

표 13

실시예 #	입체화학	R	R'	M+H	RT
211	라세미		-4-PhCOOH	648.3	9.53
212	S-거울상이성질체 ^a		-4-PhCOOH	648.2	10.61
213	라세미		-4-PhCOOH	680.4	11.28
214	S-거울상이성질체 ^b		-4-PhCOOH	680.4	7.80

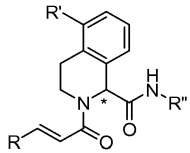
a: 키랄팩 AD-H, 250 x 21 mm ID, 45% (1:1EtOH-IPA-0.1%DEA)/55% CO₂ ; 45mL/min, 120 bar, 45 °C.

b: 키랄팩 AD-H, 250 x 21 mm ID, 45% (1:1EtOH-IPA-0.1%DEA)/55% CO₂ ; 60 mL/min, 100 bar, 35 °C.

[0827]

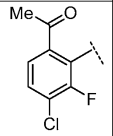
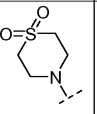
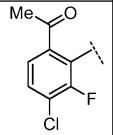
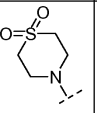
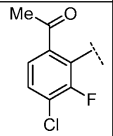
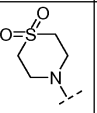
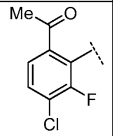
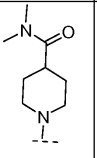
[0828]

적절한 이민 중간체를 이용하여 실시예 18에 기재된 바와 같은 Ugi 반응에 의해 하기 표 14에서의 실시예를 제조하였다. 필요한 경우 TFA/DCM으로의 탈보호를 수행하였다. 단일 거울상이성질체를 보호된 후기 단계 중간체에서 키랄 HPLC에 의해 분리시킨 다음, 지시된 경우 탈보호하였다.



[0829]

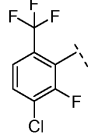
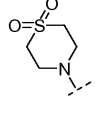
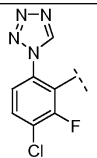
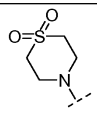
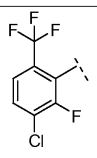
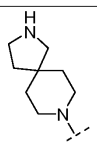
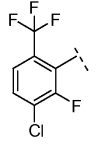
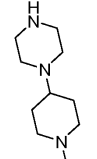
[0830] 표 14

실시예 #	입체화학	R	R'	R''	M+H	RT
215	라세미			-4-PhCOOH	655.4	8.19
216	R-거울상이성질체 ^a			-4-PhCOOH	654.3	9.43
217	S-거울상이성질체 ^a			-4-PhCOOH	654.3	8.19
218	라세미			-4-PhCOOH	675.3	7.97

[0831]

219	S-거울상이성질체 ^b			-4-PhCOOH	675.3	8.31
220	라세미			-4-PhCOOH	689.3	7.15
221	R-거울상이성질체 ^c			-4-PhCOOH	687.5	8.50
222	S-거울상이성질체 ^c			-4-PhCOOH	687.3	10.88
223	라세미			-4-PhCOOH	673.5	6.67
224	라세미			-4-PhCOOH	639.5	6.33

[0832]

225	라세미			-4-PhCOOH	680.4	10.55
226	라세미			-4-PhCOOEt	708.4	10.51
227	라세미			-4-PhCOOH	685.4	6.92
228	라세미			-4-PhCOOH	714.3	9.77

a: 키랄팩 IA-H, 150 x 21 cm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO₂ ; 70

mL/min, 100 bar, 35 °C.

b: 키랄팩 OD-H, 2 x 20 cm ID, 30% MeOH-0.1% DEA)/70% CO₂ ; 70 mL/min, 100

bar, 35 °C.

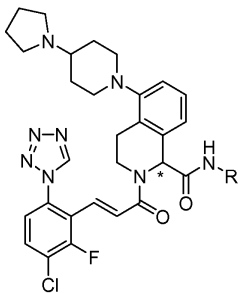
c: 키랄팩 AD-H, 250 x 21 cm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO₂ ; 60

mL/min, 150 bar, 35 °C.

[0833]

[0834]

적절한 니트릴 중간체를 이용하여 실시예 1에 기재된 바와 같은 Ugi 반응에 의해 하기 표 15에서의 실시예를 제조하였다. 필요한 경우 TFA/DCM으로의 탈보호를 수행하였다. 단일 거울상이성질체를 보호된 후기 단계 중간체에서 키랄 HPLC에 의해 분리시킨 다음, 지시된 경우 탈보호하였다.



[0835]

[0836] 표 15

실시예 #	입체화학	R	M+H	RT
229	라세미		651.5	5.71
230	라세미		707.6	6.69
231	라세미		651.5	5.54
232	라세미		719.6	6.38
233	라세미		719.4	6.13
234	라세미		705.4	5.34
235	라세미		676.4	4.41
236	라세미		677.6	5.32

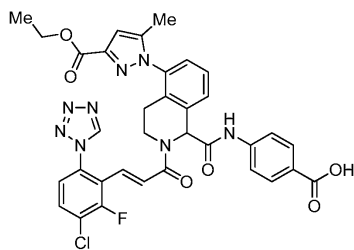
[0837]

237	라세미		662.5	4.27
238	라세미		734.6	6.70
239	라세미		661.5	6.45
240	라세미		621.4	4.64

[0838]

[0839] 실시예 241:

[0840] (E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(3-(에톡시카르보닐)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복사미도)벤조산:



[0841]

[0842] 241A: 0°C에서 진한 HCl (3.0 mL, 36.5 mmol)을 함유하는 H₂O (10 mL) 중 이소퀴놀린-5-아민 (1.442 g, 10 mmol)의 용액을 H₂O (3 mL) 중 아질산나트륨 (0.759 g, 11.00 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 0°C에서 추가로 1시간 동안 교반한 후, 내용물을 첨가 깔때기로 옮기고, 0°C에서 진한 HCl (25 mL) 중 염화주석 (II) 2수화물 (5.64 g, 25.00 mmol)의 격렬히 교반한 용액에 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 빙조에서 냉각시키면서 10 N NaOH를 첨가하여 pH를 7-8로 조정하였다. 혼합물을 CHCl₃/MeOH (9:1)로 추출하였다. 합한 유기 추출

물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 담갈색 고체를 수득하였다. 에틸 2,4-디옥소발레레이트 (1.582 g, 10.00 mmol)를 EtOH 중 히드라진의 용액에 첨가하고, 80°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (75 mL) 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액, H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 갈색 고체로서 단리시켰다.

[0843] MS(ESI) *m/z*: 282.0 (M+H)⁺.

[0844] 241B: 아담스 촉매 (0.061 g, 0.267 mmol)를 EtOH (50 mL) 중 241A (1.5 g, 5.33 mmol)의 용액에 첨가하고, 수소 분위기 (55 psi) 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOH로 행구고, 합한 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL) 중에 용해시키고, MnO₂ (8.34 g, 96 mmol)로 처리하고, 밤새 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 필터 케이크를 DCM/MeOH (9:1)로 행구었다. 합한 여과물을 농축시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[0845] MS(ESI) *m/z*: 284.1(M+H)⁺

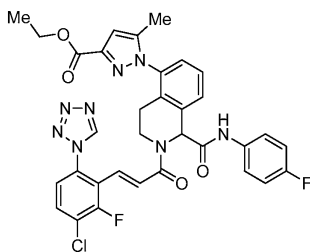
[0846] 241C: 241B (0.150 g, 0.529 mmol)를 EtOH (10 mL) 중에 용해시키고, 중간체 3A (0.142 g, 0.529 mmol) 및 중간체 6 (0.108 g, 0.529 mmol)으로 처리하고, 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc 중에 용해시키고, 1.5M K₃PO₄ 용액, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. *t*-부틸 에스테르를 2시간 동안 50% TFA/DCM으로 처리하여 상응하는 카르복실산으로 전환시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.00 - 7.80 (m, 4H), 7.75 - 7.62 (m, 3H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 699.1 (M+H)⁺ 분석용 HPLC: RT = 9.10 min

[0847]

[0848] 실시예 242:

[0849] (E)-에틸 1-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-1-(4-플루오로페닐카르바모일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트:



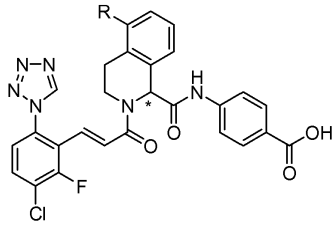
[0850]

[0851] 241B (0.150 g, 0.529 mmol)를 EtOH (10 mL) 중에 용해시키고, 중간체 3A (0.142 g, 0.529 mmol) 및 1-플루오로-4-이소시아노벤젠 (0.064 g, 0.529 mmol)으로 처리하고, 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc 중에 용해시키고, 1.5 M K₃PO₄ 용액, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하였다.

HPLC. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.63 (1 H, s), 9.85 (1 H, s), 7.94 (1 H, t, *J* = 8.08 Hz), 7.81 (1 H, d, *J* = 7.83 Hz), 7.56 - 7.70 (3 H, m), 7.49 (1 H, t, *J* = 7.83 Hz), 7.35 - 7.42 (1 H, m), 7.04 - 7.22 (3 H, m), 6.91 - 7.02 (1 H, m), 6.78 (1 H, s), 5.93 (1 H, s), 4.28 (2 H, q, *J* = 7.07 Hz), 4.00 - 4.11 (1 H, m), 3.62 - 3.75 (1 H, m), 2.64 - 2.78 (1 H, m), 2.29 - 2.41 (1 H, m), 2.11 (2 H, s), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.07 Hz) ppm. MS (ESI) *m/z*: 673.1(M+H)⁺ 분석용 HPLC: RT = 10.54 min.

[0852]

[0853] 적절한 중간체를 이용하여 실시예 1에 기재된 바와 같은 Ugi 반응에 의해 하기 표 16에서의 실시예를 제조하였다. 필요한 경우 TFA/DCM으로의 탈보호를 수행하였다. 단일 거울상이성질체를 보호된 후기 단계 중간체에서 키랄 HPLC에 의해 분리시킨 다음, 지시된 경우 탈보호하였다.



[0854]

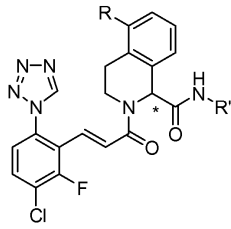
[0855] 표 16

실시예 #	입체화학	R	M+H	RT
243	부분입체이성질체		671.5	9.04
244	부분입체이성질체		671.5	9.12
245	부분입체이성질체		671.2	5.3*
246	부분입체이성질체		671.5	5.97
247	부분입체이성질체		657.1	6.62
248	부분입체이성질체		715.4	9.72
249	부분입체이성질체		699.4	8.25
250	부분입체이성질체		714.4	7.90
251	부분입체이성질체		742.4	5.87
252	라세미		685.2	4.98*

* 방법 B

[0856]

[0857] 적절한 중간체를 이용하여 실시예 1에 기재된 바와 같은 Ugi 반응에 의해 하기 표 17에서의 실시예를 제조하였다. 필요한 경우 TFA/DCM으로의 탈보호를 수행하였다. 단일 거울상이성질체를 보호된 후기 단계 중간체에서 키랄 HPLC에 의해 분리시킨 다음, 지시된 경우 탈보호하였다.



[0858]

[0859]

표 17

실시예 #	입체화학	R	R'	M+H	RT
253	S- 거울상이성질체 ^a		4-PhCOOEt	699.3	7.79
254	S- 거울상이성질체 ^a		4-PhCOOH	671.3	6.64
255	라세미			706.3	9.37

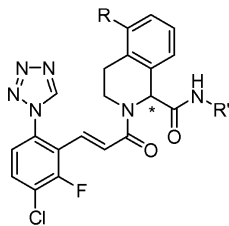
a: 크로마실 셀룰로오스, 250 x 4.6 mm ID, 40% (MeOH-0.1% DEA)/60% CO₂

: 45 mL/min, 100 bar, 40 °C.

[0860]


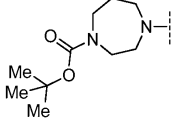

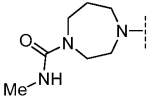

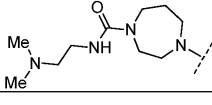
[0861]

적절한 중간체를 이용하여 실시예 1에 기재된 바와 같은 Ugi 반응에 의해 하기 표 18에서의 실시예를 제조하였다. 필요한 경우 TFA/DCM으로의 탈보호를 수행하였다. 단일 거울상이성질체를 보호된 후기 단계 중간체에서 키랄 HPLC에 의해 분리시킨 다음, 지시된 경우 탈보호하였다.

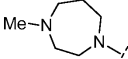
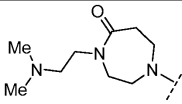
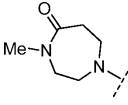
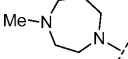
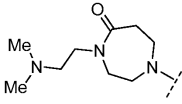


[0862]

[0863] 표 18

실시예 #	입체화학	R	R'	M+H	RT
256	라세미		4-PhCOOH	645.2	5.42
257	라세미		4-PhCOOtBu	801.4	13.15
258	라세미		4-PhCOOH	644.3	7.82
259	라세미		4-PhCOOH	702.3	8.14
260	S-거울상이성질체 ^a		4-PhCOOH	645.2	5.02*
261	라세미		4-PhCOOH	759.3	5.46*

[0864]

262	라세미		4-PhCOOH	659.2	4.90*
263	라세미		4-PhCOOH	730.3	5.06*
264	라세미		4-PhCOOH	673.3	8.36
265	S-거울상이성질체		4-PhCOOH	659.2	6.75
266	S-거울상이성질체		4-PhCOOH	730.4	6.33

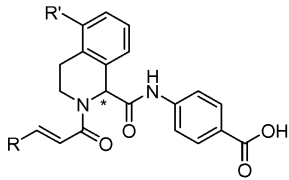
a: 키탈렉 AD-H, 150 x 21 mm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO₂ ; 45 mL/min, 150 bar, 40 °C.

• * 방법 B

[0865]

[0866]

적절한 중간체를 이용하여 실시예 206에 기재된 바와 같은 Ugi 반응에 의해 하기 표 19에서의 실시예를 제조하였다. 필요한 경우 TFA/DCM으로의 탈보호를 수행하였다. 단일 거울상이성질체를 보호된 후기 단계 중간체에서 키랄 HPLC에 의해 분리시킨 다음, 지시된 경우 탈보호하였다.



[0867]

[0868]

표 19

실시예 #	입제화학	R	R'	M+H	RT
267	S-거울상이성질체 ^a			691.3	5.86
268	S-거울상이성질체 ^b			660.2	6.68
269	라세미			678.2	8.44
270	S-거울상이성질체 ^a			648.2	9.91

a: 키랄팩 AD-H, 250 x 21 mm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO₂ ; 65 mL/min, 150 bar, 45 °C.

b: 키랄팩 AD-H, 250 x 21 mm ID, 40% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/60% CO₂ ; 65 mL/min, 150 bar, 45 °C.

[0869]

[0870]

VII. 다형체

[0871]

본 발명의 화합물은 다형체로 존재할 수 있다. 본원에 사용된 "다형체"는 화학적 조성은 동일하지만 결정을 형성하는 분자 및/또는 이온의 공간적 배열이 상이한 결정질 형태를 지칭한다. 본 발명은 결정질 형태를 제약상 허용되는 형태로서 제공한다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시키기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0872]

한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 실질적으로 순수한 형태이다. 본원에 사용된 용어 "실질적으로 순수한"은 화합물의 중량을 기준으로 화합물의 약 90 중량% 초과와 동등한 순도 (90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 및 99 중량% 초과, 및 또한 약 100 중량%와 동등한 순도 포함)를 갖는 화합물을 의미한다. 나머지 물질은 다른 형태(들)의 화합물, 및/또는 그의 제조시 발생하는 반응 불순물 및/또는 공정 불순물을 포함한다. 예를 들어, 화합물의 결정질 형태는 현재 공지되어 있고 당업계에서 일반적으로 허용되는 수단에 의해 측정할 때 90 중량%를 초과하는 순도를 갖는다는 점에서 실질적으로 순수한 것으로 간주될 수 있고, 여기서 나머지 10 중량% 미만의 물질은 다른 형태(들)의 화합물 및/또는 반응 불순물 및/또는 공정 불순물을 포함한다.

[0873]

결정질 형태의 샘플은 실질적으로 순수한 상 균질성 (우세한 양의 단일 결정질 형태 및 임의로 소량의 하나 이상의 다른 결정질 형태의 존재를 나타냄)을 갖도록 제공될 수 있다. 샘플 내 하나 초과와 결정질 형태의 존재는 분말 X선 회절 (PXRD) 또는 고체상 핵 자기 공명 분광분석법 (SSNMR)과 같은 기술에 의해 결정할 수 있다. 예를 들어, 실험적으로 측정된 PXRD 패턴을 모의 PXRD 패턴과 비교하였을 때 여분의 피크의 존재는 샘플 내 하

나 초과 결정질 형태를 가리킬 수 있다. 모의 PXRD는 단결정 X선 데이터로부터 계산할 수 있다. 문헌 [Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, April 1963]을 참조한다. 바람직하게는, 결정질 형태는 모의 XRPD 패턴에 부재하는 여분의 피크가 실험적으로 측정된 PXRD 패턴에서의 전체 피크 영역의 10% 미만, 바람직하게는 5% 미만, 보다 바람직하게는 2% 미만으로 발생하는 것에 의해 표시되는 바와 같은 실질적으로 순수한 상 균질성을 갖는다. 모의 PXRD 패턴에 부재하는 여분의 피크가 실험적으로 측정된 PXRD 패턴에서의 전체 피크 영역의 1% 미만으로 발생하는 실질적으로 순수한 상 균질성을 갖는 결정질 형태가 가장 바람직하다.

[0874] 결정질 형태는, 예를 들어 적합한 용매로부터의 결정화 또는 재결정화, 승화, 용융물로부터의 성장, 다른 상으로부터의 고체상 변환, 초임계 유체로부터의 결정화, 및 제트 분무를 비롯한 다양한 방법으로 제조할 수 있다. 용매 혼합물로부터의 결정질 형태의 결정화 또는 재결정화 기술은, 예를 들어 용매의 증발, 용매 혼합물의 온도 감소, 분자 및/또는 염의 과포화 용매 혼합물의 결정 시딩, 용매 혼합물의 동결 건조, 및 용매 혼합물에 대한 역용매 (반대용매)의 첨가를 포함한다. 고처리량 결정화 기술을 이용하여 다형체를 비롯한 결정질 형태를 제조할 수 있다.

[0875] 다형체를 비롯한 약물의 결정, 약물 결정의 제조 방법, 및 약물 결정의 특성화는 문헌 [Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana, 199]에 논의되어 있다.

[0876] 용매를 이용하는 결정화 기술을 위한 용매 또는 용매들의 선택은 전형적으로 하나 이상의 인자, 예컨대 화합물의 용해도, 결정화 기술, 및 용매의 증기압에 좌우된다. 용매의 조합물을 이용할 수 있으며, 예를 들어 화합물을 제1 용매 중에 용해시켜 용액을 수득한 후, 역용매를 첨가하여 용액 중의 화합물의 용해도를 감소시키고 결정을 형성시킬 수 있다. 역용매는 화합물의 용해도가 낮은 용매이다. 결정의 제조에 적합한 용매는 극성 및 비극성 용매를 포함한다.

[0877] 결정을 제조하기 위한 한 방법에서, 본 발명의 화합물을 적합한 용매 중에 현탁시키고/거나 교반하여 슬러리를 수득하고, 이를 가열하여 용해를 촉진시킬 수 있다. 본원에 사용된 용어 "슬러리"는 주어진 온도에서의 화합물 및 용매의 포화 용액을 의미한다. 이와 관련하여 적합한 용매는, 예를 들어 극성 비양성자성 용매, 및 극성 양성자성 용매, 및 비극성 용매, 및 이들 중 2종 이상의 혼합물을 포함한다.

[0878] 적합한 극성 비양성자성 용매는, 예를 들어 디클로로메탄 (CH_2Cl_2 또는 DCM), 테트라히드로푸란 (THF), 아세톤, 메틸 에틸 케톤 (MEK), 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸아세트아미드 (DMAC), 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미딘 (DMPU), 1,3-디메틸-2-이미다졸리딘 (DMI), N-메틸피롤리딘 (NMP), 포름아미드, N-메틸아세트아미드, N-메틸포름아미드, 아세토니트릴 (ACN 또는 MeCN), 디메틸설폭사이드 (DMSO), 프로피오니트릴, 에틸 포르메이트, 메틸 아세테이트 (MeOAc), 에틸 아세테이트 (EtOAc), 이소프로필 아세테이트 (IpOAc), 부틸 아세테이트 (BuOAc), t-부틸 아세테이트, 헥사클로로아세톤, 디옥산, 술폴란, N,N-디메틸프로피온아미드, 니트로메탄, 니트로벤젠 및 헥사메틸포스포르아미드를 포함한다.

[0879] 적합한 극성 양성자성 용매는, 예를 들어 알콜 및 글리콜, 예컨대 H_2O , 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 이소프로판올 (IPA), 1-부탄올 (1-BuOH), 2-부탄올 (2-BuOH), i-부틸 알콜, t-부틸 알콜, 2-니트로에탄올, 2-플루오로에탄올, 2,2,2-트리플루오로에탄올, 에틸렌 글리콜, 2-메톡시에탄올, 2-에톡시에탄올, 디에틸렌 글리콜, 1-, 2-, 또는 3-펜탄올, 네오-펜틸 알콜, t-펜틸 알콜, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 시클로헥산올, 벤질 알콜, 페놀, 글리세롤 및 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE)를 포함한다.

[0880] 바람직한 용매는, 예를 들어 아세톤, H_2O , CH_2Cl_2 , 메탄올, 에탄올, MEK, IPA, 및 EtOAc를 포함한다.

[0881] 상기에 예시된 것들 이외에, 슬러리의 제조에 적합한 다른 용매는 본 개시내용을 근거로 당업자에게 명백할 것이다.

[0882] 결정화를 촉진하기 위하여 임의의 결정화 혼합물에 시드 결정을 첨가할 수 있다. 당업자에게 명백할 바와 같이, 시딩은 특정 결정질 형태의 성장 제어 수단으로서나 또는 결정질 생성물의 입자 크기 분포 제어 수단으로서 사용된다. 따라서, 필요한 시드의 양의 계산은, 예를 들어 문헌 ["Programmed cooling of batch crystallizers," J. W. Mullin and J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377]에 기재된 바와 같이, 이용가능한 시드의 크기 및 평균 생성물 입자의 목적하는 크기에 좌우된다. 일반적으로, 배치 내의 결정 성장을 효과적으로 제어하기 위해서는 작은 크기의 시드가 요구된다. 작은 크기의 시드는 보다 큰 결정의

체에 의한 분리, 밀링 또는 미분화, 또는 용액의 미세-결정화에 의해 생성될 수 있다. 결정의 밀링 또는 미분화가 목적하는 결정 형태의 결정화도 또는 형태 전환에서의 임의의 변화 (즉, 무정형으로 또는 또 다른 다형체로의 변화)를 초래하지 않도록 주의를 기울여야 한다.

[0883] 냉각된 혼합물은 진공 하에 여과할 수 있으며, 단리된 고체를 냉각 재결정화 용매와 같은 적합한 용매로 세척하고, 질소 퍼징 하에 건조시켜 목적 결정질 형태를 수득할 수 있다. 단리된 고체를 적합한 분광학적 또는 분석적 기술, 예컨대 SSNMR, DSC, PXRD 등으로 분석하여 생성물의 바람직한 결정질 형태의 형성을 확인할 수 있다. 생성되는 결정질 형태는, 결정화 절차에서 본래 사용된 화합물의 중량을 기준으로, 전형적으로 약 70 중량%를 초과하는 단리 수율, 그러나 바람직하게는 90 중량%를 초과하는 단리 수율의 양으로 생성된다. 필요한 경우 생성물의 덩어리를 제거하기 위하여 생성물을 메쉬 스크린을 통하여 통과시키거나 공동밀링할 수 있다.

[0884] 결정질 형태는 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 최종 공정 단계의 반응 매질로부터 직접적으로 제조할 수 있다. 이는 예를 들어 최종 처리 단계에서 화합물을 결정화시킬 수 있는 용매 또는 용매의 혼합물을 사용하여 달성할 수 있다. 대안적으로, 결정질 형태는 증류 또는 용매 첨가 기술에 의해 수득할 수 있다. 이러한 목적에 적합한 용매는, 알콜과 같은 양성자성 극성 용매 및 케톤과 같은 비양성자성 극성 용매를 비롯하여, 본원에 기재된 임의의 용매를 포함한다.

[0885] 일반적 지침에 따라, 반응 혼합물을 여과하여 임의의 원하지 않는 불순물, 무기 염 등을 제거한 후에 반응물 또는 결정화 용매로 세척할 수 있다. 생성된 용액을 농축시켜 과량의 용매 또는 기체상 구성 성분을 제거할 수 있다. 증류가 사용되는 경우에, 수집된 증류물의 궁극적 양은, 예를 들어 용기 크기, 교반 능력 등을 비롯한 공정 인자에 따라 달라질 수 있고, 일반적 지침에 따라 반응 용액은 용매 대체가 수행되기 전 본래 부피의 약 {분획 (1/10)}로 증류시킬 수 있다. 반응물을 샘플링하고 검정하여 표준 방법 기술에 따라 반응의 정도 및 생성물의 중량%를 결정할 수 있다. 원하는 경우에, 추가의 반응 용매를 첨가하거나 제거하여 반응 농도를 최적화시킬 수 있다. 바람직하게는, 최종 농도는 슬러리가 전형적으로 생성되는 시점에 약 50 중량%로 조정한다.

[0886] 반응 혼합물을 증류시키지 않고 반응 용기에 용매를 직접 첨가하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 목적에 바람직한 용매는, 용매 교환과 관련하여 상기 논의된 바와 같이, 궁극적으로 결정질 격자에 참여할 수 있는 것이다. 최종 농도는 목적한 순도, 회수율 등에 따라 달라질 수 있으나, 용액 중 최종 농도는 바람직하게는 약 4% 내지 약 7%이다. 반응 혼합물은 용매 첨가 후에 교반할 수 있고, 동시에 가온할 수 있다. 예를 들어, 반응 혼합물을 약 1시간 동안 약 70°C로 가온하면서 교반할 수 있다. 반응물은 바람직하게는 고온 여과하고, 반응 용매, 첨가된 용매 또는 이들의 조합물로 세척한다. 결정화를 개시하기 위하여 임의의 결정화 용액에 시드 결정을 첨가할 수 있다.

[0887] 본원에 기재된 다양한 형태는 당업자에게 공지된 다양한 분석 기술의 이용을 통하여 서로 구별할 수 있다. 이러한 기술은 고체상 핵 자기 공명 (SSNMR) 분광분석법, X선 분말 회절 (PXRD), 시차 주사 열량측정법 (DSC) 및/또는 열중량 분석 (TGA)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0888] 당업자는 X선 회절 패턴이 사용된 측정 조건에 따라 달라지는 측정 오차와 함께 얻어질 수 있음을 인지할 것이다. 특히, X선 회절 패턴의 강도가 사용된 측정 조건에 따라 변동될 수 있는 것으로 일반적으로 공지되어 있다. 상대 강도 또한 실험 조건에 따라 달라질 수 있고, 따라서 강도의 정확한 정도는 고려되지 않아야 함을 추가로 이해해야 한다. 추가로, 통상적인 X선 회절 패턴에 대한 회절각의 측정 오차는 전형적으로 약 5% 이하이고, 이러한 정도의 측정 오차가 상기 언급된 회절각에 부수되는 것으로 고려되어야 한다. 결과적으로, 본 발명의 결정 형태는 본원에 개시된 첨부 도면에 도시된 X선 회절 패턴과 완전히 동일한 X선 회절 패턴을 제공하는 결정 형태에 제한되지 않음을 이해해야 한다. 첨부된 도면에 개시된 바와 실질적으로 동일한 X선 회절 패턴을 제공하는 임의의 결정 형태가 본 발명의 범위 내에 있다. X선 회절 패턴의 실질적인 동일성을 확인하는 능력은 당업자의 이해 범위 내에 있다.

[0889] 본 발명의 화합물의 결정질 형태는 제약 조성물로 제제화되고/거나 치료 및/또는 예방적 방법에 사용될 수 있다. 이들 방법은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제약 활성제, 예컨대 본원에 언급된 장애의 치료에 유용할 수 있는 작용제와 조합하여 결정질 화합물을 투여하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0890] 본 발명의 화합물의 결정질 형태 및 그의 제약 조성물은 인자 XIa를 억제하는데 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 포유동물에서의 혈전색전성 장애 (즉, 인자 XIa-연관 장애)의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다. 일반적으로, 혈전색전성 장애는 혈전에 의해 야기되는 순환 질환 (즉, 피브린 형성, 혈소판 활성화 및/또는 혈소판 응집을 포함하는 질환)이다. 본원에 사용된 용어 "혈전색전성 장애"는 동맥 심혈관 혈전색전성

장애, 정맥 심혈관 혈전색전성 장애, 및 심방실에서의 혈전색전성 장애를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "혈전색전성 장애"는 또한 불안정형 협심증 또는 다른 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 최초 또는 재발성 심근 경색, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 (a) 인공 판막 또는 다른 이식물, (b) 유치 카테터, (c) 스텐트, (d) 심폐 우회로, (e) 혈액투석, 또는 (f) 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 다른 절차로부터 유발되는 혈전증으로부터 선택되지만 이에 제한되지 않는 특정 장애를 포함한다. 혈전증은 폐쇄 (예를 들어, 우회술 후) 및 재폐쇄 (예를 들어, 경피 경관 관상 동맥성형술 동안 또는 그 후)을 포함함에 주의한다. 혈전색전성 장애는 아테롬성동맥경화증, 수술 또는 수술 합병증, 장기간 고정화, 심방 세동, 선천성 혈전성향증, 암, 당뇨병, 의약 또는 호르몬의 영향, 및 임신 합병증을 포함하지만 이에 제한되지 않는 상태로부터 유발될 수 있다. 본 발명의 화합물의 항응고 효과는 인자 Xa 또는 트롬빈의 억제에 기인하는 것으로 여겨진다.

[0891] 방법은 바람직하게는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 및/또는 부형제와 조합하여, 본 발명의 신규 결정의 제약 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 활성 성분 및 담체 및/또는 부형제의 상대 비율은, 예를 들어 물질의 용해도 및 화학적 특성, 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실무에 의해 결정될 수 있다.

[0892] 화합물의 결정질 형태는 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 지연 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 덩크제, 현탁액, 시럽 및 에멀전과 같은 경구 투여 형태로 환자에게 투여될 수 있다. 이들은 또한 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있고, 사용되는 모든 투여 형태는 제약업계의 숙련자에게 익히 공지되어 있다. 이들은 단독으로 투여될 수도 있지만, 일반적으로는 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실무를 기초로 선택되는 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0893] 화합물의 결정질 형태에 대한 투여 요법은, 물론 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징, 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 특성 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료의 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다. 의사 또는 수의사는 혈전색전성 장애의 진행을 예방, 역행 또는 정지시키는데 필요한 약물의 유효량을 결정하고 처방할 수 있다. 명백하게, 여러 단위 투여 형태가 대략적으로 동시에 투여될 수도 있다. 예방 또는 치료에 가장 적합할 화합물의 결정질 형태의 투여량은 투여의 형태, 선택된 화합물의 특정한 결정질 형태 및 치료중인 특정한 환자의 생리학적 특징에 따라 달라질 수 있다. 대략적으로, 초기에는 적은 투여량을 이용하고, 필요에 따라 상기 상황 하에 목적 효과에 도달할 때까지 적은 증분으로 증가시킬 수 있다.

[0894] 일반적 지침에 따라, 성인에서 적합한 용량은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중의 범위, 및 그 안의 범위 및 특정한 용량의 모든 조합 및 하위조합일 수 있다. 바람직한 용량은 흡입에 의해 1일 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중, 경구 투여에 의해 바람직하게는 1일 0.1 내지 70, 보다 바람직하게는 0.5 내지 20 mg/kg 체중, 및 정맥내 투여에 의해 1일 약 0.01 내지 약 50, 바람직하게는 0.01 내지 10 mg/kg 체중일 수 있다. 각각의 특정한 경우에, 용량은 치료할 대상체에 특유한 인자, 예컨대 연령, 체중, 건강의 일반적 상태, 및 의약품의 효능에 영향을 미칠 수 있는 다른 특징에 따라 결정될 수 있다. 화합물의 결정질 형태는 단일 1일 용량으로 투여할 수 있거나, 또는 총 1일 투여량을 1일 2, 3 또는 4회 용량으로 나누어 투여할 수 있다.

[0895] 고체 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐로의 경구 투여의 경우, 화합물의 결정질 형태를 비독성의 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산 칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 조합할 수 있다.

[0896] 바람직하게는, 활성 성분 뿐만 아니라, 고체 투여 형태는 본원에 "부형제"로서 지칭된 수많은 추가적 성분을 함유할 수 있다. 이들 부형제는 특히 희석제, 결합제, 윤활제, 활택제 및 봉해제를 포함한다. 또한 착색제를 혼입시킬 수 있다. 본원에 사용된 "희석제"는 정제를 압축에 실용적인 크기로 제조하기 위해 제제에 벌크를 부여하는 작용제이다. 희석제의 예는 락토스 및 셀룰로스이다. 본원에 사용된 "결합제"는 분말화 물질에 응집 속성을 부여하여 정제가 압축 후에도 무손상으로 유지되는 것을 보장하도록 돕는 것 뿐만 아니라 분말의 자유-유동 속성을 개선하는데 사용되는 작용제이다. 전형적 결합제의 예는 락토스, 전분 및 다양한 당이다. 본원에 사용된 "윤활제"는 압축 장비에 대한 정제의 접촉을 방지하고 압축 또는 캡슐화 전에 과립의 유동을 개선하는 것을 포함하는 여러 기능을 갖는다. 윤활제는 대부분의 경우 소수성 물질이다. 그러나, 윤활제의 과잉 사용은 약물 물질의 감소된 붕괴 및/또는 지연된 용해를 갖는 제제를 유발할 수 있기 때문에 바람직하지 않다. 본원에 사용된 "활택제"는 과립화 물질의 유동 특징을 개선할 수 있는 물질을 지칭한다. 활택제의 예는 활석 및 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 본원에 사용된 "봉해제"는 투여 후에 고체 투여 형태의 파괴 또는 봉해를 용이

하게 하기 위해 제제에 첨가되는 물질 또는 물질의 혼합물이다. 봉해제로서 작용할 수 있는 물질은 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴, 검 및 가교 중합체를 포함한다. 일반적으로 "초강력 봉해제"로 지칭되는 봉해제의 균은 고체 투여 형태에서 투여 단위의 총 중량에 대해 전형적으로 1 중량% 내지 10 중량%의 낮은 수준으로 이용된다. 크로스카르멜로스, 크로스포비돈 및 나트륨 전분 글리콜레이트는 각각 가교 셀룰로스, 가교 중합체 및 가교 전분의 예를 나타낸다. 나트륨 전분 글리콜레이트는 그를 함유하는 파립을 30초 미만 내에 7 내지 12배로 팽윤시켜 효과적으로 봉해시킨다.

- [0897] 본 발명에 바람직하게 사용된 봉해제는 변형된 전분, 크로스카르멜로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘 및 크로스포비돈을 포함하는 균으로부터 선택된다. 본 발명에서 보다 바람직한 봉해제는 변형된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글리콜레이트이다.
- [0898] 바람직한 담체는 본원에 기재된 고체 제약 투여 형태를 함유하는 캡슐 또는 압축 정제를 포함한다. 바람직한 캡슐 또는 압축 정제 형태는 일반적으로 화합물의 결정질 형태의 치료 유효량 및 캡슐 내용물의 총 중량 또는 정제의 총 중량에 대해 약 10 중량% 초과 양의 하나 이상의 봉해제를 포함한다.
- [0899] 바람직한 캡슐 제제는 화합물의 결정질 형태를 캡슐당 약 5 내지 약 1000 mg의 양으로 함유할 수 있다. 바람직한 압축 정제 제제는 화합물의 결정질 형태를 정제당 약 5 mg 내지 약 800 mg의 양으로 함유한다. 보다 바람직한 제제는 캡슐 또는 압축 정제당 약 50 내지 약 200 mg을 함유한다. 바람직하게는, 캡슐 또는 압축 정제 제약 투여 형태는 치료 유효량의 결정질 형태; 계면활성제; 봉해제; 결합제; 윤활제; 및 임의로 추가적 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 희석제, 활택제 등을 포함하고; 여기서 봉해제는 변형된 전분; 크로스카르멜로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘 및 크로스포비돈으로부터 선택된다.
- [0900] 액체 형태의 경구 투여의 경우, 화합물의 결정질 형태를 임의의 경구용 비독성의 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합할 수 있다. 액체 조성물은 보다 맛있는 조성물을 제조하기 위한 감미제를 함유할 수 있다. 감미제는 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨, 락토스 등, 또는 당 대체물, 예컨대 시클라메이트, 사카린, 아스파르트름 등으로부터 선택될 수 있다. 당 대체물이 감미제로서 선택되는 경우에 본 발명의 조성물에서 사용되는 양은 당이 사용되는 경우보다 실질적으로 적을 것이다. 이를 고려할 때, 감미제의 양은 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량%의 범위, 및 그 안의 범위 및 특정량의 모든 조합 및 하위 조합일 수 있다. 바람직한 양은 약 0.5 중량% 내지 약 30 중량%의 범위이다.
- [0901] 더 바람직한 감미제는 당, 특히 수크로스이다. 사용된 분말화 수크로스의 입자 크기는 최종 조성물의 물리적 외관 및 맛에 대한 그의 궁극적 허용성에 유의한 영향을 갖는 것으로 밝혀져 있다. 사용되는 경우에 수크로스 성분의 바람직한 입자 크기는 200 내지 325 메쉬 미국 표준 스크린 미만의 범위, 및 그 안의 범위 및 특정한 입자 크기의 모든 조합 및 하위조합 내에 있다.
- [0902] 멸균 주사가능한 용액은, 필요한 양의 화합물의 결정질 형태를, 필요한 경우, 본원에 열거된 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매에 혼입시키고, 이어서 멸균 여과하여 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 멸균 활성 성분을 분산 매질 및 임의의 다른 필요한 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼입시킴으로써 제조할 수 있다. 멸균 주사가능한 용액을 제조하기 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기술을 포함할 수 있으며, 이로써 활성 성분 + 임의의 추가의 목적 성분의 분말을 앞서 멸균-여과시킨 그의 용액으로부터 수득할 수 있다.
- [0903] 본 개시내용의 교시를 일단 숙지한 당업자에게 명백한 것처럼, 용해 시 결정질 화합물은 그의 결정질 구조를 잃게 되고, 이에 따라 화합물의 용액으로 간주된다. 그러나, 화합물이, 예를 들어 용해되거나 현탁될 수 있는 액체 제제의 제조를 위해서 본 발명의 모든 형태를 사용할 수 있다. 또한, 화합물의 결정질 형태는 고체 제제로 혼입될 수 있다.
- [0904] 액체 조성물은 또한 제약 조성물을 제제화하는데 상용적으로 이용되는 다른 성분을 함유할 수 있다. 이러한 성분의 한 예는 레시틴이다. 그것은 본 발명의 조성물에 0.05 중량% 내지 1 중량%의 범위, 및 그 안의 범위 및 특정량의 모든 조합 및 하위조합 내에서 유효제로 사용된다. 보다 바람직하게는, 유효제는 약 0.1 중량% 내지 약 0.5 중량%의 양으로 사용될 수 있다. 사용할 수 있는 성분의 다른 예는 향미생물 보존제, 예컨대 벤조산 또는 파라벤; 현탁화제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 향산화제; 국소 경구 마취제; 향미제; 및 착색제이다.
- [0905] 이러한 임의적인 성분의 선택 및 본 발명의 조성물에서의 그의 사용 수준은 당업자의 수준 이내이고, 하기에 제공되는 작업 실시예로부터 훨씬 더 양호하게 인지될 것이다.
- [0906] 화합물의 결정질 형태는 또한 표적화가능한 약물 담체로서의 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합

체는 폴리비닐피롤리딘 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸-아스파르트아미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌 옥시드-폴리리신을 포함할 수 있다. 추가로, 결정질 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 한 부류의 생분해성 중합체, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엩실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교결합 또는 양친매성 블록 공중합체와 커플링될 수 있다.

- [0907] 화합물의 결정질 형태의 젤라틴 캡슐은 본원에 기재된 결정질 화합물 및 액체 또는 고체 조성물을 함유할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 또한 분말화 담체, 예컨대 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등을 함유할 수 있다. 유사한 희석제를 사용하여 압축 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡슐 둘 다를 지속 방출 제품으로서 제조하여, 소정 기간에 걸친 의약의 연속 방출을 제공할 수 있다. 정제는, 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅 또는 필름 코팅되거나, 또는 위장관에서의 선택적인 분해를 위해 장용 코팅될 수 있다.
- [0908] 일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로스 (글루코스) 및 관련된 당 용액 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구 용액에 적합한 담체이다. 비경구 용액을 위한 용액은 결정질 화합물을 담체 중에 용해시키고, 필요한 경우 완충 물질을 첨가함으로써 제조된다. 항산화제, 예컨대 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산이 단독으로 또는 조합으로 적합한 안정화제이다. 시트르산 및 그의 염 및 나트륨 EDTA도 사용될 수 있다. 또한, 비경구 용액은 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤, 및 클로로부탄올을 함유할 수 있다.
- [0909] 적합한 제약 담체는 그의 개시내용 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.]에 기재되어 있다. 본 발명의 화합물의 투여에 유용한 제약 투여 형태는 하기와 같이 예시될 수 있다.
- [0910] 캡슐
- [0911] 다수의 단위 캡슐은 표준 2-피스 경질 젤라틴 캡슐 각각을 100 mg의 분말화 활성 성분 (즉, 인자 XIa 억제제), 150 mg의 락토스, 50 mg의 셀룰로스 및 6 mg의 스테아르산마그네슘으로 충전시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0912] 연질 젤라틴 캡슐
- [0913] 소화가능한 오일, 예컨대 대두 오일, 목화씨 오일 또는 올리브 오일 중 활성 성분의 혼합물을 제조하고, 정변위 펌프에 의해 젤라틴 내에 주입하여 100 mg의 활성 성분을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성할 수 있다. 이어서, 상기 캡슐을 세척하고 건조시켜야 한다.
- [0914] 정제
- [0915] 다수의 정제는 투여 단위가 100 mg의 활성 성분, 0.2 mg의 콜로이드성 이산화규소, 5 mg의 스테아르산마그네슘, 275 mg의 미세결정질 셀룰로스, 11 mg의 전분, 및 98.8 mg의 락토스가 되도록 통상의 절차에 의해 제조할 수 있다. 적절한 코팅을 적용하여 기호성을 증가시키거나 또는 흡수를 지연시킬 수 있다.
- [0916] 현탁액
- [0917] 수성 현탁액은 경구 투여용으로 각 5 mL가 25 mg의 미분된 활성 성분, 200 mg의 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 5 mg의 벤조산나트륨, 1.0 g의 소르비톨 용액, U.S.P. 및 0.025 mL의 바닐린을 함유하도록 제조할 수 있다.
- [0918] 주사제
- [0919] 주사에 의한 투여에 적합한 비경구 조성물은 1.5 중량%의 활성 성분을 10 부피%의 프로필렌 글리콜 및 물 중에서 교반함으로써 제조할 수 있다. 용액을 통상적으로 사용되는 기술에 의해 멸균한다.
- [0920] 비강 스프레이
- [0921] 각 1 mL가 10 mg의 활성 성분, 1.8 mg의 메틸파라벤, 0.2 mg의 프로필파라벤 및 10 mg의 메틸셀룰로스를 함유하도록 수용액을 제조한다. 용액을 1 mL 바이알에 분배한다.
- [0922] 폐 흡입기
- [0923] 폴리소르베이트 80 중 활성 성분의 균질 혼합물은 활성 성분의 최종 농도가 용기당 10 mg이고 용기 내 폴리소르베이트 80의 최종 농도가 1 중량%이도록 제조한다. 혼합물을 각각의 캔에 분배하고, 캔 상에서 밸브를 크림핑

하고 필요한 양의 디클로로테트라플루오로에탄을 가압 하에 첨가한다.

- [0924] 화합물의 바람직한 결정질 형태는 본 발명의 성분 (a)로서 작용할 수 있고, 독립적으로 임의의 투여 형태, 예컨대 상기에 기재된 것일 수 있고, 또한 상기에 기재된 바와 같은 다양한 조합으로 투여될 수 있다. 하기 설명에서 성분 (b)는 조합 요법에 적합한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 작용제를 나타내는 것으로 이해한다.
- [0925] 따라서, 화합물의 결정질 형태는 단독으로 또는 다른 진단제, 항응고제, 항혈소판제, 심유소용해제, 항혈전제 및/또는 전심유소용해제와 조합하여 사용할 수 있다. 예를 들어, 인자 XIa 억제제의 표준 헤파린, 저분자량 헤파린, 직접 트롬빈 억제제 (즉, 히루딘), 아스피린, 피브리노겐 수용체 길항제, 스트렙토키나제, 우로키나제 및 /또는 조직 플라스미노겐 활성화제와의 부가 투여는 개선된 항혈전 또는 혈전용해 효능 또는 효율을 유발할 수 있다. 본원에 기재된 결정은 인간, 양, 말, 소, 돼지, 개, 래트 및 마우스를 비롯한 다양한 동물, 예컨대 영장류의 혈전성 합병증을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 인자 XIa의 억제는 혈전성 상태를 앓고 있는 개체의 항응고 요법에서 뿐만 아니라 혈액 응고의 억제가 필요할 수 있는 경우, 예컨대 저장된 전혈의 응고를 방지하고 시험 또는 저장을 위한 다른 생물학적 샘플에서의 응고를 방지하기 위한 경우 유용할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 결정질 형태를 포함하는 임의의 인자 XIa 억제제는 인자 XIa를 함유하거나 함유할 것으로 의심되고 혈액 응고를 억제하는 것이 바람직할 수 있는 임의의 매질에 첨가될 수 있거나 또는 이와 접촉시킬 수 있다.
- [0926] 화합물의 결정질 형태는 재협착, 아테롬성동맥경화증 또는 고혈압의 치료에서 임의의 항고혈압제 또는 콜레스테롤 또는 지질 조절제와 조합하여, 또는 병행하여 사용될 수 있다. 고혈압의 치료에서 본 발명에 따른 화합물의 신규 형태와 조합 시 유용할 수 있는 작용제의 일부 예는, 예를 들어 하기 부류의 화합물을 포함한다: 베타-차단제, ACE 억제제, 칼슘 채널 길항제 및 알파-수용체 길항제. 상승된 콜레스테롤 수준 또는 조절이상 지질 수준의 치료에서 본 발명에 따른 화합물과 조합 시 유용할 수 있는 작용제의 일부 예는 HMGCoA 리덕타제 억제제로 공지되어 있는 화합물 또는 피브레이트 부류의 화합물을 포함한다.
- [0927] 따라서, 본 발명의 성분 (a) 및 (b)는 조합 생성물로서 단일 투여량 단위로 함께 제제화될 수 있다 (즉, 1개의 캡슐, 정제, 분말 또는 액체 등으로 합해짐). 성분 (a) 및 (b)가 단일 투여량 단위로 함께 제제화되지 않는 경우에, 성분 (a)는 성분 (b)와 동시에 또는 임의의 순서로 투여할 수 있고; 예를 들어 본 발명의 성분 (a)를 먼저 투여한 후, 성분 (b)를 투여할 수 있거나, 또는 이들을 반대 순서로 투여할 수 있다. 성분 (b)가 1개 초과 의 작용제를 함유하는 경우에, 이들 작용제는 함께 또는 임의의 순서로 투여할 수 있다. 동시에 투여하지 않는 경우에, 성분 (a) 및 (b)의 투여는 약 1시간 미만의 간격으로 수행하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 성분 (a) 및 (b)의 투여 경로는 경구이다. 성분 (a) 및 성분 (b) 둘 다를 동일한 경로 (즉, 예를 들어 둘 다 경구로) 또는 투여 형태로 투여하는 것이 바람직할 수 있지만, 필요한 경우 이들을 각각 상이한 경로 (즉, 예를 들어 조합 생성물의 1개 성분은 경구로 투여할 수 있고, 또 다른 성분은 정맥내로 투여할 수 있음) 또는 투여 형태로 투여할 수도 있다.
- [0928] 다양한 장애의 치료에 유용할 수 있고 1개 이상의 멸균 용기에 화합물의 신규 형태를 포함하는 제약 조성물의 치료 유효량을 포함하는 제약 키트가 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 키트는 본 개시내용을 일단 숙지한 당업자에게 용이하게 명백할 통상적인 제약 키트 성분을 추가로 포함할 수 있다. 용기의 멸균은 당업자에게 익히 공지되어 있는 통상적인 멸균 방법론을 이용하여 수행할 수 있다.
- [0929] 실시예 271:
- [0930] 단결정 형태 H.5-1 및 HCl:SA-1의 제조
- [0931] 271A: 형태 H.5-1 및 HCl:SA-1의 단결정 X-선 측정
- [0932] Cu K α 방사선 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)를 사용하는 마이크로스타H(MicroStarH) 발생기를 갖는 브루커(Bruker) AXS APEX II 회절계 상에서 단결정 X-선 데이터를 수집하였다. APEX2 소프트웨어 모음 (브루커 AXS, 인크., 미국 위스콘신주 매디슨)으로, 측정된 X-선 강도 데이터의 지수화 및 가공을 수행하였다. 구조를 직접적 방법에 의해 분해하고, SHELXTL 결정학적 패키지 (브루커 AXS, 인크., 미국 위스콘신주 매디슨)를 사용하여 관측된 반사를 기반으로 정밀화하였다. 유도된 원자 파라미터 (좌표 및 온도 인자)를 전체 행렬 최소-제곱법을 통해 정밀화하였다. 정밀화에서 최소화된 함수는 $\sum_w(|F_o| - |F_c|)^2$ 이었다. R은 $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ 로서 정의되는 한편, $R_w = [\sum_w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ 이며, 여기서 w는 관측된 강도에서의 오차에 기반한 적절한 가중 함수이다. 모든 정밀화 단계에서 차등 푸리에 맵(difference Fourier map)을 검사하였다. 이방성 열 변위 파라

미터로 모든 비-수소 원자를 정밀화하였다. 수소 원자를 표준 결합 길이 및 각도를 갖는 이상적인 기하구조로부터 계산하고 라이딩 모델을 사용하여 정밀화하였다.

- [0933] 271B: 단결정 형태 H.5-1의 제조
- [0934] (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산 3 mg을 에틸 아세테이트 및 메탄올 용액 (1:1) 0.7 mL에 첨가함으로써 결정 형태 H.5-1 (반수화물)을 제조하였다. 실온에서의 느린 용액 증발 1일 후에 황색 각기 등 형상의 결정이 수득되었다.
- [0935] 결정 구조 데이터:
- [0936] 단위 셀 치수:
- [0937] $a = 13.6547(3) \text{ \AA}$
- [0938] $b = 18.7590(3) \text{ \AA}$
- [0939] $c = 24.7370(5) \text{ \AA}$
- [0940] $\alpha = 90^\circ$
- [0941] $\beta = 90^\circ$
- [0942] $\gamma = 90^\circ$
- [0943] 부피 = $6336.3(2) \text{ \AA}^3$
- [0944] 결정계: 사방정계
- [0945] 공간군: $I2(1)2(1)2(1)$
- [0946] 분자/비대칭 단위: 1
- [0947] 밀도 (계산치) = 1.401 Mg/m^3
- [0948] 결정질 형태의 측정은 약 23°C 의 온도에서 수행하였다.
- [0949] 표 20. 화합물 (I) H.5-1에 대한 원자 좌표 ($\times 10^4$) 및 동등한 등방성 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq) ^a
Cl(1)	1142(1)	8638(1)	1383(1)	89(1)
F(1)	1133(2)	7271(1)	862(1)	67(1)
O(1)	1102(2)	5533(1)	-724(1)	52(1)
O(2)	-779(1)	4373(1)	15(1)	48(1)
O(3)	-4534(2)	4606(1)	-1807(1)	62(1)
O(4)	-3952(2)	3964(2)	-2477(1)	109(1)
O(5)	3532(2)	3748(1)	1408(1)	63(1)
N(1)	1127(2)	8164(1)	-968(1)	56(1)
N(2)	1654(2)	7703(2)	-1270(1)	73(1)
N(3)	1416(3)	7825(2)	-1768(2)	91(1)
N(4)	759(3)	8363(2)	-1810(1)	97(1)
N(5)	1100(2)	5019(1)	102(1)	35(1)
N(6)	-311(2)	4095(1)	-837(1)	46(1)
N(7)	2057(2)	3304(1)	1616(1)	43(1)
N(8)	2218(2)	3810(1)	2664(1)	57(1)
C(1)	1203(2)	8493(2)	699(1)	57(1)

[0950]

C(2)	1257(2)	9049(2)	342(2)	59(1)
C(3)	1267(2)	8920(2)	-203(2)	54(1)
C(4)	1218(2)	8232(2)	-398(1)	46(1)
C(5)	1210(2)	7639(1)	-54(1)	41(1)
C(6)	1193(2)	7804(2)	496(1)	49(1)
C(7)	593(3)	8565(2)	-1310(2)	81(1)
C(8)	1150(2)	6900(1)	-250(1)	42(1)
C(9)	1279(2)	6305(1)	22(1)	45(1)
C(10)	1151(2)	5598(1)	-230(1)	38(1)
C(11)	947(2)	4321(1)	-154(1)	33(1)
C(12)	1229(2)	3707(1)	214(1)	36(1)
C(13)	1543(2)	3812(1)	746(1)	35(1)
C(14)	1604(2)	4554(1)	977(1)	38(1)
C(15)	912(2)	5043(1)	686(1)	39(1)
C(16)	1171(2)	3021(1)	5(1)	50(1)
C(17)	1412(2)	2438(2)	321(1)	59(1)
C(18)	1711(2)	2537(2)	845(1)	55(1)
C(19)	1785(2)	3214(1)	1053(1)	41(1)
C(20)	-134(2)	4263(1)	-318(1)	35(1)
C(21)	-1221(2)	4098(2)	-1108(1)	42(1)
C(22)	-1223(3)	3919(2)	-1650(1)	76(1)
C(23)	-2072(3)	3948(2)	-1947(1)	78(1)
C(24)	-2943(2)	4163(2)	-1711(1)	47(1)
C(25)	-2940(2)	4313(1)	-1170(1)	40(1)
C(26)	-2096(2)	4271(1)	-864(1)	42(1)
C(27)	-3846(3)	4228(2)	-2041(1)	57(1)
C(28)	2912(2)	3605(2)	1747(1)	45(1)
C(29)	3099(2)	3770(2)	2335(1)	56(1)
C(30)	1304(2)	3112(2)	2016(1)	59(1)
C(31)	1666(3)	3151(2)	2584(1)	67(1)
C(32)	2477(4)	3923(2)	3236(1)	90(1)
O(1S)	1006(2)	5000	2500	50(1)

[0951]

[0952] * $U(eq)$ 는 직교된 U^{ij} 텐서의 대각합의 1/3로 정의된다.

[0953] 271C: 단결정 형태 HCl:SA-1의 제조

[0954] 화합물 (I) 2 mg을 메탄올, 2-부탄논 및 부틸 아세테이트 용액 (2:1:1) 0.7 mL에 첨가함으로써 결정 형태 HCl:SA-1 (용매화 모노-HCl 염)을 제조하였다. 실온에서의 느린 용액 증발 1일 후에 황색 각기둥 형태의 결정이 수득되었다.

[0955] 결정 구조 데이터:

[0956] 단위 셀 치수:

[0957] $a = 8.3746(2) \text{ \AA}$

[0958] $b = 20.2236(5) \text{ \AA}$

[0959] $c = 21.3099(6) \text{ \AA}$

[0960] $\alpha = 90^\circ$

[0961] $\beta = 90^\circ$

[0962] $\gamma = 90^\circ$

[0963] 부피 = $3609.14(16) \text{ \AA}^3$

[0964] 결정계: 사방정계

[0965] 공간군: P2(1)2(1)2(1)

[0966] 분자/비대칭 단위: 1

[0967] 밀도 (계산치) = 1.368 Mg/m³

[0968] 여기서 결정질 형태의 측정은 약 23℃의 온도에서 수행하였다.

[0969] 표 21. 화합물 (I) HCl:SA-1에 대한 원자 좌표 (x 10⁴) 및 동등한 등방성 변위 파라미터 (Å² x 10³)

	x	y	z	U(eq) ^a
Cl(2)	4183(3)	7590(1)	7388(1)	73(1)
C(1)	5350(8)	5357(3)	-5(3)	58(2)
C(2)	5189(9)	5113(3)	606(3)	62(2)
C(3)	6122(9)	4563(3)	743(3)	62(2)
C(4)	7131(8)	4259(3)	322(4)	63(2)
C(5)	7186(9)	4508(4)	-278(4)	71(2)
C(6)	6312(9)	5055(4)	-435(3)	72(2)
C(7)	3624(12)	6026(4)	-680(4)	87(2)
C(8)	4120(11)	5408(4)	1083(3)	76(2)
C(9)	3311(10)	5137(4)	1500(4)	78(2)
C(10)	2308(8)	5511(3)	1938(3)	57(2)
C(11)	481(11)	4538(3)	1991(4)	79(2)
C(12)	-331(9)	4186(3)	2541(4)	71(2)
C(13)	-1725(8)	4599(3)	2754(3)	56(2)
C(14)	-1568(8)	5294(3)	2755(3)	51(2)
C(15)	41(8)	5604(3)	2612(3)	50(2)
C(16)	-3161(9)	4326(3)	2946(3)	59(2)
C(17)	-4444(9)	4719(4)	3106(3)	69(2)
C(18)	-4286(9)	5400(4)	3088(4)	70(2)
C(19)	-2842(8)	5689(3)	2911(3)	60(2)
C(20)	938(8)	5679(3)	3244(3)	54(2)
C(21)	971(8)	6440(3)	4151(3)	53(2)
C(22)	2064(8)	6122(3)	4526(3)	61(2)
C(23)	2282(8)	6336(4)	5147(3)	62(2)
C(24)	1416(8)	6856(3)	5378(3)	54(2)
C(25)	315(9)	7169(3)	4999(3)	64(2)
C(26)	103(9)	6969(3)	4387(3)	62(2)
C(27)	1629(9)	7122(4)	6032(3)	67(2)
C(28)	-4232(14)	3275(4)	2493(4)	101(3)
C(29)	-3869(13)	2532(4)	2464(4)	96(3)
C(30)	-2699(9)	2550(3)	3483(3)	66(2)
C(31)	-2625(9)	3285(3)	3458(3)	60(2)
C(32)	-5588(10)	2286(4)	3384(5)	102(3)
Cl(1)	8255(3)	3595(1)	563(1)	95(1)
F(1)	6062(6)	4310(2)	1340(2)	93(1)
N(1)	4510(8)	5920(3)	-180(3)	71(2)
N(2)	4579(11)	6492(3)	148(3)	96(2)
N(3)	3701(14)	6911(4)	-149(5)	123(3)
N(4)	3089(12)	6638(4)	-679(4)	116(3)
N(5)	1037(7)	5207(2)	2179(2)	58(1)
N(6)	645(7)	6263(2)	3524(2)	58(1)
N(7)	-3312(7)	3606(2)	2977(3)	60(1)
N(8)	-3972(7)	2250(3)	3097(3)	68(2)
O(1)	2620(6)	6081(2)	2096(2)	70(1)
O(2)	1744(6)	5235(2)	3465(2)	63(1)
O(3)	971(7)	7602(3)	6233(2)	91(2)

[0970]

[0971]

O(4)	2705(7)	6777(2)	6357(2)	81(2)
O(5)	-1867(7)	3575(2)	3864(3)	80(2)
O(1S)	8222(7)	5981(2)	1227(2)	70(1)
O(2S)	489(6)	5435(3)	69(3)	103(2)
O(3SB)	9450(30)	6486(13)	631(17)	126(8)
O(3SA)	9170(30)	6463(11)	1022(13)	136(7)
O(3SC)	9560(30)	6237(13)	140(14)	137(8)

[0972]

[0973] * $U(eq)$ 는 직교된 U^{ij} 텐서의 대각합의 1/3로 정의된다.

[0974] 실시예 272:

[0975] 272A: 형태 HCl:SA-1의 제조

[0976] 반응기에서, 건조된 조 화합물 (I) 415 g을 200 프루프(Proof) 에탄올 및 정제수 (70:30)의 용액 9.0 kg 중에 용해시켰다. 배치를 66°C로 가열하고, 또 다른 반응기 내로 폴리쉬 여과하였다. 에탄올/물 용액 708 g을 사용하여 제1 반응기를 행구고, 필터를 통해 용액 혼합물을 함유하는 반응기로 옮겼다. 배치의 온도를 50°C로 낮추고, 화합물 (I) 2.24 g을 한번에 첨가하였다. 30분 후, 배치를 4시간에 걸쳐 0°C로 냉각시키고, 60분 동안 그 온도에서 숙성되도록 하였다. 배치의 온도를 이어서 2시간의 기간에 걸쳐 50°C로 증가시키고, 추가 30분 동안 유지하였다. 다시, 배치 온도를 이어서 4시간에 걸쳐 0°C로 감소시키고, 200 프루프 에탄올 2.9 L를 배치에 첨가하였다. 슬러리를 0°C에서 여과하고, 습윤 케이크를 200 프루프 에탄올 0.9 L로 2회 세척하였다. 습윤 케이크를 최소 12시간 동안 에탄올 함량이 6.6 중량% 미만으로 될 때까지 40°C에서 진공 오븐에서 건조시켰다. 수득한 결정을 PXRD (GADDS-NB), 하이브리드 PXRD (등구조 유사체로부터), DSC 및 TGA 분석에 적용하고, 결과를 도 1, 4 및 7에 나타내었다.

[0977] PXRD 데이터는 브루커 C2 GADDS를 사용하여 획득하였다. 방사선은 Cu K α (40 KV, 40 mA)였다. 샘플-검출기 거리는 15 cm였다. 분말 샘플을 직경 1 mm 이하의 밀봉된 유리 모세관에 넣고; 데이터 수집 동안 모세관을 회전시켰다. 1000초 이상의 샘플 노출 시간으로 대략 $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ 에 대해 데이터를 수집하였다. 생성된 2차원 회절 아크를 적분하여 2 내지 35° 2 θ 의 대략적인 범위에서 간격 크기가 0.05° 2 θ 인 전통적인 1차원 PXRD 패턴을 생성하였다.

[0978] "하이브리드" 모의 분말 X-선 패턴은 문헌 [Yin, S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M. and Gougoutas, J. Z., American Pharmaceutical Review, 2003, 6,2, 80]에 기재된 바와 같이 생성시켰다. CellRefine.xls 프로그램을 사용하여 셀 정밀화를 수행함으로써 실온 셀 파라미터를 획득하였다. 프로그램에 대한 입력은 실험적 실온 분말 패턴으로부터 획득한 약 10개 반사의 2-세타 위치를 포함하고; 상응하는 밀러 (Miller) 지표 hkl은 등구조 유사체에 대해 수집한 단일-결정 데이터에 기반하여 할당하였다. 관심 분자에 대한 결정 구조를 2단계 방법으로 생성시켰다: (1) 실험적 유사체 결정 구조 내 유사체 분자를 관심 분자로 대체함. 이 단계는 유사체 화합물의 단위 셀 내에 관심 분자의 배향 및 위치를 고정시킨다. (2) 상기 기재된 바와 같은 관심 분자의 실험적 PXRD로부터 획득한 실온 셀에 관심 분자를 삽입함. 이 단계에서, 분자는 셀 기원에 대한 분자의 크기와 형상 및 분자의 위치를 유지하지만 분자간 거리의 확장/셀과의 접촉은 허용하는 방식으로 삽입된다. 새로운 (하이브리드) PXRD는 상기 기재된 바와 같이 생성된 결정 구조를 기반으로 (소프트웨어 프로그램 알렉스(Alex) 또는 래티스뷰(LatticeView) 중 어느 하나에 의해) 계산하였다.

[0979] DSC (개방 팬)

[0980] TA 인스트루먼트(TA INSTRUMENTS)® 모델 Q2000, Q1000 또는 2920에서 DSC 실험을 수행하였다. 샘플 (약 2-10 mg)을 알루미늄 팬에서 칭량하여 밀리그램의 1/100까지 정확하게 기록하고, DSC로 옮겼다. 기기를 50 mL/분의 질소 기체로 퍼징하였다. 10°C/분의 가열 속도에서 실온 내지 300°C의 데이터를 수집하였다. 흡열 피크가 아래를 향하는 플롯이 생성되었다.

[0981] TGA (개방 팬)

[0982] TA 인스트루먼트® 모델 Q5000, Q500 또는 2950에서 TGA 실험을 수행하였다. 샘플 (약 4-30 mg)을 미리 칭량한 백금 팬에 놓았다. 샘플 중량을 정확하게 측정하고, 기기에 의해 밀리그램의 1/1000까지 기록하였다. 노를 100 mL/분의 질소 기체로 퍼징하였다. 10°C/분의 가열 속도에서 실온 내지 300°C의 데이터를 수집하였다.

[0983] 실시예 273:

- [0984] 273A: 형태 H.5-1의 제조
- [0985] 건조된 조 화합물 (I) 60 g을 실온에서 200 프루프 에탄올 (4 mL/g) 240 mL 중에 용해시켰다. 한번에, 트리에틸아민 13.25 mL (1.1 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 최소 3시간 동안 숙성시켰다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 최소 30분 동안 그 온도에서 유지하였다. 슬러리를 여과하고, 고체를 200 프루프 에탄올 30 mL (0.5 mL/g)로 세척하였다. 습윤 케이크를 정제수 600 mL (10 mL/g) 중에 용해시키고, 실온에서 최소 30분 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 고체를 정제수 120 mL (2 mL/g)에 이어 정제수 180 mL (3 mL/g)로 세척하였다. 습윤 케이크를 최소 12시간 동안 진공 하에 45°C에서 건조시켰다. 획득한 결정을 추가의 분석에 적용하고, 결과를 도 2, 6 및 9에 나타내었다.
- [0986] 실시예 274:
- [0987] 274A: 형태 P13의 제조
- [0988] 메탄올 33 mL (4.9 mL/g) 및 디클로르메탄 102 mL (15 mL/g) 중 실시예 271 6.8 g의 슬러리를 40°C로 가열하였고, 이것은 균질 용액이 되었다. 배치 온도를 40°C에서 유지하면서, 디클로르메탄의 일정 부피 (136 mL) 첨가로 추가 1시간에 걸쳐 대기 증류를 수행하였다. 배치를 15°C로 냉각시키고, 디클로르메탄/메탄올 용액으로부터 일정 부피의 에틸 아세테이트로의 용매 교환을 감압 (150 mmHg) 하에 개시하였다. 배치 온도를 37°C로 상승시키고, 에틸 아세테이트 400 mL를 사용하여 반응기 내 에틸 아세테이트 136 mL의 나머지와 용매 교환을 완료하였다. 배치를 20°C로 냉각시키고, 12시간 동안 숙성되도록 하였다. 슬러리를 여과하고, 생성된 습윤 케이크를 6시간 동안 감압 하에 50°C에서 건조시켰다. 건조된 물질을 PXRD, 고체상 핵 자기 공명 (SSNMR)에 적용하고, 결과를 도 3, 5, 8, 10 및 11에 나타내었다.
- [0989] 400.1 MHz의 양성자 주파수에서 작동하는 브루커 AV III 기기 상에서 탄소 교차 편파 매직 앵글 스피닝 (CPMAS) 고체상 NMR 실험을 수행하였다. 고체 샘플은 4 mm ZrO₂ 로터에서 13 KHz로 회전시켰다. 접촉 시간은 3 밀리초였고, 50% 내지 100%의 양성자 채널 상의 경사를 가졌다 (문헌 [A.E. Bennett et al, J. Chem. Phys., 1995, 103, 6951, G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, J. Magn. Reson. A, . 1994, 110, 219-227]). 이완 지연은 20초에서 유지하였다. 4 밀리초 펄스를 갖는 TPPM 시퀀스 (62.5KHz 공칭 대역 폭)를 사용하여 양성자 탈커플링을 적용하였다. 스펙트럼 스위프(sweep) 폭은 100 ppm에 중심을 둔 300 ppm이었다. 4096개 데이터 포인트를 획득하였고, 20 Hz 선폭 확장에 의한 애퍼디제이션(apodization) 전에 8192개까지 영 충전하였다. 전형적으로 2096개 자유 유도 붕괴가 공동추가되었다. 스펙트럼은 3-메틸글루타르산을 사용하여 TMS를 간접적으로 참조하였다 (문헌 [D. Barich, E. Gorman, M. Zell, and E. Munson, Solid State Nuc. Mag. Res., 2006, 30, 125-129]). 대략 70 mg의 샘플을 각각의 실험에 사용하였다.
- [0990] 400.1 MHz의 양성자 주파수에서 작동하는 브루커 AV III 기기 상에서 플루오린 매직 앵글 스피닝 (MAS) 고체상 및 교차 편파 매직 앵글 스피닝 (CPMAS) 고체상 NMR 실험을 수행하였다. 고체 샘플은 4 mm ZrO₂ 로터에서 11, 12 및 13 KHz로 회전시켰다. 13KHz에서 수집한 데이터를 기록하였다. 이완 지연은 MAS에 대해 30초에서, 그리고 CPMAS 실험에 대해 5초에서 유지하였다. 4 마이크로초 펄스를 갖는 TPPM 시퀀스 (62.5KHz 공칭 대역 폭)를 사용하여 CPMAS 실험에 양성자 탈커플링을 적용하였다. 스펙트럼 스위프 폭은 -100 ppm에 중심을 둔 500 ppm이었다. 4096개 데이터 포인트를 획득하였고, 20 Hz 선폭 확장에 의한 애퍼디제이션 전에 8192개까지 영 충전하였다. 전형적으로 256개 자유 유도 붕괴가 공동추가되었다. 스펙트럼은 (-122 ppm에서) PTFE를 사용하여 CCl₃F를 간접적으로 참조하였다.
- [0991] (S,E)-4-(2-(3-(3-클로로-2-플루오로-6-(1H-테트라졸-1-일)페닐)아크릴로일)-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복스아미도)벤조산 및 그의 용매화물의 다양한 결정질 형태를 제조하여, 그의 특징적인 피크 위치를 표 22에 작성하였다. 이들 예에 대한 단위 셀 데이터 및 다른 특성은 표 23-25에 작성하였다. 단위 셀 파라미터는 단결정 X-선 결정학적 분석으로부터 획득하였다. 단위 셀의 상세한 설명은 문헌 [Chapter 3 of Stout & Jensen, "X-Ray Structure Determination: A Practical Guide", (MacMillian, 1968)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0992] 표 22. NIST 또는 다른 적합한 표준물로 보정한 2θ를 사용하여 회전 모세관을 갖는 회절계 (CuKα)로 수집한 고품질 패턴을 기초로 한 실온에서의 특징적 회절 피크 위치 (2θ ± 0.1°)

HCl:SA-1	유리 열기 H.5-1	유리 열기 P13
6.0	5.9	8.4
8.3	7.2	8.9
8.7	12.0	12.7
12.3	15.7	17.9
16.2	17.2	
16.7	18.9	
17.5	20.3	
19.9	24.2	
20.4	26.1	

[0993]

[0994]

표 23. 형태 HCl:SA-1에 대한 단결정 (입력) 및 하이브리드 (정밀화)에 대한 셀 파라미터

셀 파라미터	입력	정밀화
a (Å)	8.3746	8.2562
b(Å)	20.2236	20.2918
c(Å)	21.3099	21.2423
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
부피 (Å³)	3609.14	3558.77

[0995]

[0996]

표 24. P13에 대한 탄소 화학적 이동 (외부 TMS 참조)

No.	(ppm)
1	23.8
2	24.8
3	41.1
4	43.0
5	45.1
6	45.9
7	48.5
8	49.0
9	51.0
10	52.4
11	56.8
12	57.6
13	58.6
14	61.7
15	118.1
16	121.7
17	122.0
18	122.5
19	123.0
20	124.2
21	126.1
22	127.1
23	127.9
24	129.0
25	129.9
26	130.5
27	130.6
28	131.8
29	132.6
30	133.3
31	135.0
32	139.9
33	140.4
34	143.6
35	146.1
36	147.3
37	156.6
38	157.9
39	159.2
40	160.4
41	165.7
42	166.3
43	168.7
44	169.7
45	171.4

[0997]

[0998] 표 25. P13에 대한 F-19 화학적 이동 (외부 CCl_3F 참조)

No.	(ppm)
1	-109.8
2	-106.3

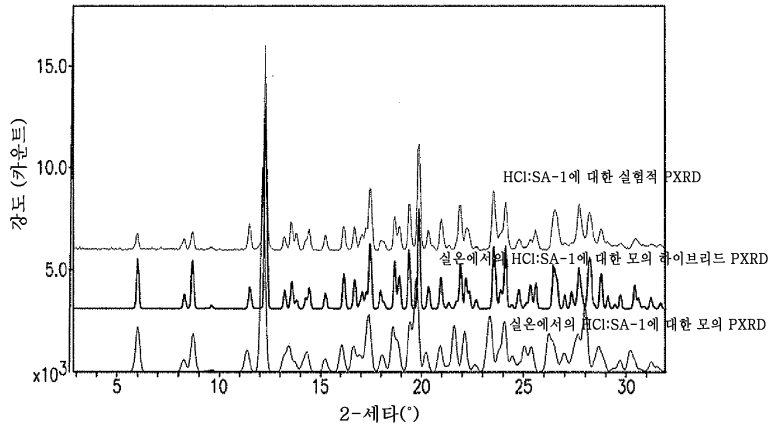
[0999]

[1000]

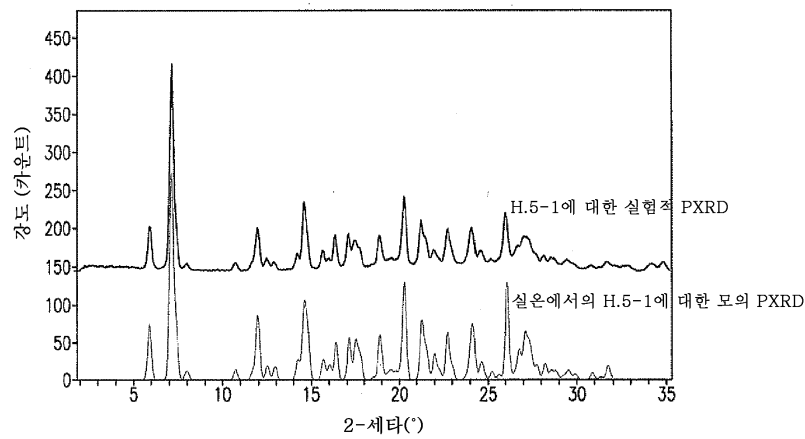
본 발명의 다양한 변형 및 변경은 상기 교시에 비추어 가능하다. 그러므로, 첨부된 특허청구범위 내에서, 본 발명은 본원에 구체적으로 기재된 것과 다르게 실시될 수도 있음을 이해해야 한다.

도면

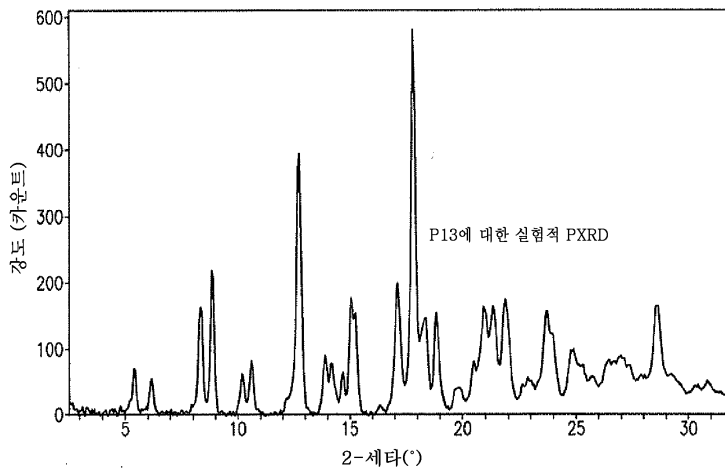
도면1



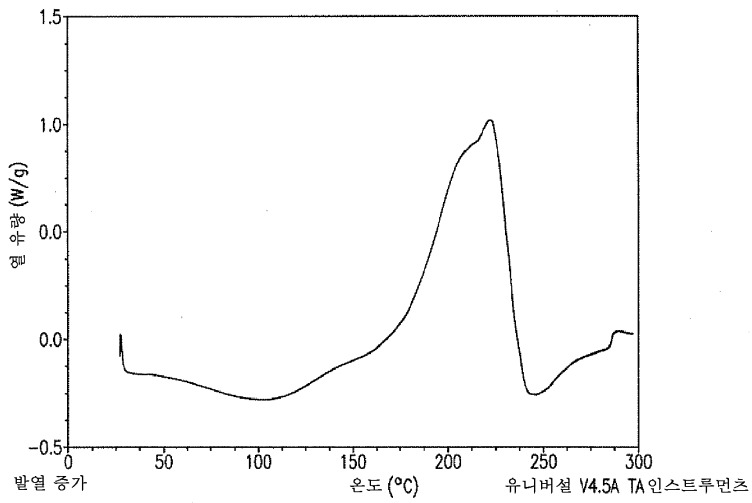
도면2



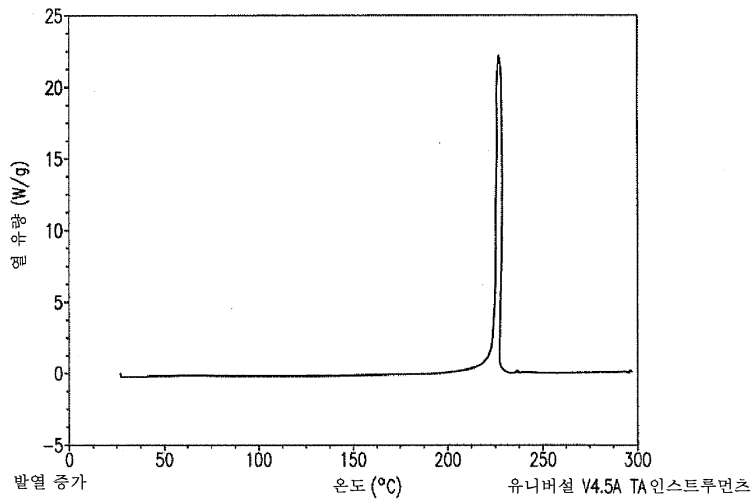
도면3



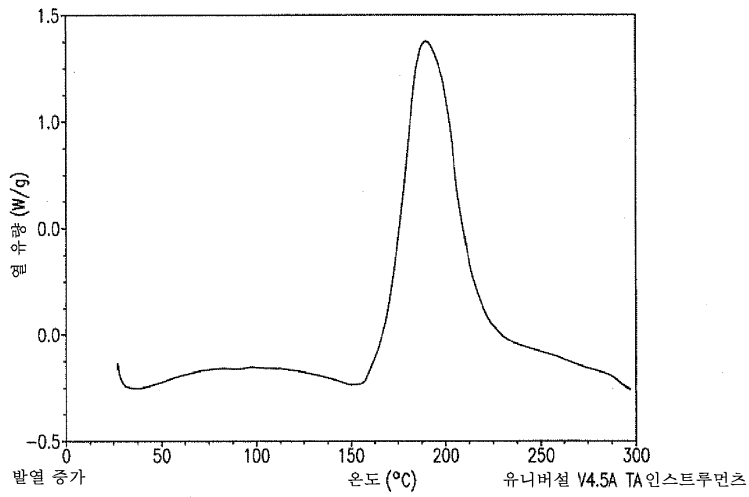
도면4



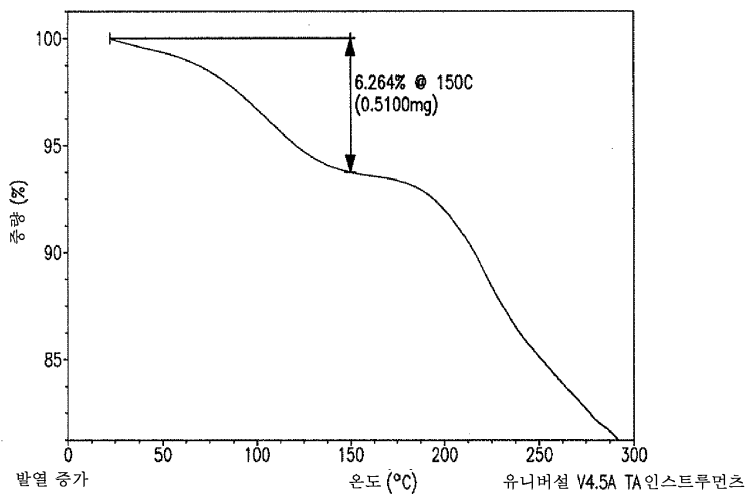
도면5



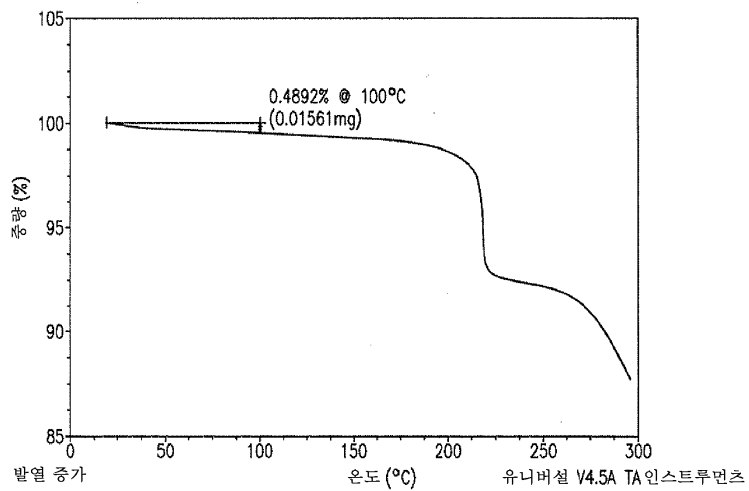
도면6



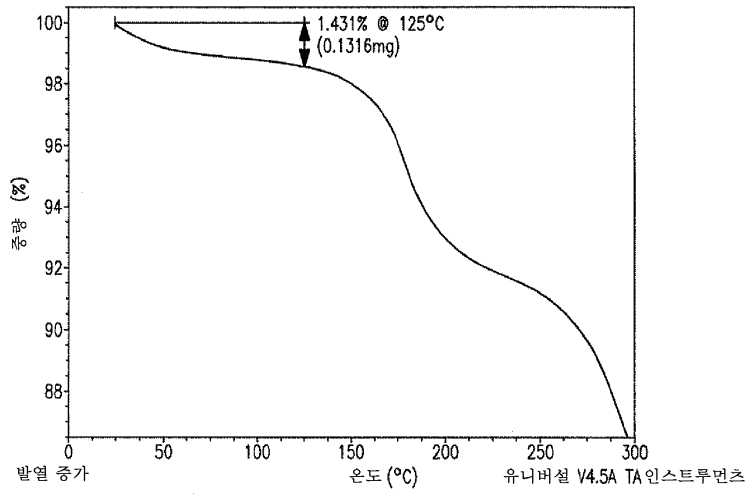
도면7



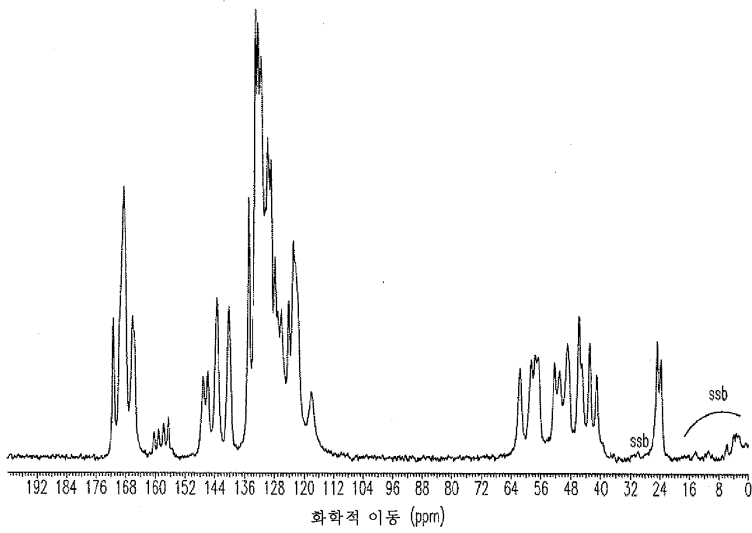
도면8



도면9



도면10



도면11

