



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0048765
(43) 공개일자 2015년05월07일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7005961</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년09월03일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년03월06일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/057826</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/039434
국제공개일자 2014년03월13일</p> <p>(30) 우선권주장
61/697,899 2012년09월07일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173</p> <p>(72) 발명자
브렌너먼 제로드 버넷
미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 릿지버리
로드 900 피.오.박스 368 베링거 인겔하임 유에스
에이 코포레이션 아이피리갈 브이피
진 존 데이비드
미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 릿지버리
로드 900 피.오.박스 368 베링거 인겔하임 유에스
에이 코포레이션 아이피리갈 브이피
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
장훈</p> |
|---|---|

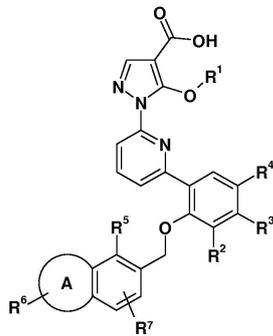
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 가용성 구아닐레이트 사이클라제 활성제로서의 알콕시 피라졸

(57) 요약

본 발명은 화학식 I:

화학식 I



의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 또한 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 각종 질환 및 장애의 치료에 있어서의 상기 화합물의 사용 방법, 상기 화합물 및 상기 방법에 유용한 중간체의 제조 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4725 (2013.01)

A61K 31/5395 (2013.01)

A61K 31/55 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

C07D 498/14 (2013.01)

(72) 발명자

로우 마이클 디.

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 릿지버리 로드 900 피.오.박스 368 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피

사르코 크리스토퍼 로날드

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 릿지버리 로드 900 피.오.박스 368 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피

타스버 에드워드 에스.

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 릿지버리 로드 900 피.오.박스 368 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피

장 중화

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 릿지버리 로드 900 피.오.박스 368 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피

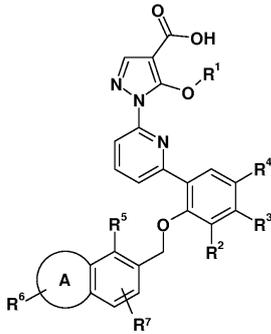
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

A는, 하나의 질소를 함유하고 임의로 하나의 산소를 함유하는 5 내지 7원 포화 헤테로사이클릴 그룹이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴 그룹의 하나의 탄소는 C₁₋₃알킬 및 옥소로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되고;

R¹은 메톡시 그룹으로 임의로 치환된 C₁₋₄알킬이고;

R²는 H, F, Cl, C₁₋₃알킬, -CN, -OMe 및 -CF₃으로부터 선택되고;

R³은 H 및 -CH₃으로부터 선택되고;

R⁴는 H, F, -CH₃ 및 -OMe로부터 선택되고;

R⁵는 H, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, 및 -OMe로부터 선택되고;

R⁶은, A 상의 질소에 결합되고, H, C₁₋₆알킬, -(CH₂)_nC₃₋₆사이클로알킬, -C(O)C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n 헤테로사이클릴, -(CH₂)_n 아릴, -(CH₂)_n 헤테로아릴, -SO₂아릴, SO₂C₁₋₆알킬로부터 선택되고, 여기서, 상기 C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n 헤테로사이클릴, -(CH₂)_n 사이클로알킬, -(CH₂)_n 아릴 및 -(CH₂)_n 헤테로아릴은 C₁₋₃알킬, 할로젠, C₁₋₃알콕시, -CF₃, -OH, 옥소, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OH, 및 -SO₂CH₃으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고;

R⁷은 H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, 및 -CN으로부터 선택되고;

n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A는 하나의 질소를 함유하는 5 내지 7원 포화 헤테로사이클릴 그룹이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴 그룹의 하나의 탄소는 1 또는 2개 C₁₋₃알킬 그룹으로 임의로 치환되고;

R¹은 C₁₋₃알킬이고;

R²는 H, F, Cl, C₁₋₃알킬, -CN, -OMe 및 -CF₃으로부터 선택되고;

R³은 H 및 -CH₃으로부터 선택되고;

R⁴는 H 및 F로부터 선택되고;

R⁵는 H, Cl 및 -CH₃으로부터 선택되고;

R⁶은, A 상의 질소에 결합되고, H, C₁₋₆알킬, -(CH₂)_nC₃₋₆사이클로알킬, -C(O)C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n 헤테로사이클릴, -(CH₂)_n 아릴 및 -(CH₂)_n 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n 헤테로사이클릴, -(CH₂)_n 사이클로알킬, -(CH₂)_n 아릴 및 -(CH₂)_n 헤테로아릴은 C₁₋₃알킬, 할로젠, C₁₋₃알콕시, -CF₃, -OH 및 -SO₂CH₃으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고;

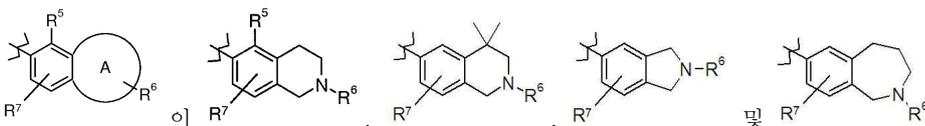
R⁷은 H이고;

n은 0, 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R¹은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이고;

상기 그룹  로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,

R²는 -CH₃, F, Cl, 및 -CF₃으로부터 선택되고

R⁶은 H, C₁₋₆알킬, -(CH₂)_nC₃₋₆사이클로알킬, -C(O)C₁₋₆알킬 및 -(CH₂)_n 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n 사이클로알킬 및 -(CH₂)_n 헤테로사이클릴은 C₁₋₃알킬, 할로젠, C₁₋₃알콕시, -CF₃, -OH 및 -SO₂CH₃으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, R⁶에서 지칭된 각각의 헤테로사이클릴은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-옥사바이사이클로[3.2.0]헵타닐, [1,4]디옥사닐, 8-옥사바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 1-옥사스피로[4.5]데카닐 및 피롤리딘-2-온으로부터 선택되고;

R⁶에서 지칭된 각각의 헤테로아릴은 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 티아졸릴 및 4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸릴로부터 선택되고;

R⁶에서 지칭된 각각의 아릴은 페닐인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서,

R⁶은 -(CH₂)_n 헤테로사이클릴이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-옥사바이사이클로[3.2.0]헵타닐, [1,4]디옥사닐, 8-옥사바이사이클로[3.2.1]옥타닐 및 1-옥사스피로[4.5]테카닐로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서,

R²는 -CH₃이고;

R³은 H이고;

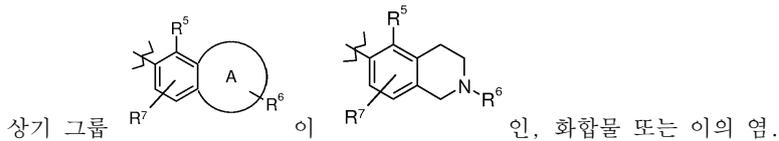
R⁴는 H 또는 -CH₃이고;

R⁵는 H, 또는 -CH₃이고;

R⁷은, R⁵에 대해 para 위치인 위치에 있으며 H, -CH₃ 또는 -CH₂CH₃인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서,



청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서,

R³은 H이고;

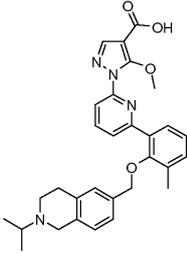
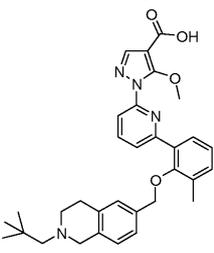
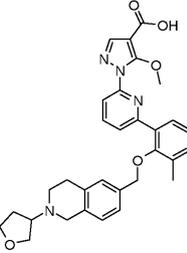
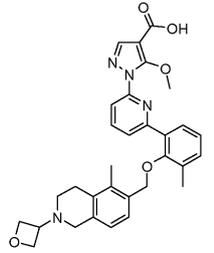
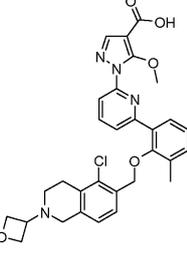
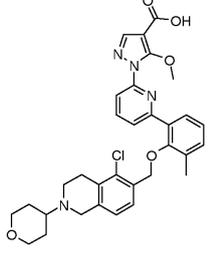
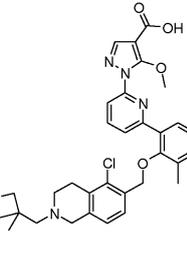
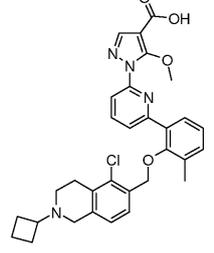
R⁴는 H인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 10

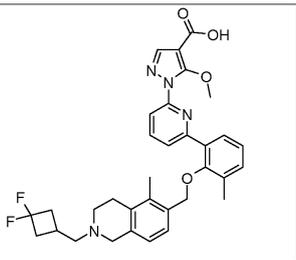
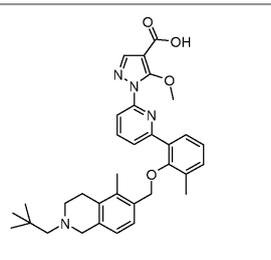
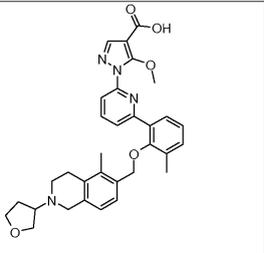
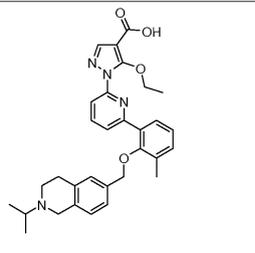
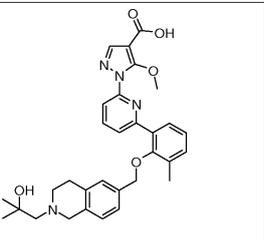
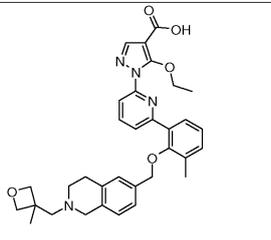
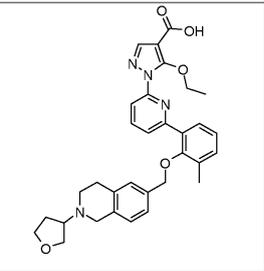
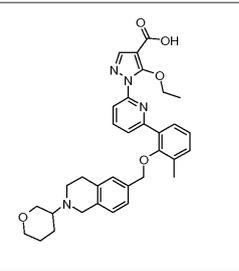
제1항에 있어서, 다음의 화합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

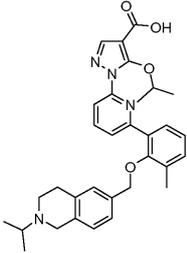
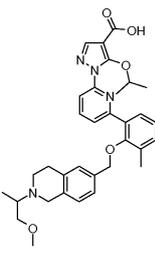
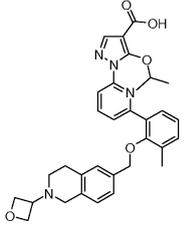
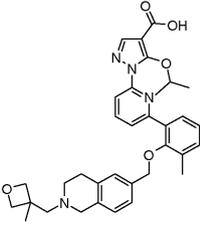
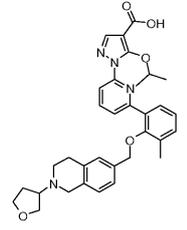
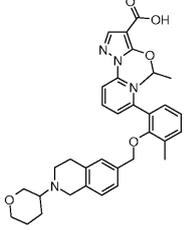
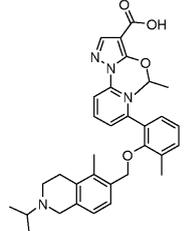
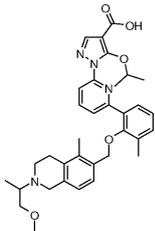
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
1		2	
3		4	

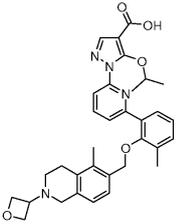
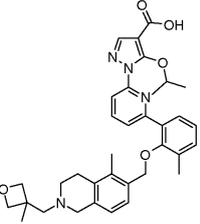
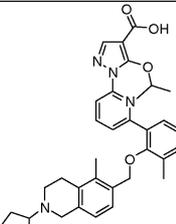
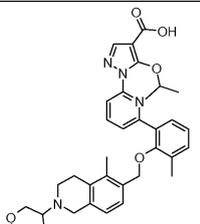
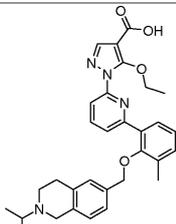
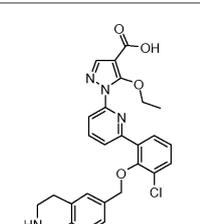
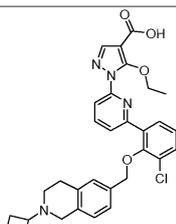
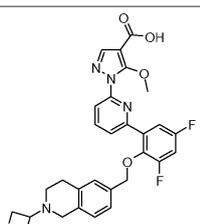
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

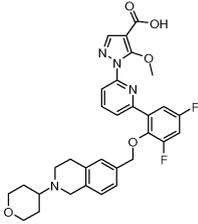
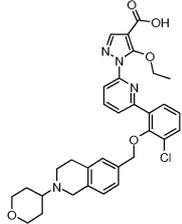
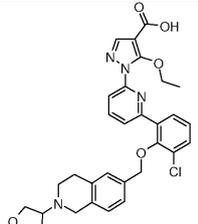
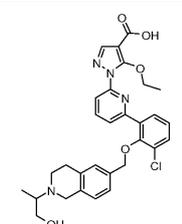
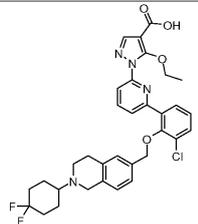
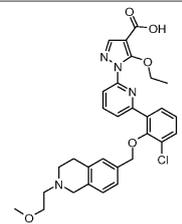
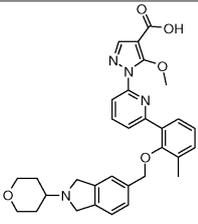
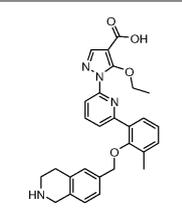
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

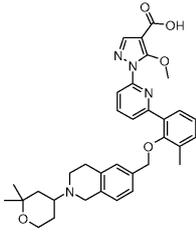
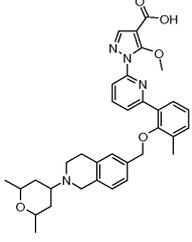
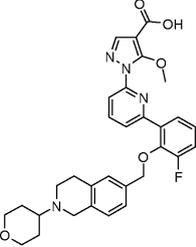
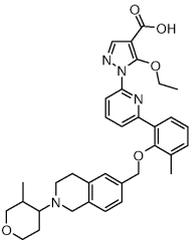
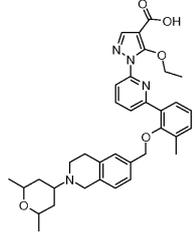
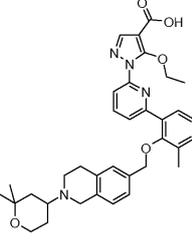
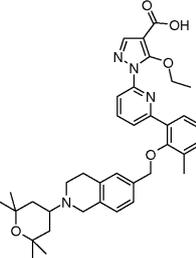
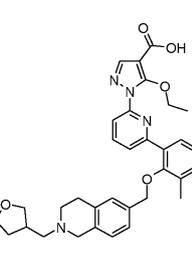
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

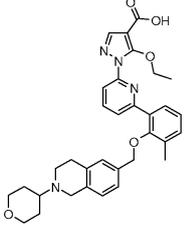
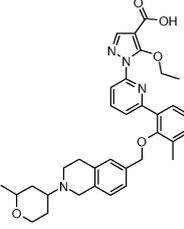
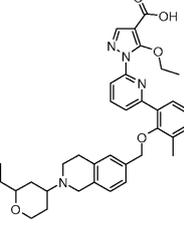
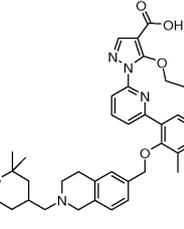
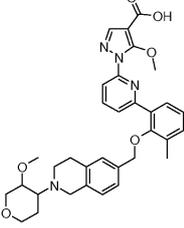
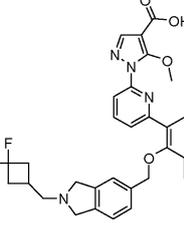
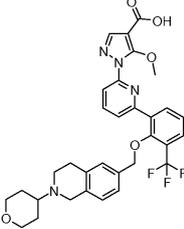
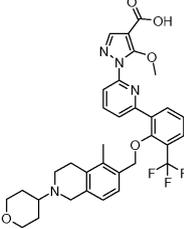
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

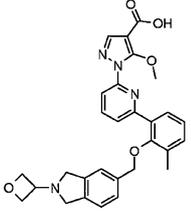
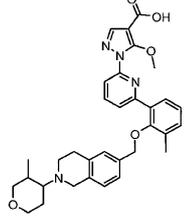
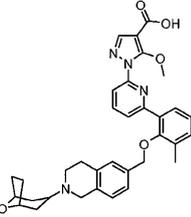
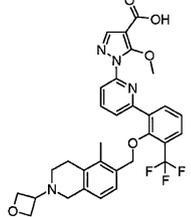
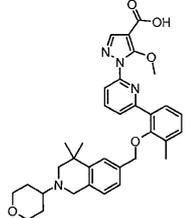
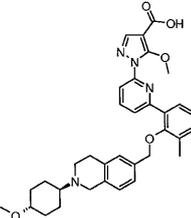
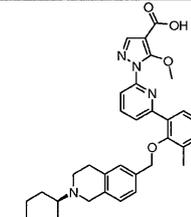
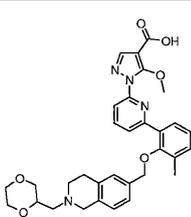
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

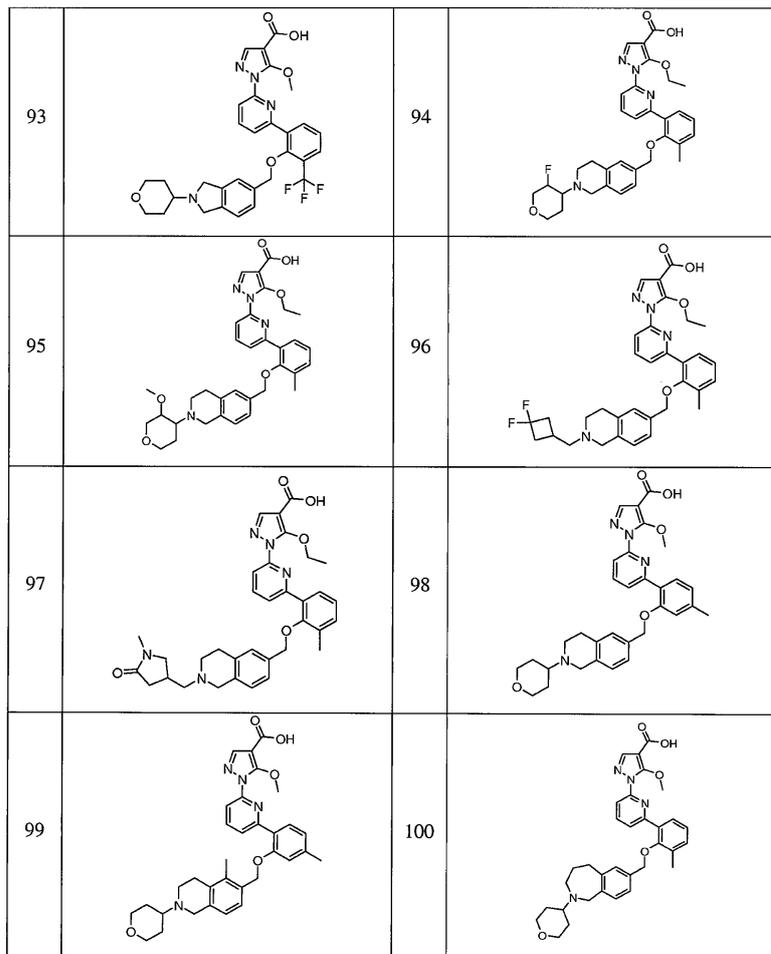
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

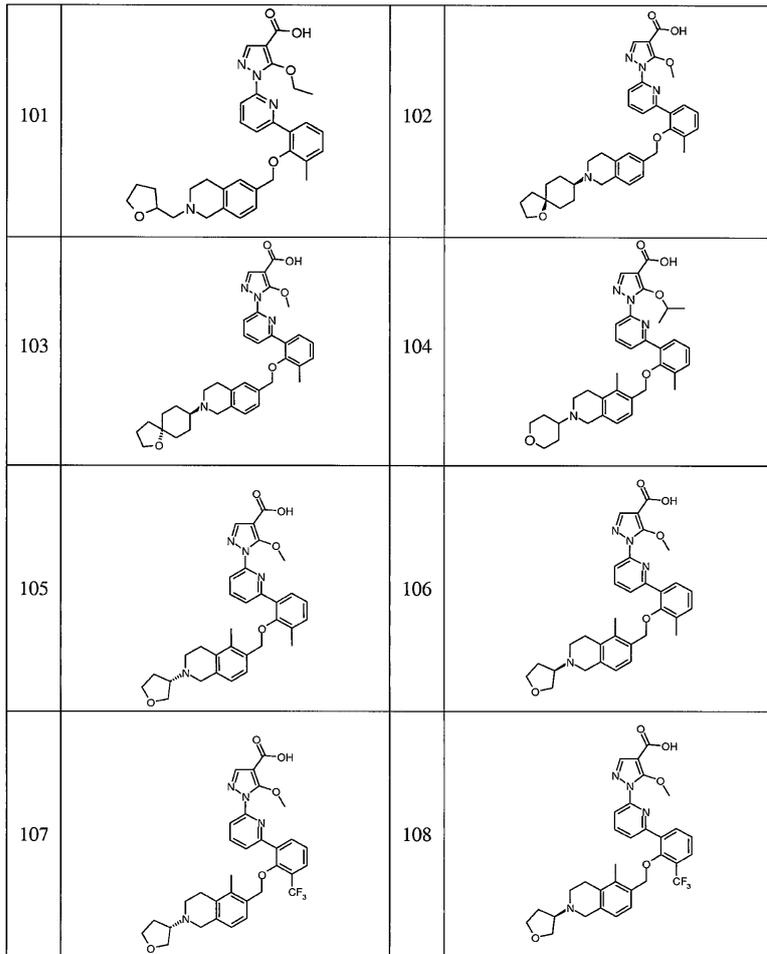
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

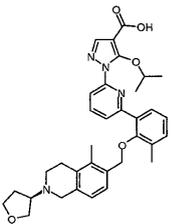
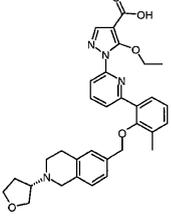
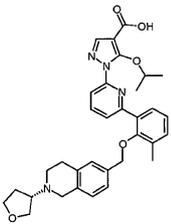
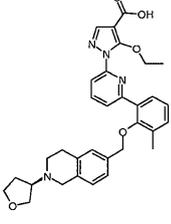
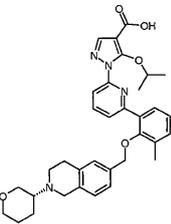
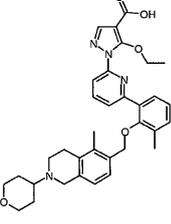
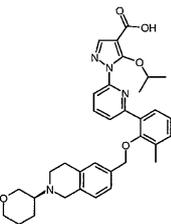
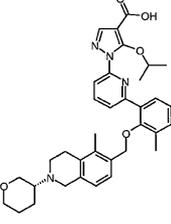
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

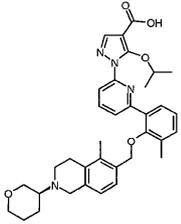
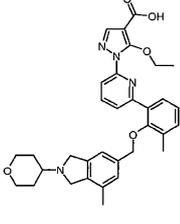
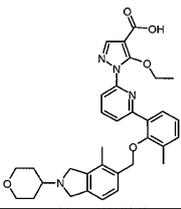
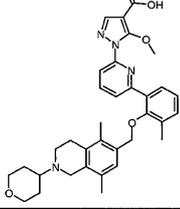
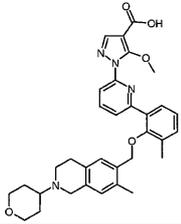
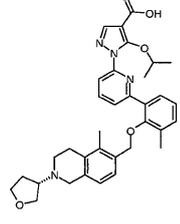
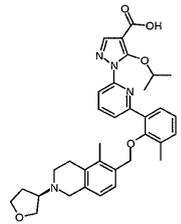
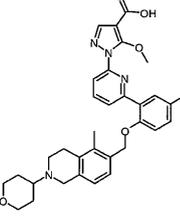
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

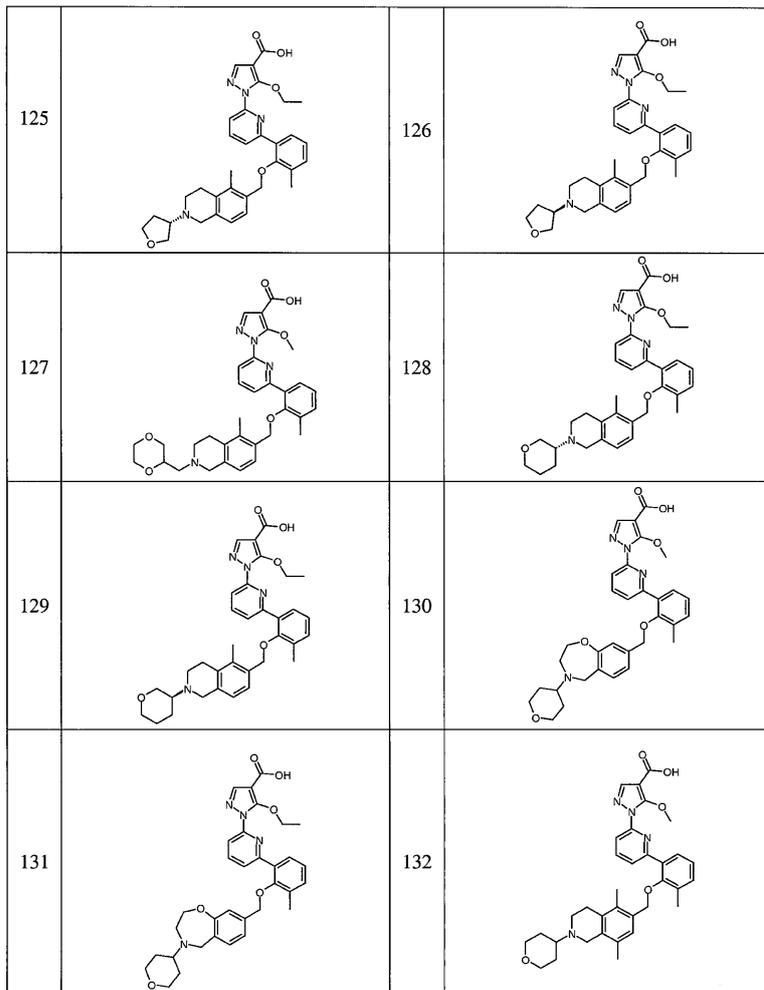
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

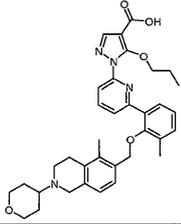
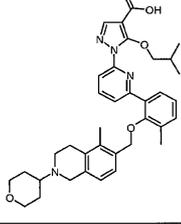
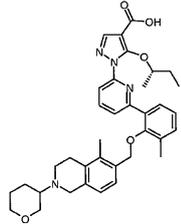
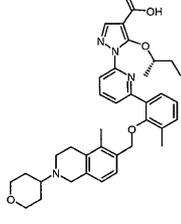
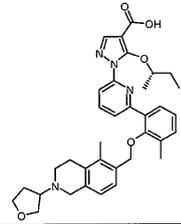
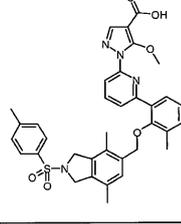
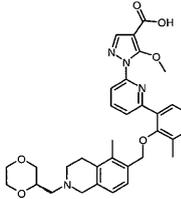
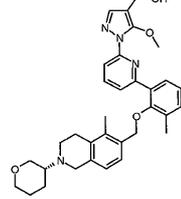


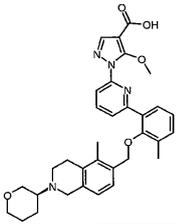
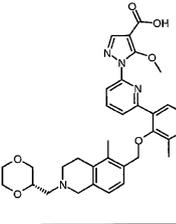
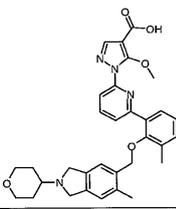
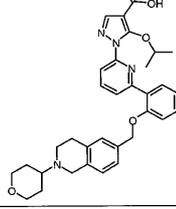
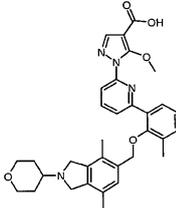
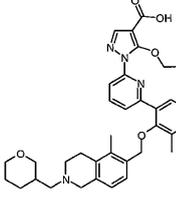
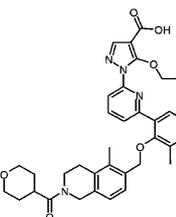
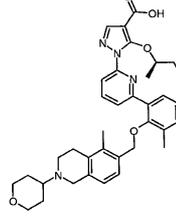


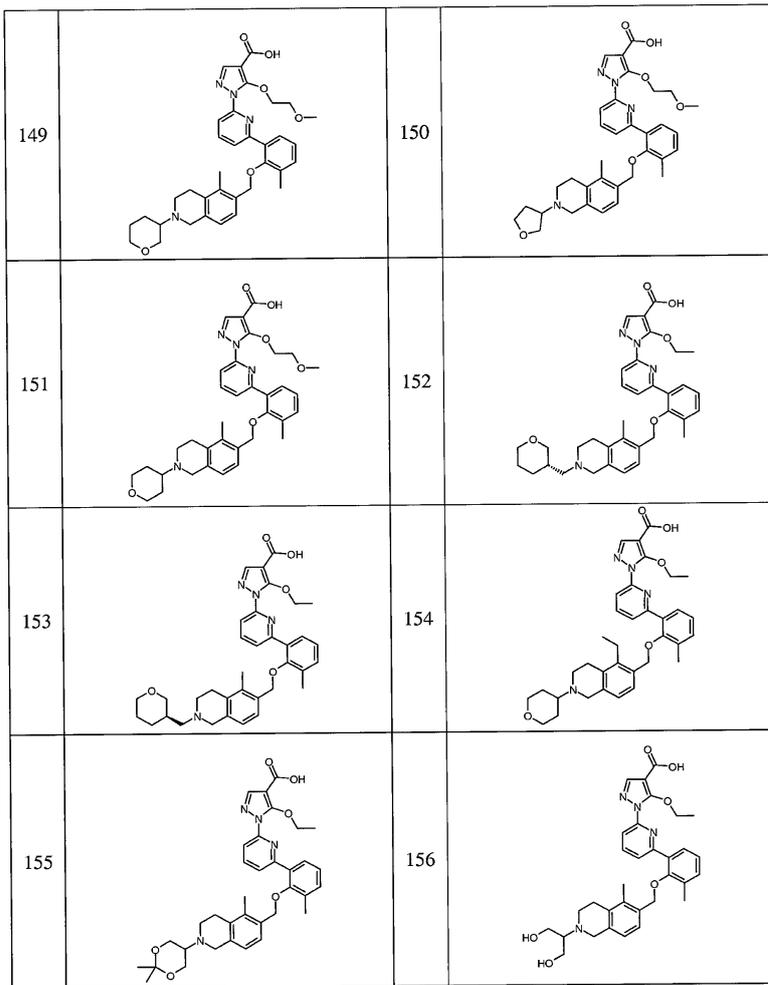
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

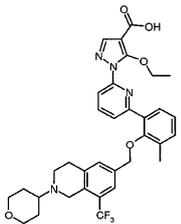
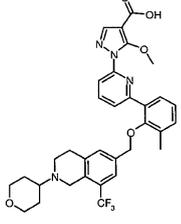
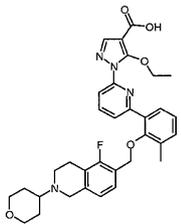
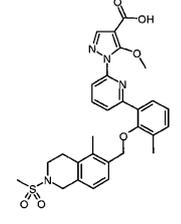
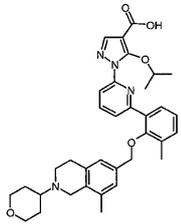
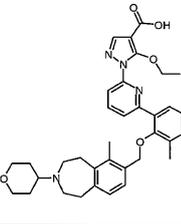
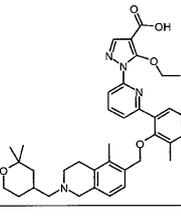
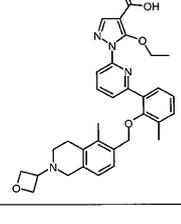
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	



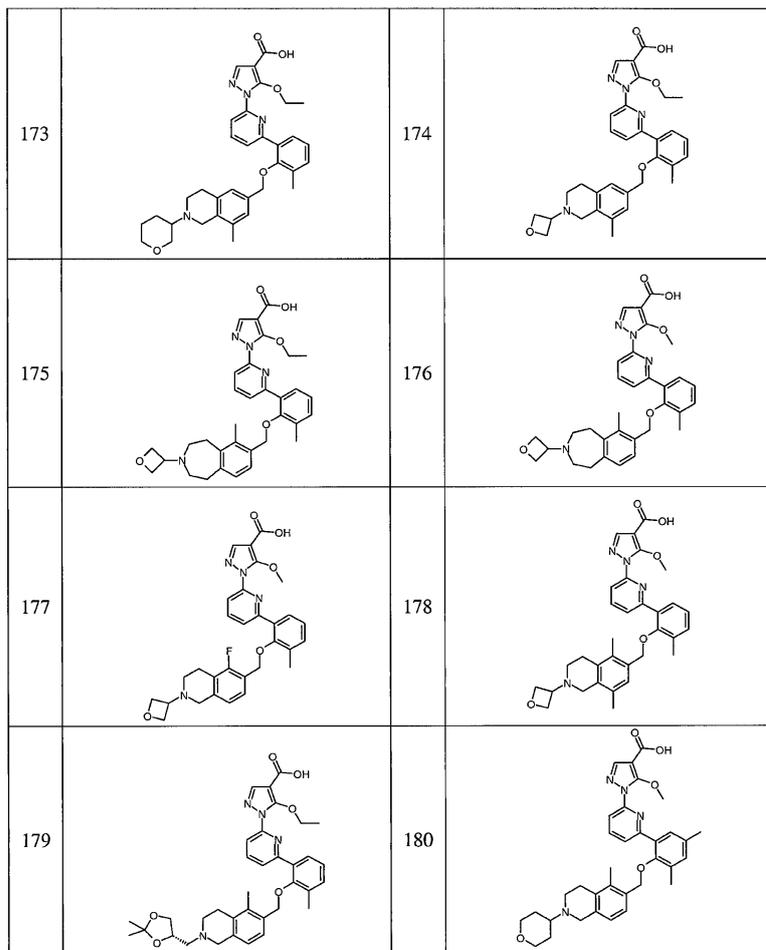
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

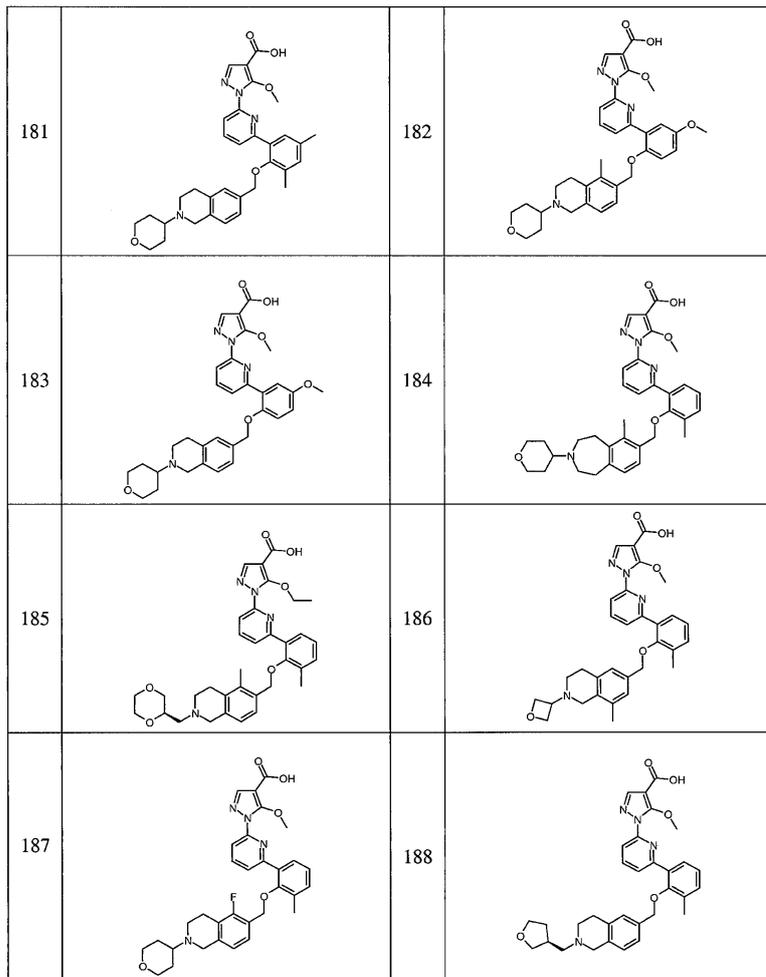
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

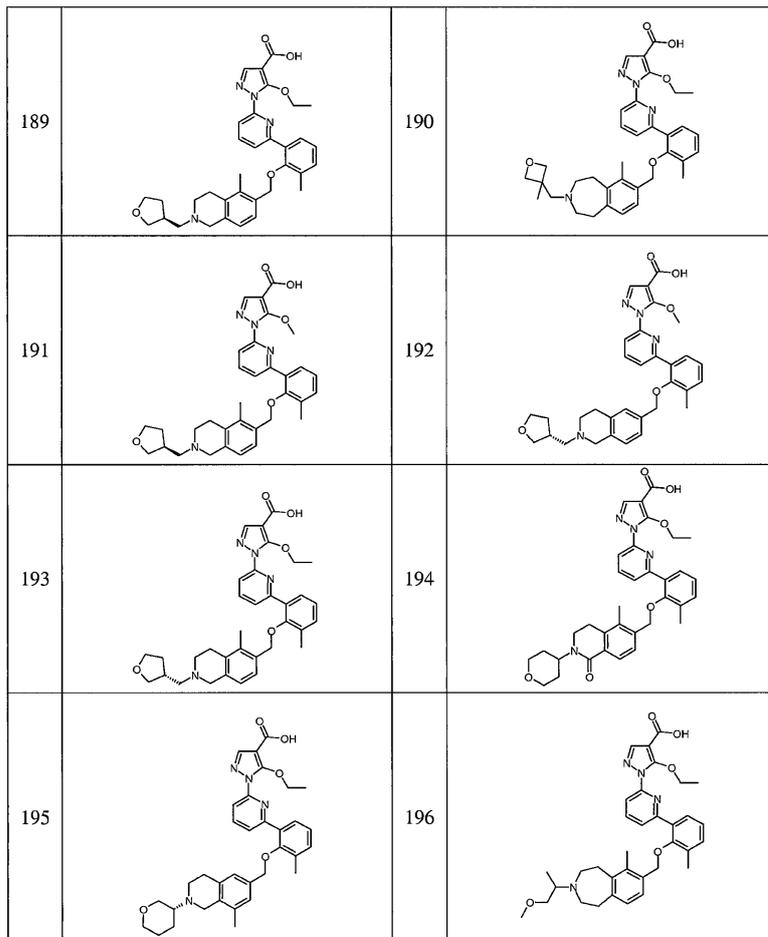


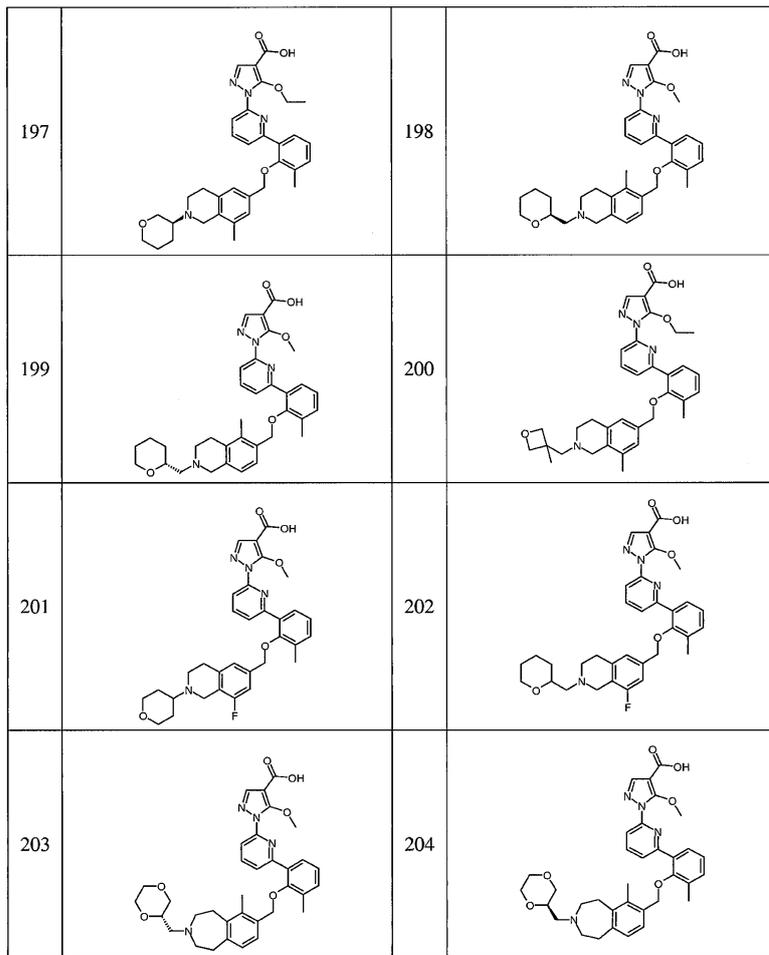
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	

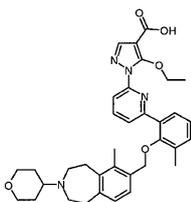
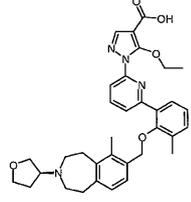
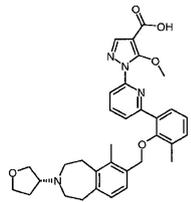
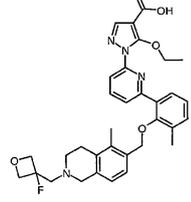
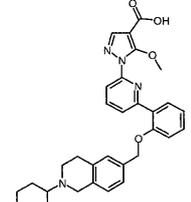
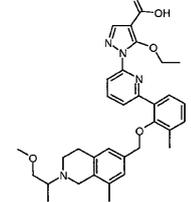
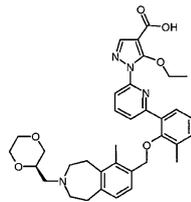
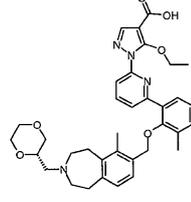
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

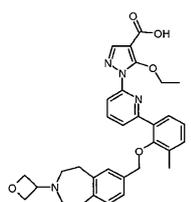
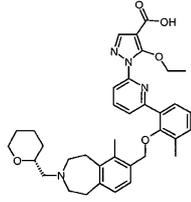
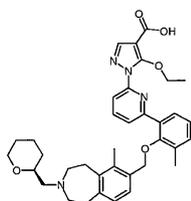
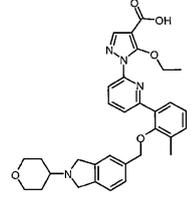
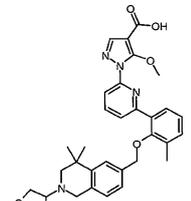
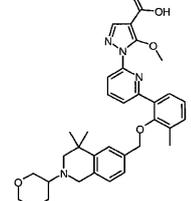
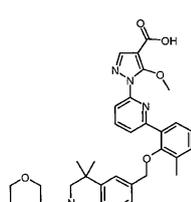
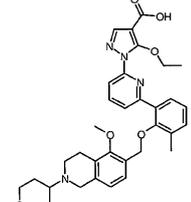


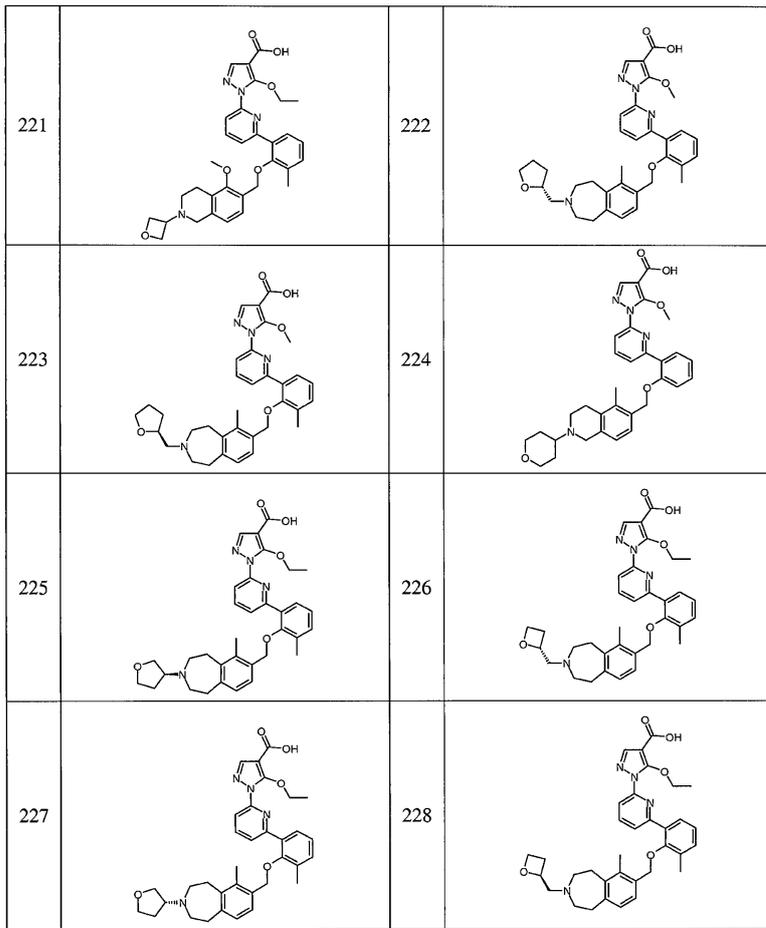


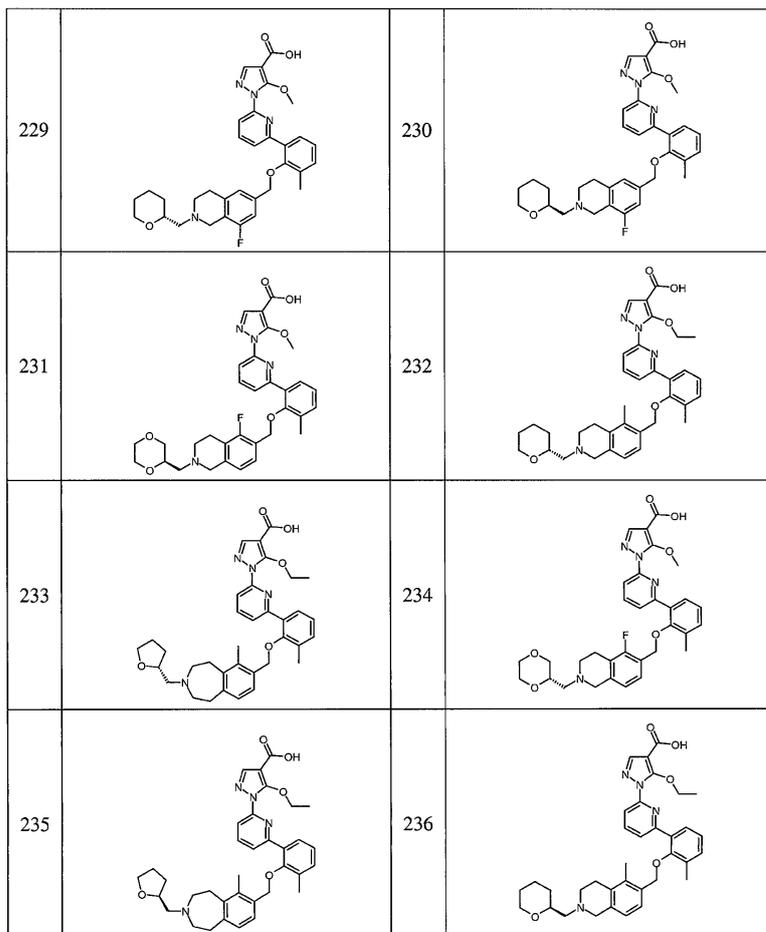


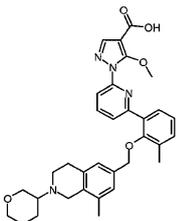
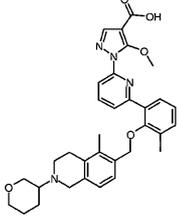
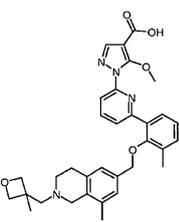
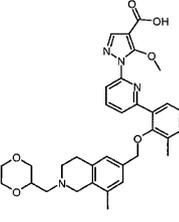
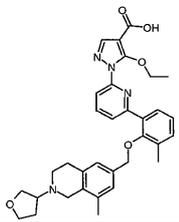
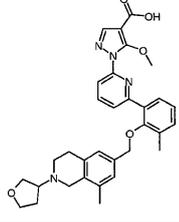
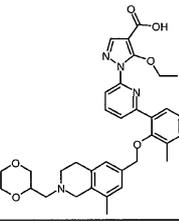
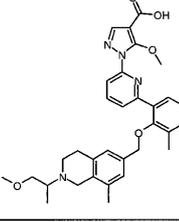


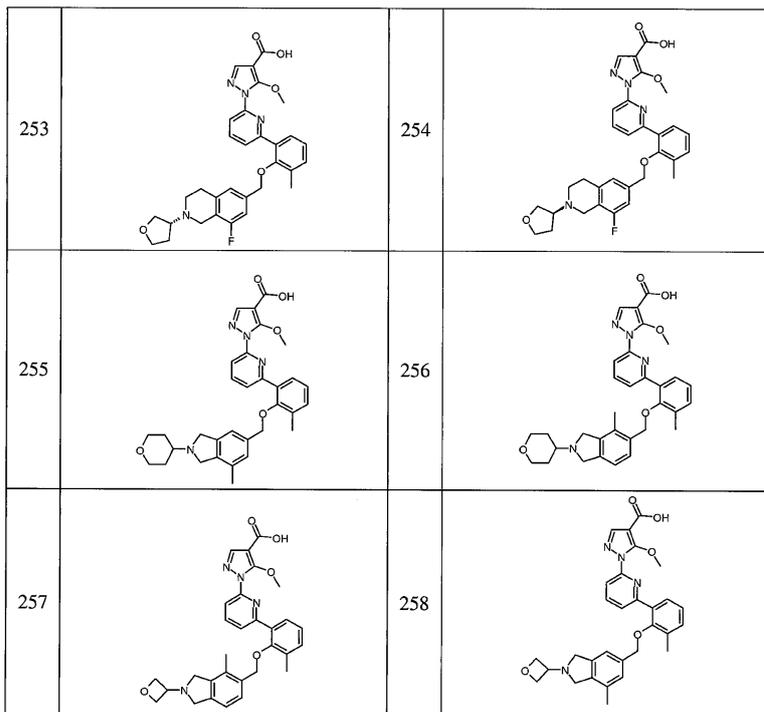
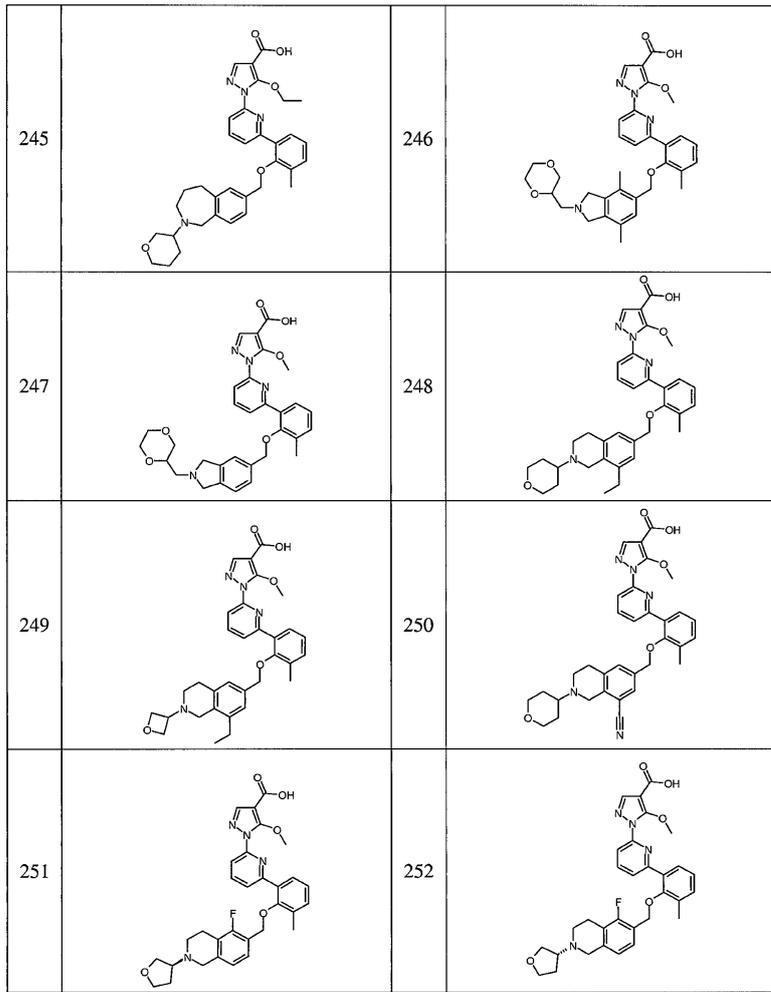
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	

213		214	
215		216	
217		218	
219		220	





237		238	
239		240	
241		242	
243		244	



청구항 11

제10항에 있어서, 화합물 번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 21, 27, 28, 30, 31, 35, 36, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 57, 59, 62, 68, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 92, 93, 및 94로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제10항에 있어서, 화합물 번호 95, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 145, 146, 152, 153, 154, 155, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 220, 222, 223, 224, 225, 227, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 14

sGC 활성화 또는 강화(potentiation)에 의해 경감될 수 있는 질환 또는 장애의 치료를 요하는 환자에게 제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 치료적 유효량으로 투여함을 포함하는, sGC 활성화 또는 강화에 의해 경감될 수 있는 질환 또는 장애의 치료 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 심혈관계 질환, 염증성 질환, 간 섬유증 장애, 신장 섬유증 장애, 폐 섬유증 장애 및 심장 섬유증 장애로부터 선택되는, 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 질환이 신장 질환, 과민성 방광, 전립선 비대증, 발기 부전, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 신경병증 통증으로부터 선택되는, 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 질환이 당뇨병성 신장질환인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은, 가용성 구아닐레이트 사이클라제의 활성화제(activator)로서 유용하며, 이에 따라, 감소되거나 낮아진 가용성 구아닐레이트 사이클라제 활성화에 의해 증개되거나 지속되는 각종 질환들(심혈관계 질환들, 신장 질환, 당뇨병들, 섬유증 장애들, 비노기 장애들, 신경 장애들 및 염증성 장애들을 포함함)을 치료하는데 유용한 헤테로사이클릭 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물들, 각종 질환들 및 장애들의 치료에서의 이들 화합물의 사용 방법, 이들 화합물의 제조 방법 및 당해 제조 방법에 유용한 중간체들에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

가용성 구아닐레이트 사이클라제(sGC)는 다수의 세포 유형들의 세포질에서 발견되는 산화질소(NO)에 대한 수용체이다. 사람에게 있어서, 기능성 sGC는, 헴 보결분자단(heme prosthetic group)을 갖는 베타 1 서브유닛과 조

합된 알파 1 또는 알파 2 서브유닛으로 구성되는 헤테로다이머(heterodimer)이다. 병리생리학적이지 않은(non-pathophysiological) 조건하에, sGC의 헴(heme)에 결합된 NO는 상기 효소를 활성화시켜, 구아노신-5'-트리포스페이트(GTP)가 사이클릭 구아노신 모노포스페이트(cGMP)로 전환하는 것을 촉매한다. cGMP는, cGMP 의존성 단백질 키나제(PKG) 이소형(isoform)들, 포스포디에스테라제, 및 cGMP 개폐형 이온 채널들의 조절에 의해 효과를 발휘하는 2차 전령이다. 이렇게 하여, sGC는, 동맥성 고혈압, 폐고혈압, 죽상동맥경화증, 심부전, 간경변증, 신장 섬유증, 및 발기 부전을 포함하는 질환들과 관련된 다수의 경로들을 조절한다는 것이 입증되었다(O. Evgenov et al., Nature Reviews, 2006, 5, 755-768 and Y. Wang-Rosenke et al., Curr. Med. Chem., 2008, 15, 1396-1406).

[0003]

정상 조건하에서, sGC 내의 철(iron)은, NO 및 일산화탄소(CO)에 결합될 수 있는 제1철 상태(ferrous state)로 존재한다. 그러나, 각종 질환들에서 발생할 수 있는 산화 스트레스의 조건하에서는, 상기 헴 철(heme iron)이, NO 또는 CO에 의해 활성화되는 것이 불가능한 제2 철 상태(ferric state)로 산화되는 것으로, 출간된 보고서들은 명시한다. NO의, 산화된 헴 철을 갖는 sGC를 통한 신호전달의 불가능성은, 질환 과정에 기여하는 것으로 가설화되어 있다. 최근, 헴 의존적 방식으로 sGC 활성을 강화(potentiation)하는(sGC 자극제) 그리고 헴 독립적 방식으로 sGC 활성을 강화하는(sGC 활성화제), 2가지 신규한 부류의 화합물들이 개시되었다. sGC 자극제의 활성은 NO에 의해 상승작용하여, cGMP 생성을 증가시키고, 한편 cGMP 활성화제는, cGMP 수준을 증강시키기 위한 NO를 갖는 유일한 첨가제이다(O. Evgenov et al., Nature Reviews, 2006, 5, 755-768). sGC의 자극제와 활성화제 둘다, 질환의 동물 모델에서의 이득이 입증되었다. sGC의 활성화제는, 상기 효소의 병적인 비기능적 형태를 우선적으로 표적화할 수 있다는 이점을 제공한다. sGC 활성화제는 BAY 58-2667(시나시구아트(cinaciguat))(J-P Stasch et al., Brit J. Pharmacol., 2002, 136, 773-783) 및 HMR-1766(아타시구아트(ataciguat))(U. Schindler et al., 2006, Mol. Pharmacol., 69, 1260-1268)을 포함한다.

[0004]

NO는, 정상 세포의 그리고 조직의 기능을 유지하는 데에 있어서 중요한 역할을 한다. 그러나, NO 경로에서의 적절한 신호전달은 다수의 단계들에서 방해될 수 있다. NO 신호전달은, 산화질소 신타아제(NOS) 효소들의 감소된 수준, NOS 활성화, NOS 생체이용률, sGC 수준, 및 sGC 활성화에 의해 손상될 수 있다. sGC 활성화제는, 이들 손상 모두에 의해 생성된 기능 방해(functional impediment)를 우회하는 잠재력을 갖는다. sGC 활성화가 NO 합성 또는 NO 가용성(availability)의 다운스트림을 발생시키기 때문에, 이들 결합은 sGC 활성화제의 활성화에 영향을 주지는 않을 것이다. 위에 기재한 바와 같이, 헴 철 산화에 의해 기능이 방해된 sGC의 활성화는, sGC 활성화제에 의해 보정될 것이다. 따라서, sGC 활성화제는, 상기 NO 경로에서의 결합있는 신호전달에 의해 발생된 다수의 질환들에서 이득을 제공하는 잠재력을 갖는다.

[0005]

sGC의 활성화는, 죽상동맥경화증 및 동맥경화증에 대한 치료적 이득을 제공하는 잠재력을 갖는다. 시나시구아트 치료는, 래트에서의 경동맥의 와이어 손상(wire injury)에 의한 내피 박피(endothelial denudation) 후에, 신생내막 과형성(neointimal hyperplasia)을 예방하는 것으로 입증되었다(K. Hirschberg et al., Cardiovasc. Res., 2010, 87, Suppl. 1, S100, Abstract 343). 아타시구아트는 고지방식이 공급된 ApoE-/- 마우스에서의 죽상경화반 형성을 억제하였다(M. van Eickels, BMC Pharmacology, 2007, 7, Suppl. 1, S4). 내피성 산화질소 신타아제(endothelial nitric oxide synthase)(eNOS) 결합이 있는 마우스에서의 NO 생성의 감소는, 양분 과잉(nutrient excess)에 응하여 혈관 염증반응 및 인슐린 저항성을 증가시켰다. 동일한 연구에서, 포스포디에스테라제 5(PDE5) 억제제 실테나필은 고지방식이 공급된 마우스에서의 혈관 염증반응 및 인슐린 저항성을 감소시켰다(N. Rizzo et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2010, 30, 758-765). 마지막으로, 래트 경동맥의 체내 풍선 확장술 후에, sGC 자극제(YC-1)는 네오티마(neotima) 형성을 억제하였다(C. Wu, J. Pharmacol. Sci., 2004, 94, 252-260).

[0006]

당뇨병의 합병증은 sGC 활성화에 의해 감소될 수 있다. 글루카곤 방출의 글루코스 유발된 억제는, PKG가 없는 이자섬(pancreatic islet)에서 소실되어, 글루코스 조절에 있어서의 sGC 매개된 cGMP 생성의 역할을 시사한다(V. Leiss et al., BMC Pharmacology, 2009, 9, Suppl. 1, P40).

[0007]

PDE5 억제제로의 치료에 의한 cGMP 상승이 발기 부전(ED)의 치료에 효능이 있다는 것은 임상적으로 널리 확립되어 있다. 그러나, ED 환자들의 30%는 PDE5 억제제 치료에 저항성이다(S. Gur et al., Curr. Pharm. Des., 2010, 16, 1619-1633). sGC 자극제 BAY-41-2272는 sGC 의존적 방식에서 음경 해면체 근육을 이완시킬 수 있으며, 이에 따라, 증가된 sGC 활성이 ED 환자들에게 이득을 제공할 수 있음을 시사한다(C. Teixeira et al., J. Pharmacol. & Exp. Ther., 2007, 322, 1093-1102). 또한, 개별적으로 사용되거나 PDE5 억제제와 병용된 sGC 자극제 및 sGC 활성화제는 동물 모델들에서 ED를 치료할 수 있다(WO 10/081647).

- [0008] sGC 활성화가 폐, 간 및 신장의 조직 섬유증을 포함하는 조직 섬유증의 예방에 유용할 수 있다는 증거가 존재한다. 상피간엽이행(epithelial to mesenchymal transition)(EMT) 및 섬유아세포 대 근섬유아세포 전환(fibroblast to myofibroblast conversion)의 과정은 조직 섬유증에 기여하는 것으로 사료된다. 신카시구아트(cincaciguat) 또는 BAY 41-2272가 실테나필과 병용되는 경우, 폐 섬유아세포 대 근섬유아세포 전환이 억제된다(T. Dunkern et al., Eur. J. Pharm., 2007, 572, 12-22). NO는 폐포 상피 세포들의 EMT를 억제할 수 있어(S. Vyas-Read et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2007, 293, 1212-1221), sGC 활성화가 당해 과정에 관여되는 것이 제안된다. NO는 또한, 사구체 TGF 베타 신호전달을 억제하는 것으로 보이며(E. Dreieicher et al., J. Am. Soc. Nephrol., 2009, 20, 1963-1974), 이는 sGC 활성화가 사구체 경화증을 억제할 수 있음을 나타낸다. 돼지 혈청 모델 및 간 섬유증의 사염화탄소 모델에서, sGC 활성화제(BAY 60-2260)는 섬유증에서 효과적이었다(A. Knorr et al., Arzneimittel-Forschung, 2008, 58, 71-80).
- [0009] 임상 연구는, 급성 비대상성 심부전의 치료에 sGC 활성화제 시나시구아트를 사용하는 것이 효능이 있음을 입증하였다(H. Lapp et al., Circulation, 2009, 119, 2781-2788). 이는 개(canine) 타키페이스링(tachypacing)-유발된 심부전 모델로부터의 결과와 일치하며, 여기서, 시나시구아트의 급성 정맥내 주입은 심장 언로딩(cardiac unloading)을 생성시킬 수 있었다(G. Boerrigter et al., Hypertension, 2007, 49, 1128-1133). 래트 심근 경색증 유발된 만성 심부전 모델에서, HMR 1766은 심장 기능 및 감소된 심장 섬유증을 개선시켰으며, 이는 라미프릴에 의해 추가로 강화되었다(F. Daniela, Circulation, 2009, 120, Suppl. 2, S852-S853).
- [0010] sGC의 활성화제는 고혈압의 치료에 사용될 수 있다. 이는, 임상 연구에서, 시나시구아트의 용량은 달성된 혈압 저하의 규모를 기초로 하여 적정(titrate)되는 것에서 명확하게 입증되었다. 시나시구아트를 사용하는 전임상 연구는, sGC 활성화가 혈압을 저하시키는 능력을 사전에 보여주었다(J.-P. Stasch et al., 2006, J. Clin. Invest., 116, 2552-2561). sGC 활성화제 HMR 1766를 사용한 유사한 발견들이 또한 보고되었다(U. Schindler et al., 2006, Mol. Pharmacol., 69, 1260-1268).
- [0011] sGC의 활성화는 내피 상에서의 효과에 의해 염증을 감소시키는 잠재력을 갖는다. BAY 41-2272 및 NO 공여체는 eNOS 결함이 있는 마우스에서의 백혈구 롤링(rolling) 및 부착을 억제하였다. 이는, 부착 분자 P-셀렉틴의 발현의 하향 조절에 의해 매개됨을 입증하였다(A. Ahluwalia et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 1386-1391). NOS 및 sGC의 억제제는 장간막 미소순환 혈관들 상에서의 내독소(LPS) 유발된 ICAM 발현을 증가시키는 것으로 나타났다. 이는, cGMP 의존적 방식에서의 NO 공여체에 의해 감소되었다. NOS 또는 sGC 억제제에 의한 마우스의 치료는, LPS 또는 카라기난에 의해 유발된 호중구 이동, 롤링 및 부착을 증가시켰다(D. Dal Secco, Nitric Oxide, 2006, 15, 77-86). sGC의 활성화는 체내 및 단리된 심장 모델 둘 다에서 BAY 58-2667을 사용하여 허혈-재관류 손상으로부터의 보호를 생성시키는 것으로 나타났다(T. Krieg et al., Eur. Heart J., 2009, 30, 1607-6013). 저지(cardioplegic arrest) 및 체외 순환의 개 모델에서 동일한 화합물을 사용하여 유사한 결과들을 얻었다(T. Radovits et al., Eur J. Cardiothorac. Surg., 2010).
- [0012] 몇 가지 연구들은, 항통각 효과를 갖기 위한 sGC 활성화의 잠재력을 나타내었다. 마우스(비틀림 검정(writhing assay))의 그리고 래트(발 통각과민)의 통각수용의 스트렙토포조토신-유발된 당뇨병 모델들에서, 실테나필 투여에 의한 cGMP 수준의 상승은 동통 반응을 차단하였으며, 이는 결국 NOS 또는 sGC 억제제에 의해 폐지된다(C. Patil et al., Pharm., 2004, 72, 190-195). sGC 억제제 1H-1,2,4-옥사디아졸로4,2-a.퀴놀산린-1-온(ODQ)은, 포르말린 유발된 통증 모델에서 멜록시카ם 및 디페닐 디셀레니드를 포함하는 각종 제제들의 항통각 효과를 차단시키고(P. Aguirre-Banuelos et al., Eur. J. Pharmacol., 2000, 395, 9-13 and L. Savegnago et al., J. Pharmacy Pharmacol., 2008, 60, 1679-1686) 발 압력 모델에서 자일라진을 포함하는 각종 제제들의 항통각 효과를 차단시키는(T. Romero et al., Eur. J. Pharmacol., 2009, 613, 64-67) 것으로 입증되었다. 또한, 아타시구아트는, 염증성 유발된 열적 통각과민의 카라기난 모델 및 마우스의 신경병증 통증의 여분의 신경 손상(spared nerve injury) 모델에서, 항통각성이었다(WO 09/043495).
- [0013] 뇌에서 발현된 cGMP에 대해 특이적인 PDE9, 포스포디에스테라제의 억제는 장기적인 강화를 개선시키는 것으로 나타났다(F. van der Staay et al., Neuropharmacol. 2008, 55, 908-918). 중추신경계에서, sGC는 cGMP의 형성을 촉매하는 1차 효소이다(K. Domek-Lopacinska et al., Mol. Neurobiol., 2010, 41, 129-137). 따라서, sGC 활성화는 알츠하이머병 및 파킨슨병의 치료에 유리할 수 있다. 페이즈 II(phase II) 임상 연구에서, sGC 자극제 리오시구아트(riociguat)는 만성 혈전색전 폐고혈압 및 폐 동맥성 고혈압의 치료에 효능이 있었다(H. Ghofrani et al., Eur. Respir. J., 2010, 36, 792-799). 이들 조사결과는, BAY 41-2272 및 시나시구아트가 마우스 모델의 폐고혈압을 감소시키고(R. Dumitrascu et al., Circulation, 2006, 113, 286-295) 및 램 모델의 폐고혈압을 감소시키는(O. Evgenov et al., 2007, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 176, 1138-1145) 전임상

연구들을 확대시킨다. 유사한 결과들이, 폐고혈압의 마우스 모델에서 HMR 1766을 사용하여 수득되었다(N. Weissmann et al., 2009, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 297, L658-665).

[0014] sGC의 활성화는 만성 신부전 치료의 잠재력을 갖는다. BAY 58-2667 및 HMR 1766 둘 다는, 신장 질환의 래트 부분합계 신장적출술에서 신장 기능 및 구조를 개선시켰다(P. Kalk et al., 2006, Brit. J. Pharmacol., 148, 853-859 and K. Benz et al., 2007, Kidney Blood Press. Res., 30, 224-233). 개선된 신장 기능 및 생존은 NOS 억제제로 치료된 고혈압 레닌 형질전환 래트(TG(mRen2)27 래트)들의 BAY 58-2667 치료에 의해 제공되었다(J.-P. Stasch et al., 2006, J. Clin. Invest., 116, 2552-2561). BAY 41-2272 치료는, 단일신장적출술(uninephrectomy) 및 항-thy1 항체 치료에 의해 유발된 래트의 신장 질환의 만성 모델에서 신장 기능 및 구조를 보존하였다(Y. Wang et al., 2005, Kidney Intl., 68, 47-61). 과도한 혈액 응고에 의한 질환들은 sGC 활성화제로 치료될 수 있다. BAY 58-2667을 사용한 sGC의 활성화는 각종 탈체 자극에 의해 유발된 혈소판 응집을 억제할 수 있었다. 또한, 당해 화합물은 마우스의 체내 혈전 형성을 억제하여 출혈 시간을 연장시켰다(J.-P. Stasch et al., 2002, Brit. J. Pharmacol., 136, 773-783). HMR 1766을 사용한 또다른 연구에서, 체내 혈소판 활성화는 스트렙토포조토신 치료된 래트에서 억제되었다(A. Schafer et al., 2006, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 26, 2813-2818).

[0015] 또한, sGC 활성화는 비뇨기 장애들의 치료에 유리할 수 있다(WO/08138483). 이는, PDE5 억제제 바데나필을 사용한 임상 연구에 의해 지지된다(C. Stief et al., 2008, Eur. Urol., 53, 1236-1244). 상기 가용성 구아닐레이트 사이클라제 자극제 BAY 41-8543는 환자 샘플들을 사용하여 전립선, 요도, 및 방광 평활근 세포 증식을 억제할 수 있으며(B. Fibbi et al., 2010, J. Sex. Med., 7, 59-69), 이에 따라, sGC 활성화제에 의한 비뇨기 장애들의 치료의 유용성을 지지하는 추가의 증거를 제공할 수 있다.

[0016] 상기 연구들은, 고혈압, 죽상동맥경화증, 말초동맥 질환, 재협착증, 뇌졸중, 심부전, 관상동맥 혈관연축, 뇌 혈관연축, 허혈/재관류 손상, 혈전색전 폐고혈압, 폐 동맥성 고혈압, 안정하거나 불안정한 협심증, 혈전색전 장애들을 포함하는 심혈관계 질환들을 치료하기 위한 sGC 활성화제의 사용에 대한 증거를 제공한다. 또한, sGC 활성화제는 신장 질환, 당뇨병들, 섬유증 장애들(간, 신장 및 폐의 섬유증 장애를 포함함), 비뇨기 장애들(과민성 방광, 전립선 비대증, 및 발기 부전을 포함함), 및 신경 장애들(알츠하이머병, 파킨슨병, 및 신경병증 통증을 포함함)의 치료에 대한 잠재력을 갖는다. 또한, sGC 활성화제에 의한 치료는, 건선, 다발성 경화증, 관절염, 천식, 및 만성 폐쇄성 폐 질환과 같은 염증성 장애들에 있어서 이득을 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0017] 본 발명은, sGC를 활성화 또는 강화하며 이에 따라 sGC 활성화 또는 강화에 의해 경감될 수 있는 각종 질환들 및 장애들(심혈관 질환, 염증성 질환 및 신장 질환을 포함함)의 치료에 유용한 신규한 화합물들을 제공한다. 또한, 본 발명은, 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물들, 각종 질환들 및 장애들의 치료에서의 이들 화합물의 사용 방법, 이들 화합물의 제조 방법 및 당해 제조 방법에 유용한 중간체들에 관한 것이다.

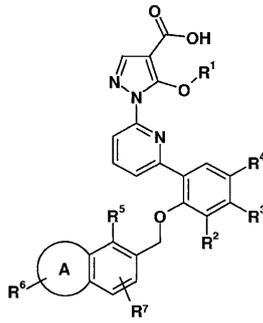
[0018] 추가의 측면에서, 본 발명은, 허용되는 약동학적 성질들과 일치하는 용해도 성질들을 갖는 가용성 구아닐레이트 사이클라제의 활성화제를 제공한다. 당해 기술분야에 알려진 바와 같이, 불량하게 가용성인 화합물들은 불량한 사람 노출을 겪을 수 있다. 본 발명의 화합물들은 적합한 약물과 일치하는 노출 성질들을 갖는 것이 기대될 수 있다.

[0019] 추가의 측면에서, 본 발명은 허용되는 약동학적 성질들과 일치하는 대사 안정성 성질들을 갖는 화합물들을 제공한다. 당해 기술분야에 알려진 바와 같이, 불량한 대사 안정성을 갖는 화합물들은 목적하는 치료 수준을 용이하게 달성하지 못할 수 있다. 본 발명의 화합물들은 적합한 약물과 일치하는 대사 안정성 성질들을 갖는 것이 기대될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염이 제공된다.

[0021] 화학식 I



[0022]

[0023] 위의 화학식 I에서,

[0024] A는, 하나의 질소를 함유하고 임의로 하나의 산소를 함유하는 5 내지 7원 포화 헤테로사이클릴 그룹이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴 그룹의 하나의 탄소는 C₁₋₃알킬 및 옥소로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0025] R¹은 메톡시 그룹으로 임의로 치환된 C₁₋₄알킬이고;

[0026] R²는 H, F, Cl, C₁₋₃알킬, -CN, -OMe 및 -CF₃으로부터 선택되고;

[0027] R³은 H 및 -CH₃으로부터 선택되고;

[0028] R⁴는 H, F, -CH₃ 및 -OMe로부터 선택되고;

[0029] R⁵는 H, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, 및 -OMe로부터 선택되고;

[0030] R⁶은, A 상의 질소에 결합되고, H, C₁₋₆알킬, -(CH₂)_nC₃₋₆사이클로알킬, -C(O)C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n 헤테로사이클릴, -(CH₂)_n 아릴, -(CH₂)_n 헤테로아릴, -SO₂아릴, SO₂C₁₋₆알킬로부터 선택되고, 여기서, 상기 C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n 헤테로사이클릴, -(CH₂)_n 사이클로알킬, -(CH₂)_n 아릴 및 -(CH₂)_n 헤테로아릴은 C₁₋₃알킬, 할로젠, C₁₋₃알콕시, -CF₃, -OH, 옥소, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OH, 및 -SO₂CH₃으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0031] R⁷은 H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, 및 -CN으로부터 선택되고;

[0032] n은 0, 1 또는 2이다.

[0033] 또 다른 양태에서,

[0034] A는 하나의 질소를 함유하는 5 내지 7원 포화 헤테로사이클릴 그룹이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴 그룹의 하나의 탄소는 1 또는 2개의 C₁₋₃알킬 그룹으로 임의로 치환되고;

[0035] R¹은 C₁₋₃알킬이고;

[0036] R²는 H, F, Cl, C₁₋₃알킬, -CN, -OMe 및 -CF₃으로부터 선택되고;

[0037] R³은 H 및 -CH₃으로부터 선택되고;

[0038] R⁴는 H 및 F로부터 선택되고;

[0039] R⁵는 H, Cl 및 -CH₃으로부터 선택되고;

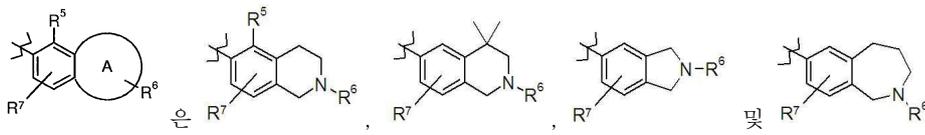
[0040] R⁶은, A 상의 질소에 결합되고, H, C₁₋₆알킬, -(CH₂)_nC₃₋₆사이클로알킬, -C(O)C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n 헤테로사이클릴, -(CH₂)_n 아릴 및 -(CH₂)_n 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n 헤테로사이클릴, -(CH₂)_n 사이클로알킬, -(CH₂)_n 아릴 및 -(CH₂)_n 헤테로아릴은 C₁₋₃알킬, 할로겐, C₁₋₃알콕시, -CF₃, -OH 및 -SO₂CH₃으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0041] R⁷은 H이고;

[0042] n은 0, 1 또는 2인, 위에 기재된 화합물 또는 이의 염이 제공된다.

[0043] 또 다른 양태에서,

[0044] R¹은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이고;

[0045]  상기 그룹은 R⁵, R⁶, R⁷은 R⁷, R⁷, R⁷, R⁷ 및 R⁷로부터 선택되는, 위에 기재된 화합물 또는 이의 염이 제공된다.

[0046] 또 다른 양태에서,

[0047] R²는 -CH₃, F, Cl, 및 -CF₃으로부터 선택되고;

[0048] R⁶은 H, C₁₋₆알킬, -(CH₂)_nC₃₋₆사이클로알킬, -C(O)C₁₋₆알킬 및 -(CH₂)_n 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n 사이클로알킬 및 -(CH₂)_n 헤테로사이클릴은 C₁₋₃알킬, 할로겐, C₁₋₃알콕시, -CF₃, -OH 및 -SO₂CH₃으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되는, 상기 양태들 중 어느 것에서 기재된 화합물 또는 이의 염이 제공된다.

[0049] 또 다른 양태에서,

[0050] R⁶에서 지칭된 상기 헤테로사이클릴은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-옥사바이사이클로[3.2.0]헵타닐, [1,4]디옥사닐, 8-옥사바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 1-옥사스피로[4.5]데카닐 및 피롤리딘-2-온으로부터 선택되고;

[0051] R⁶에서 지칭된 상기 헤테로아릴은 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 티아졸릴 및 4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸릴로부터 선택되고;

[0052] R⁶에서 지칭된 상기 아릴은 페닐인, 상기 양태들 중 어느 것에서 기재된 화합물 또는 이의 염이 제공된다.

[0053] 또 다른 양태에서,

[0054] R⁶은 -(CH₂)_n 헤테로사이클릴이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 2-옥사바이사이클로[3.2.0]헵타닐, [1,4]디옥사닐, 8-옥사바이사이클로[3.2.1]옥타닐 및 1-옥사스피로[4.5]데카닐로부터 선택되는 상기 양태들 중 어느 것에서 기재된 화합물 또는 이의 염이 제공된다.

[0055] 또 다른 양태에서,

[0056] R²는 -CH₃이고;

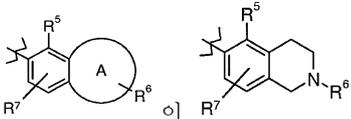
[0057] R³은 H이고;

[0058] R⁴는 H 또는 -CH₃이고;

[0059] R⁵는 H, 또는 -CH₃이고;

[0060] R⁷은, R⁵에 대해 파라 위치인 위치에 있으며 H, -CH₃ 또는 -CH₂CH₃인, 상기 양태들 중 어느 것에서 기재된 화합물 또는 이의 염이 제공된다.

[0061] 또 다른 양태에서,

[0062]  상기 그룹 이 인, 상기 양태들 중 어느 것에서 기재된 화합물 또는 이의 염이 제공된다.

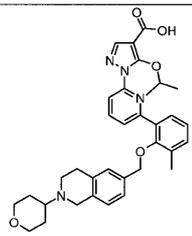
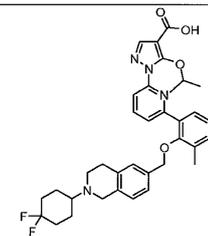
[0063] 또 다른 양태에서,

[0064] R³은 H이고;

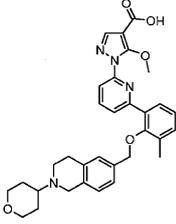
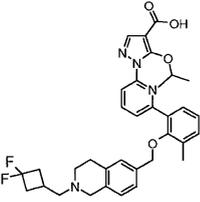
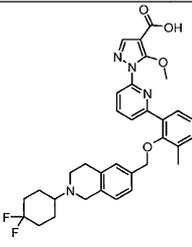
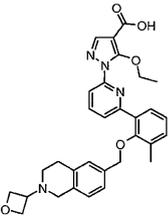
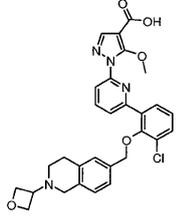
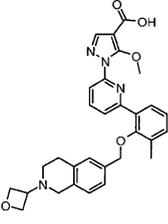
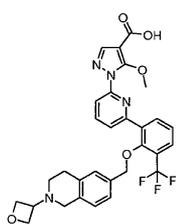
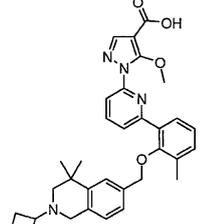
[0065] R⁴은 H인, 상기 양태들 중 어느 것에서 기재된 화합물 또는 이의 염이 제공된다.

[0066] 표 1은, 일반적인 합성 계획들, 실시예들, 및 당해 기술분야에 알려진 방법들에 의해 제조될 수 있는 본 발명의 대표적인 화합물들을 보여준다.

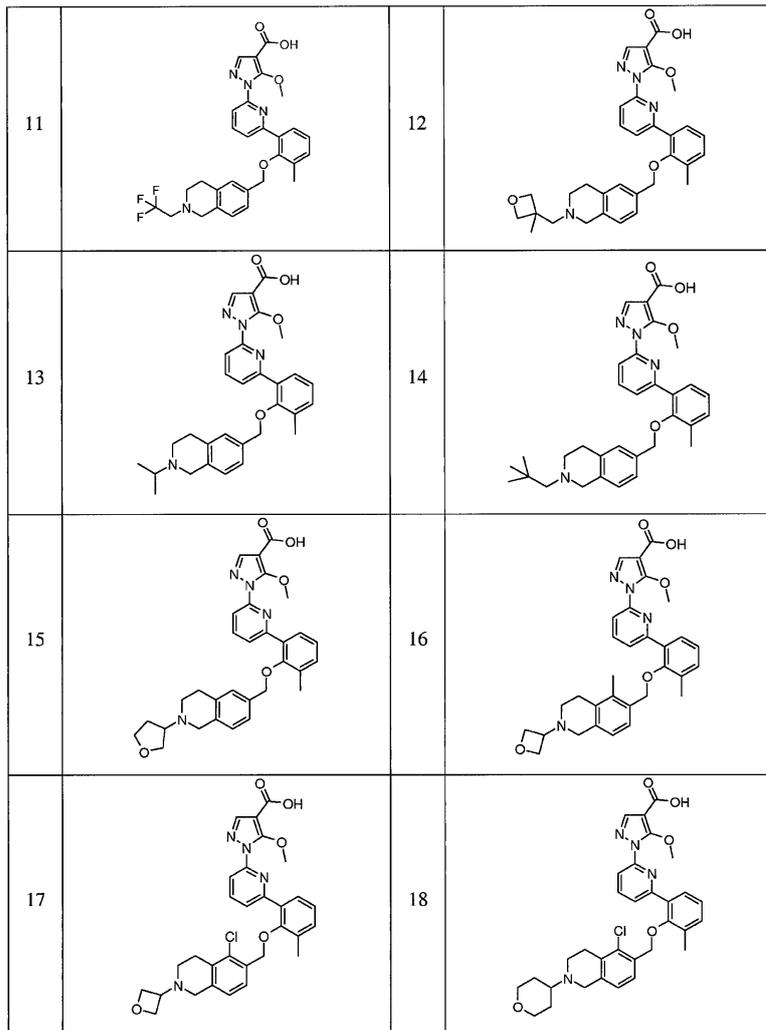
표 1

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
1		2	

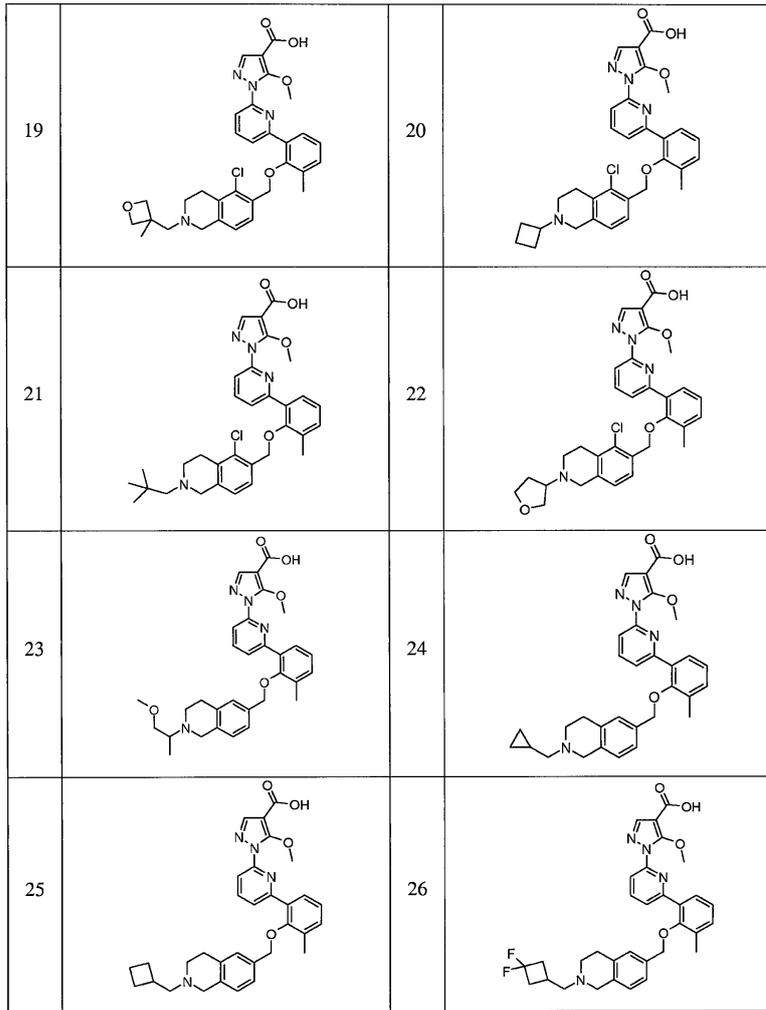
[0067]

3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

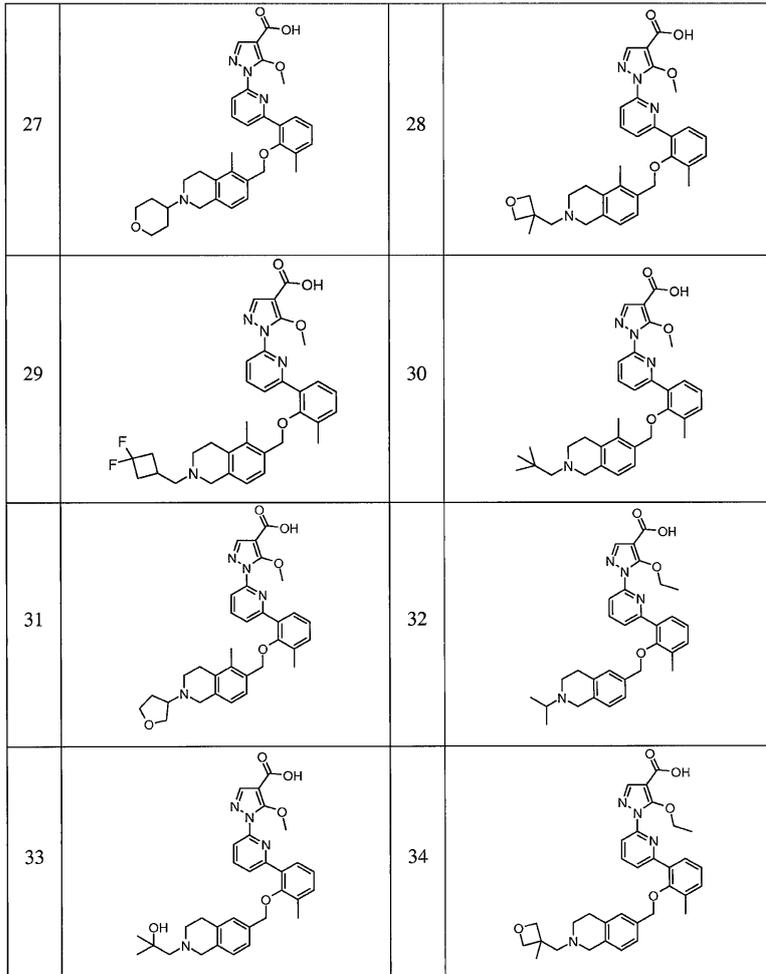
[0068]



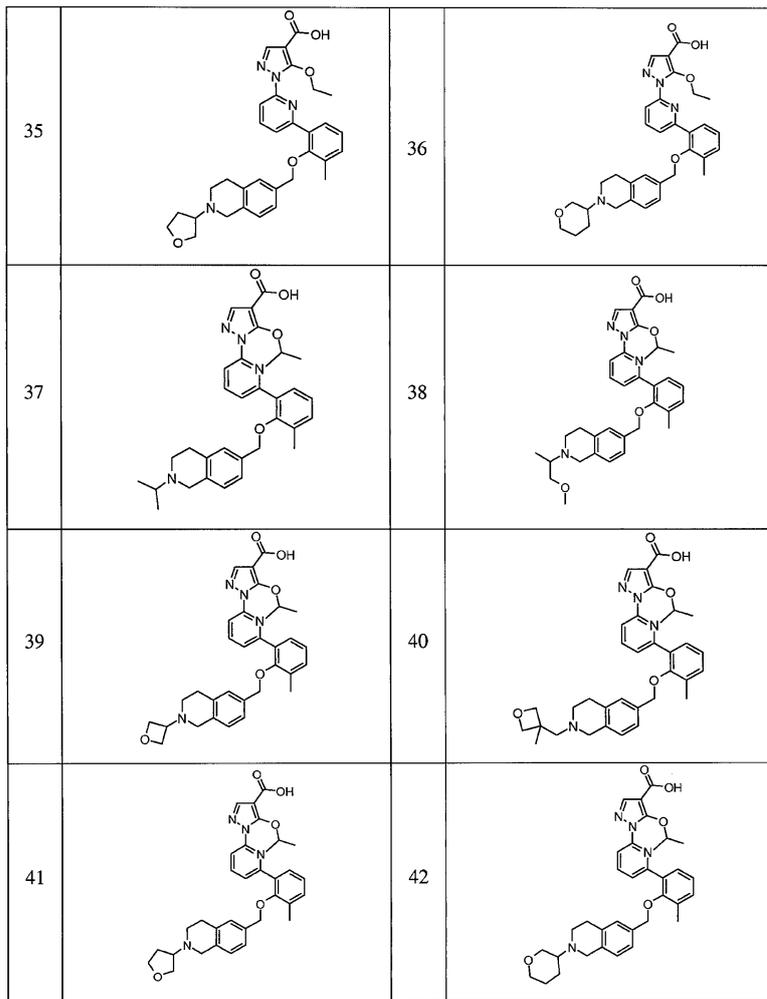
[0069]



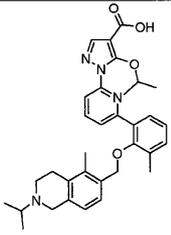
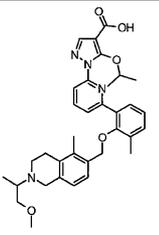
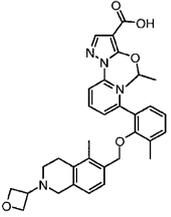
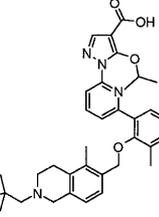
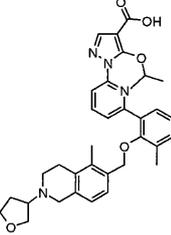
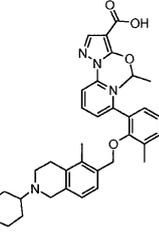
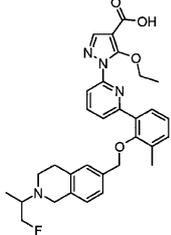
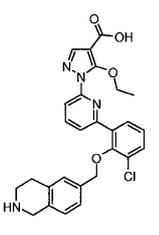
[0070]



[0071]



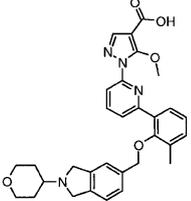
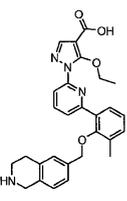
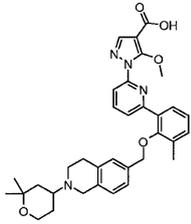
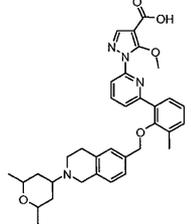
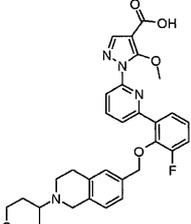
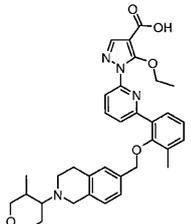
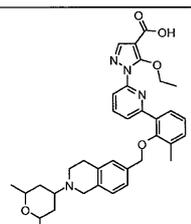
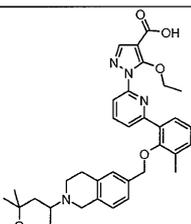
[0072]

43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

[0073]

51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

[0074]

59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

[0075]

67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

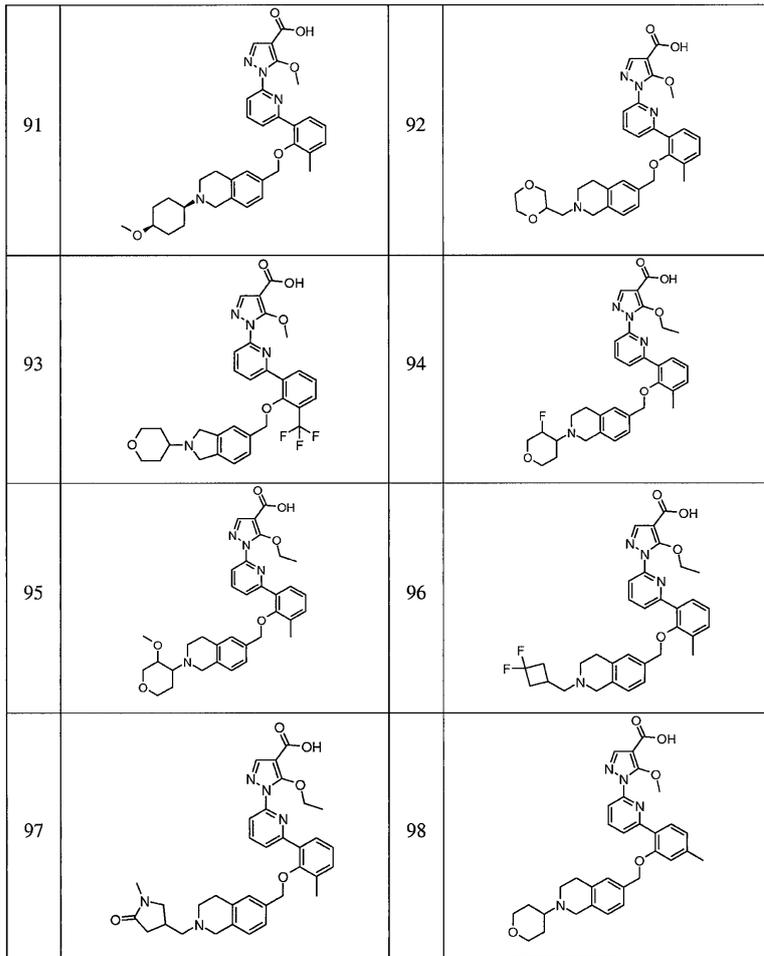
[0076]

75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

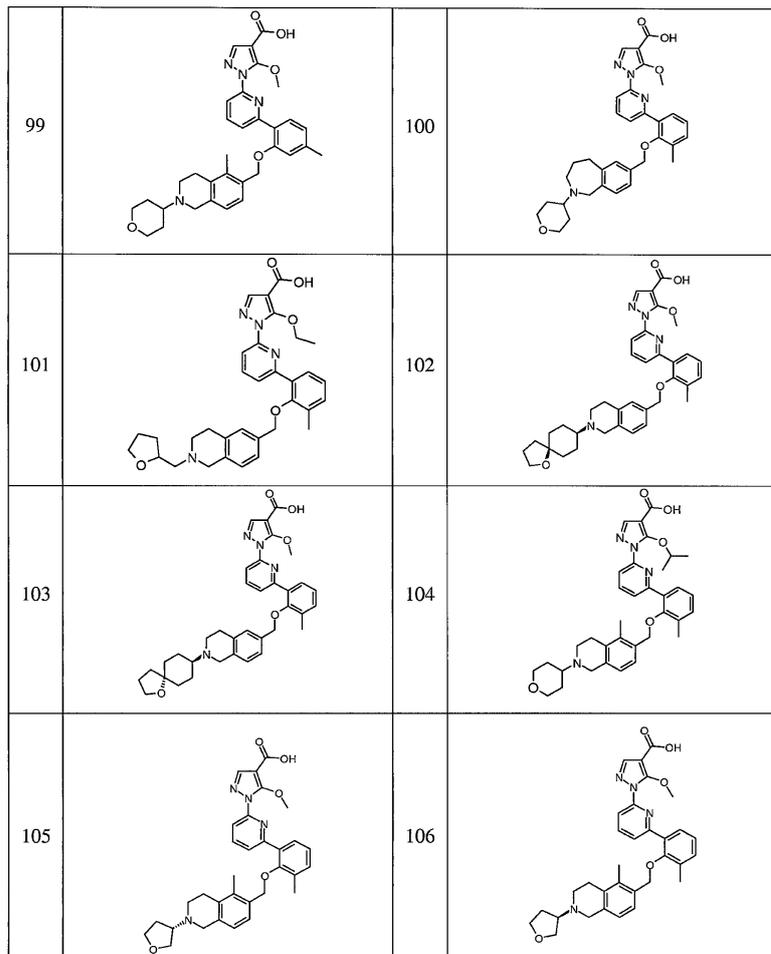
[0077]

83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

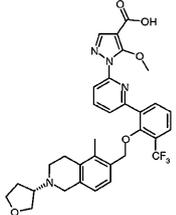
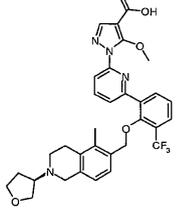
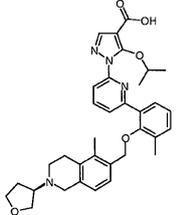
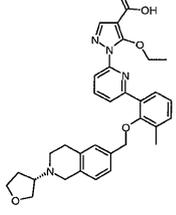
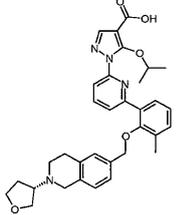
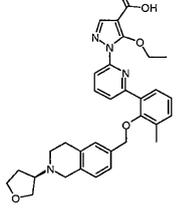
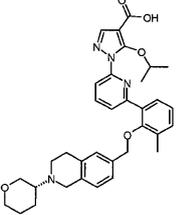
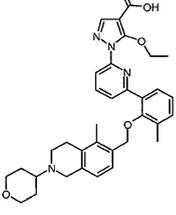
[0078]



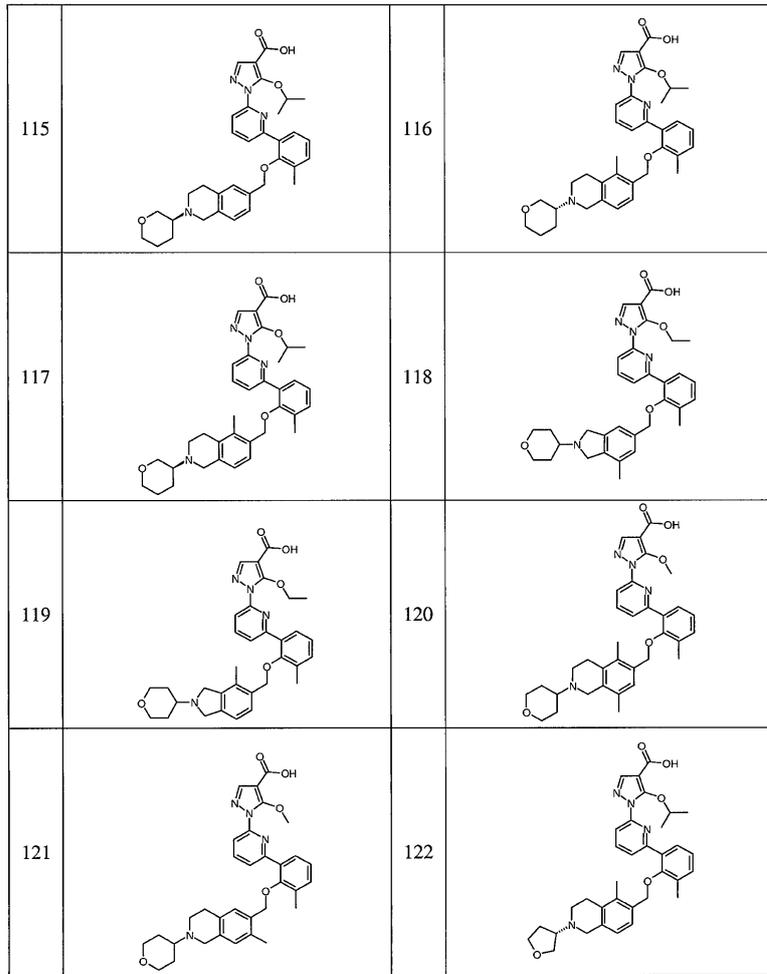
[0079]



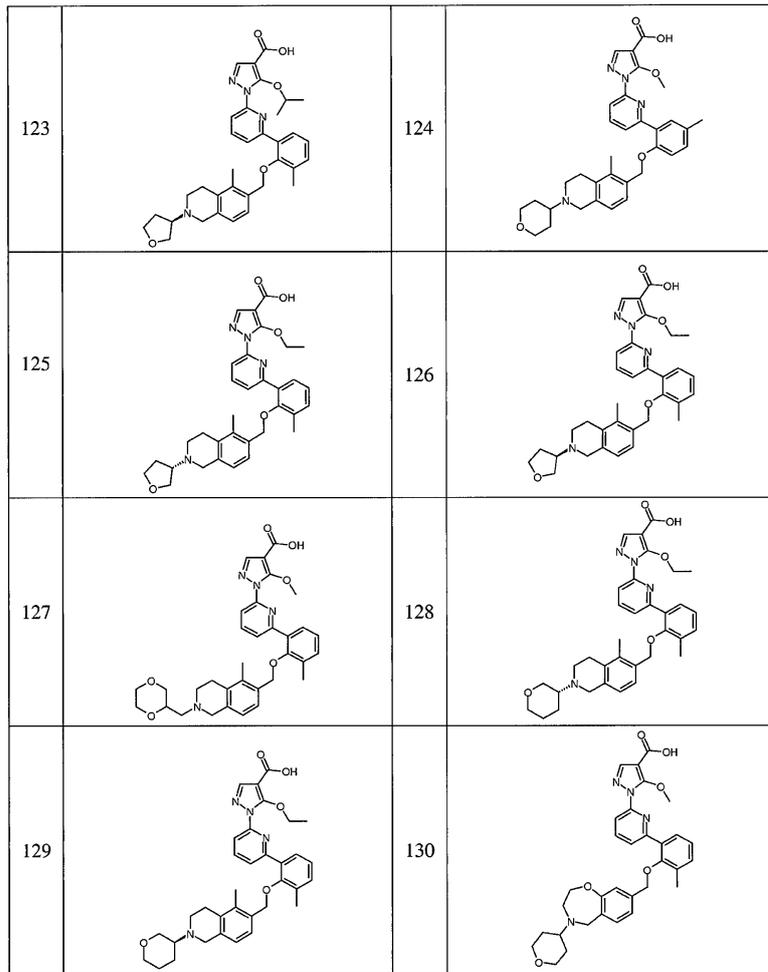
[0080]

107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

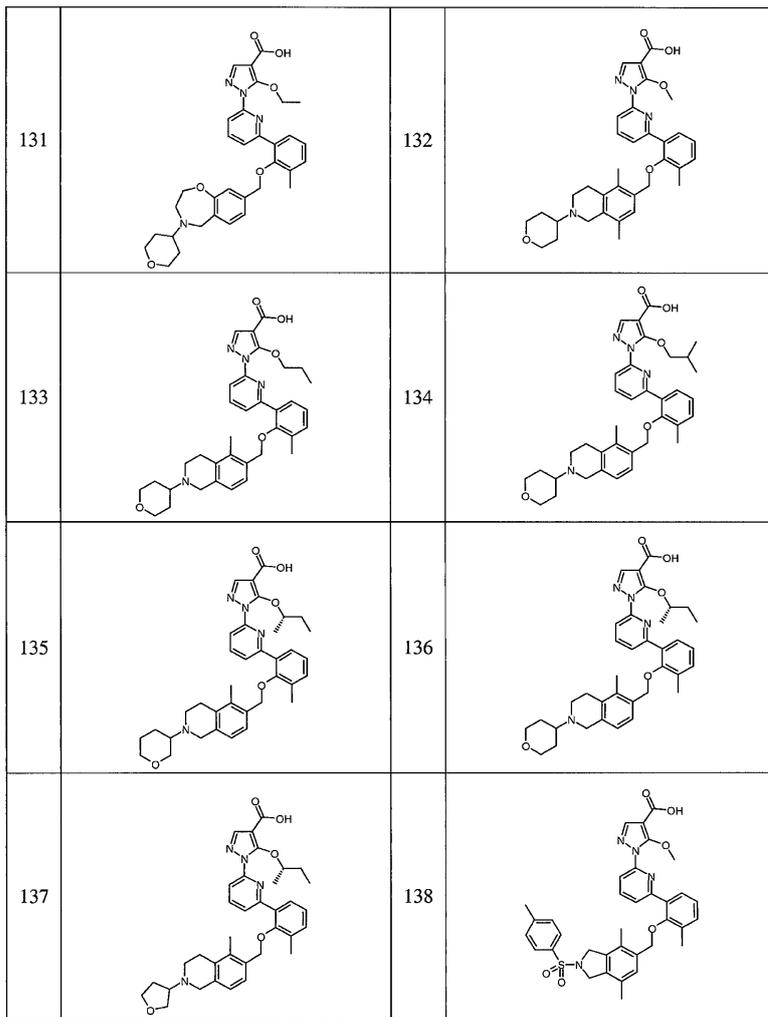
[0081]



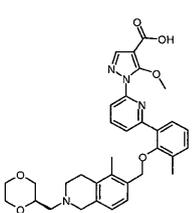
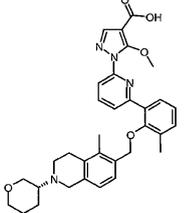
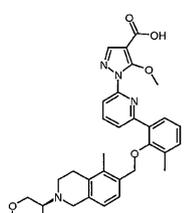
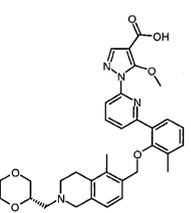
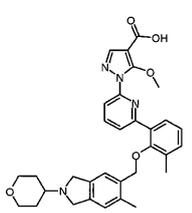
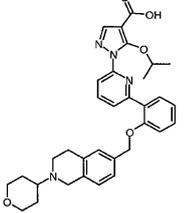
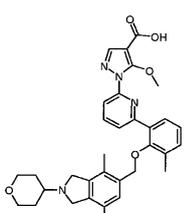
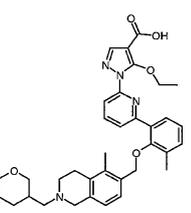
[0082]



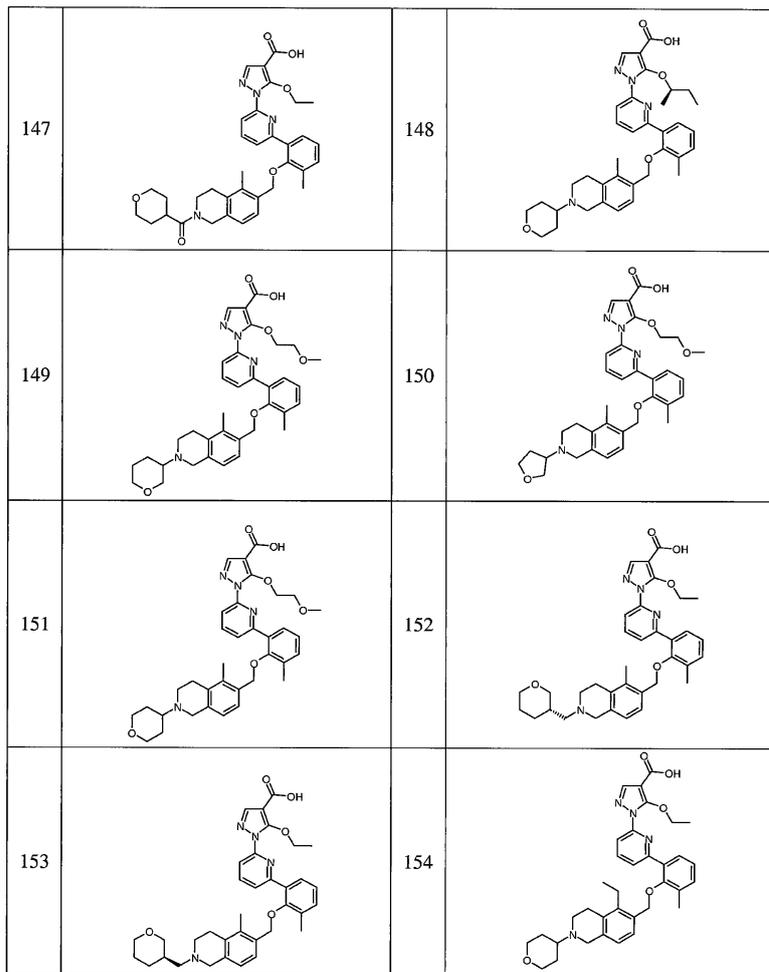
[0083]



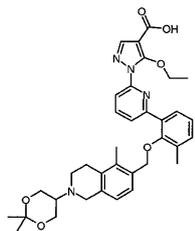
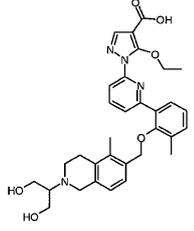
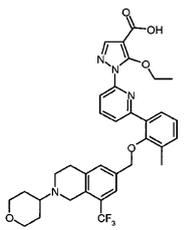
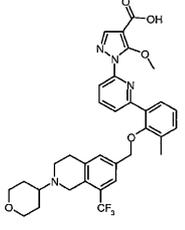
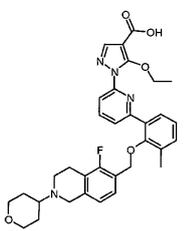
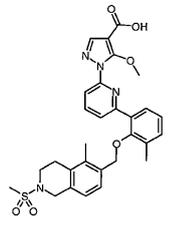
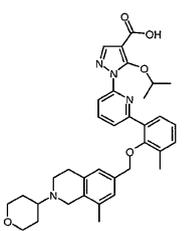
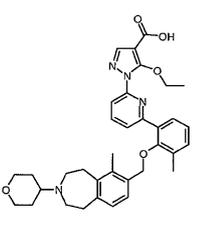
[0084]

139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

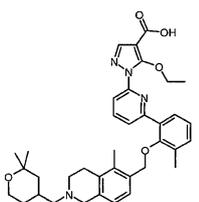
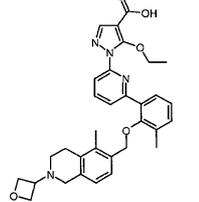
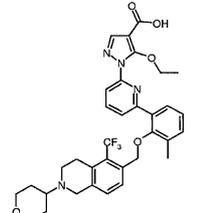
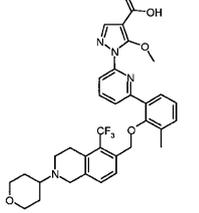
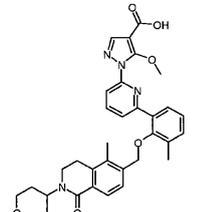
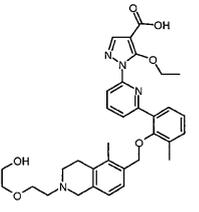
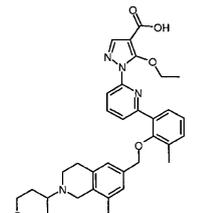
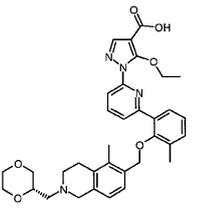
[0085]



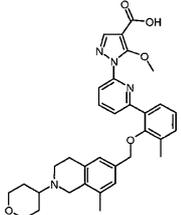
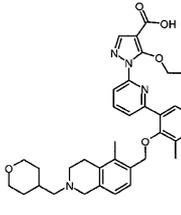
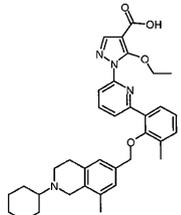
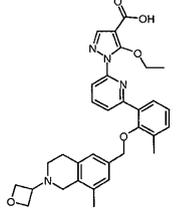
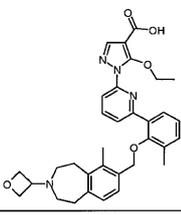
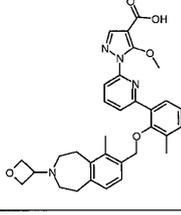
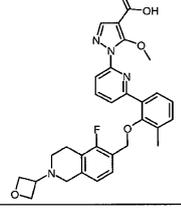
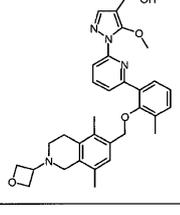
[0086]

155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

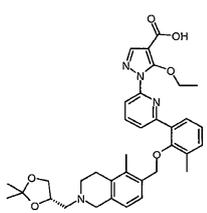
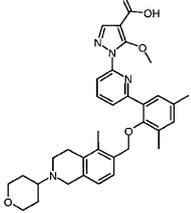
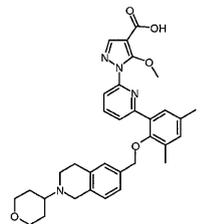
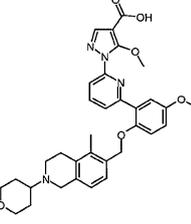
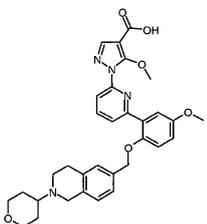
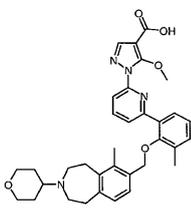
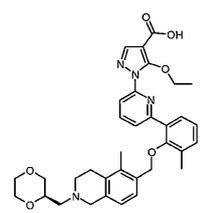
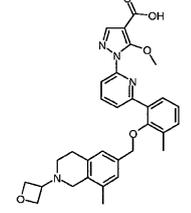
[0087]

163		164	
165		166	
167		168	
169		170	

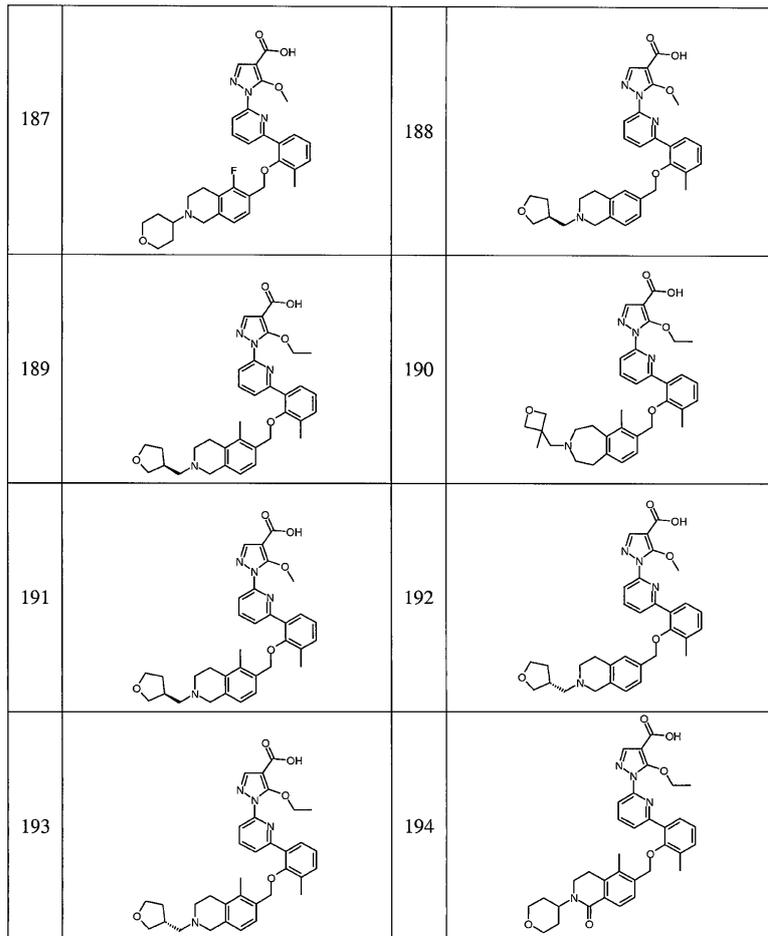
[0088]

171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

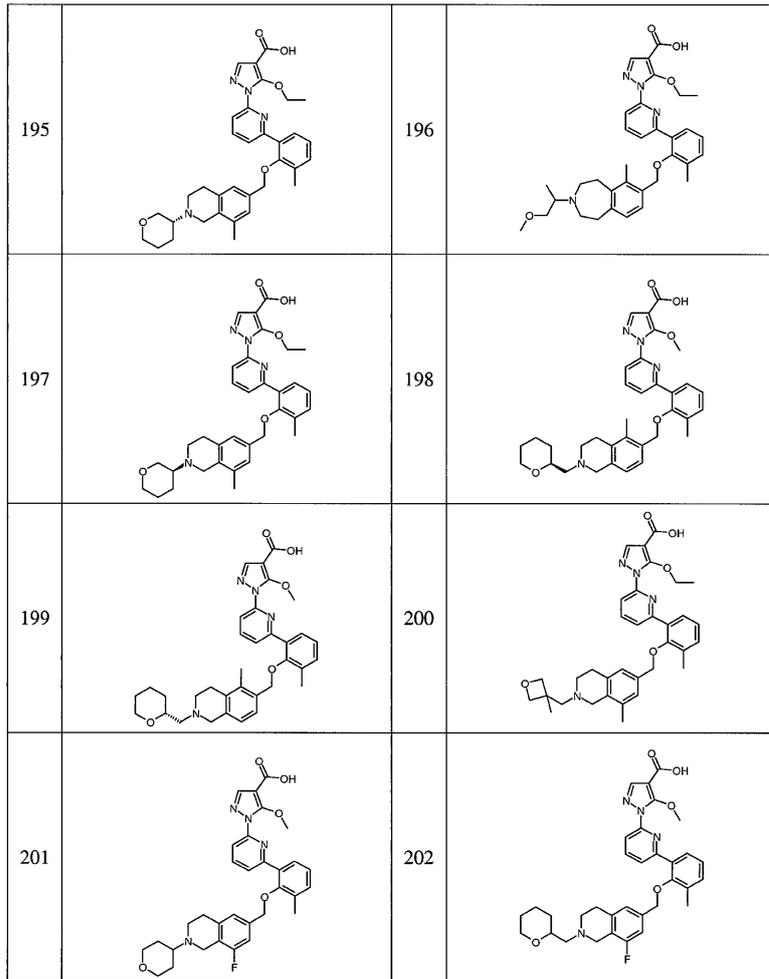
[0089]

179		180	
181		182	
183		184	
185		186	

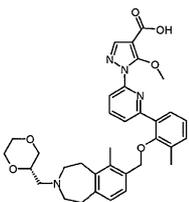
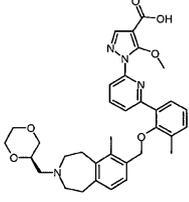
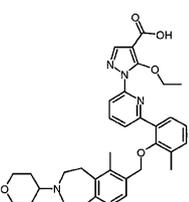
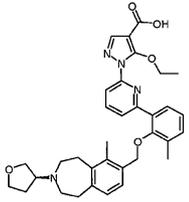
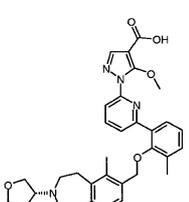
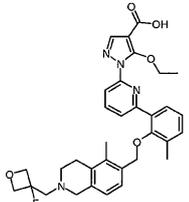
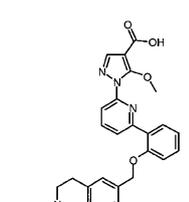
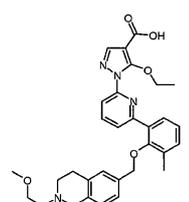
[0090]



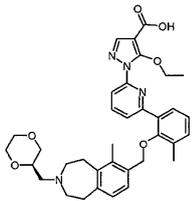
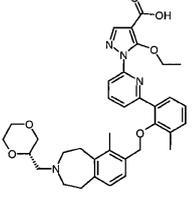
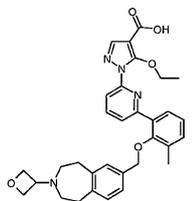
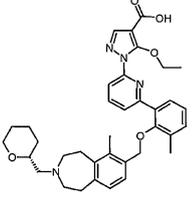
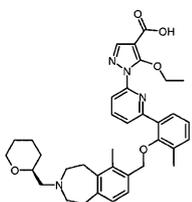
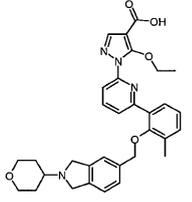
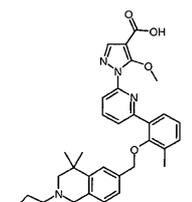
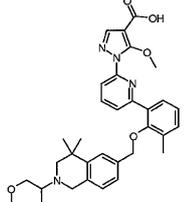
[0091]



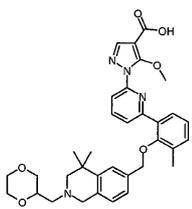
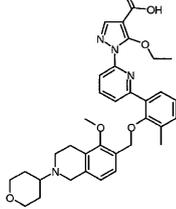
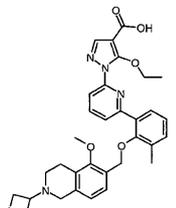
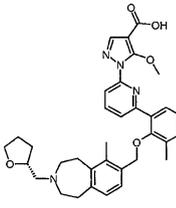
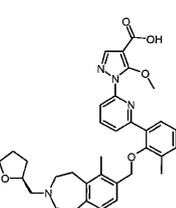
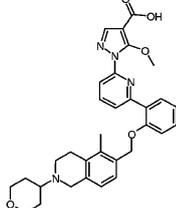
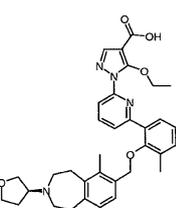
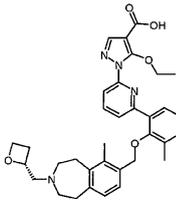
[0092]

203		204	
205		206	
207		208	
209		210	

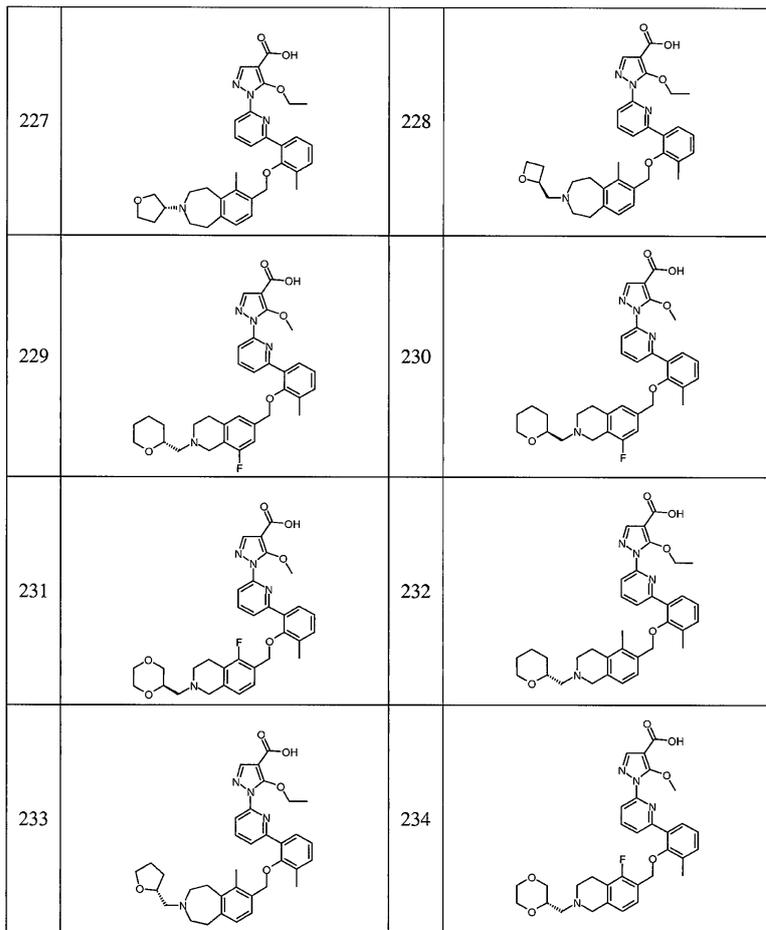
[0093]

211		212	
213		214	
215		216	
217		218	

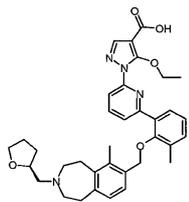
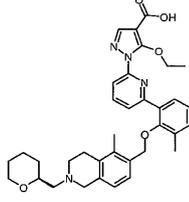
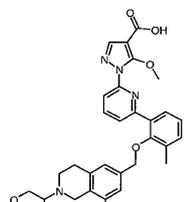
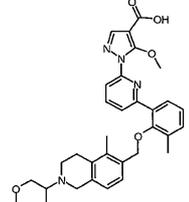
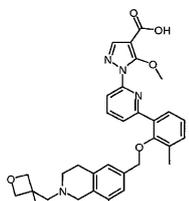
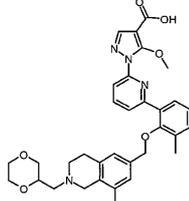
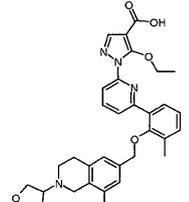
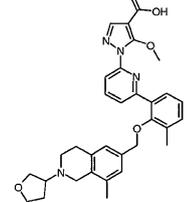
[0094]

219		220	
221		222	
223		224	
225		226	

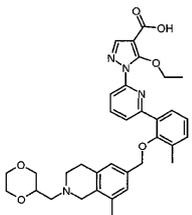
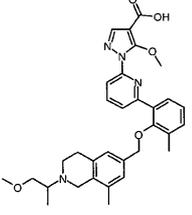
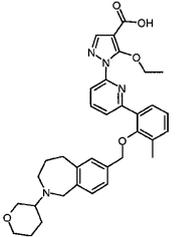
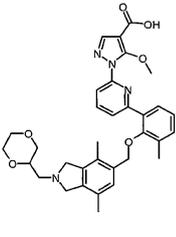
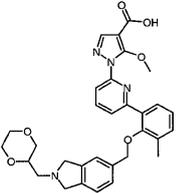
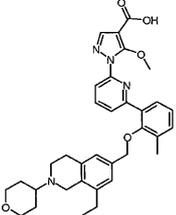
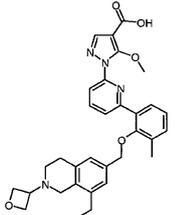
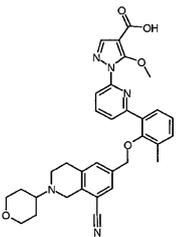
[0095]



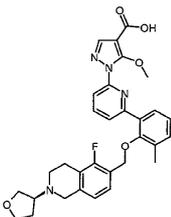
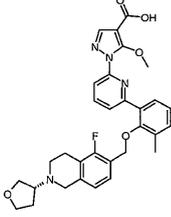
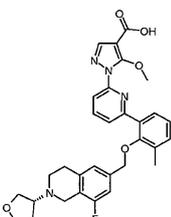
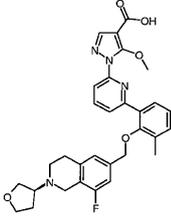
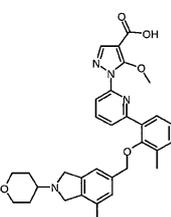
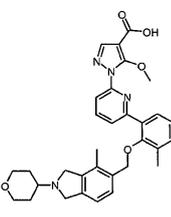
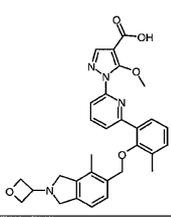
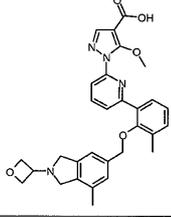
[0096]

235		236	
237		238	
239		240	
241		242	

[0097]

243		244	
245		246	
247		248	
249		250	

[0098]

251		252	
253		254	
255		256	
257		258	

[0099]

[0100]

하나의 양태에서, 본 발명은 표 1에 기재된 화합물들 중 어느 것 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0101]

또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 번호 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 21, 27, 28, 30, 31, 35, 36, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 57, 59, 62, 68, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 92, 93, 및 94로 이루어진 표 1에 기재된 화합물들의 그룹 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0102]

또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 번호 95, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 145, 146, 152, 153, 154, 155, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 220, 222, 223, 224, 225, 227, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257로 이루어진 표 1에 기재된 화합물들의 그룹 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0103]

구체적으로 명시되지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위에 걸쳐, 제공된 화학식 및 명칭은, 이들의 토포머들 및 모든 입체이성체들, 광학이성체들 및 기하이성체들(예를 들면, 에난티오머들, 부분입체이성체들, E/Z 이성체들, 등) 및 라세미체들; 및 별개의 에난티오머들의 상이한 비율들의 혼합물들, 부분입체이성체들의 혼합물들, 또는 이러한 이성체들 및 에난티오머들이 존재하는 상이한 형태들 중의 임의의 것들의 혼합물들; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염들 및 이의 용매화물들(예를 들면, 자유 화합물의 용매화물들 또는 상기 화합물의 용매화물 또는 염을 포함하는 수화물들)을 포함하는 염들을 포함할 것이다.

[0104]

화학식 I의 화합물들 중 몇 가지는 하나가 넘는 토포머 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은, 이러한 토포머들 모두를 사용하기 위한 방법들을 포함한다.

- [0105] 본 발명은 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함한다. "약제학적으로 허용되는 유도체"는, 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 환자에게 투여시 본 발명에 유용한 화합물을 (직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 기타 화합물, 또는 이의 약리학적 활성 대사산물 또는 이의 약리학적 활성 잔기를 의미한다. 약리학적 활성 대사산물은, 효소적 또는 화학적으로 대사될 수 있는 본 발명의 임의의 화합물을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 이는, 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 하이드록실화된 또는 산화된 화합물을 포함한다.
- [0106] 본 발명에 사용된 "약제학적으로 허용되는 염"은 위에 기재된 화합물의 유도체를 의미하며, 여기서, 상기 모 화합물(parent compound)은 이의 산 또는 염기 염의 제조에 의해 개질된다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는, 아민과 같은 염기성 잔기의 광산 또는 유기산; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 염 또는 유기 염; 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예를 들면, 이러한 염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 베실레이트, 중탄산염, 비타르트레이트, 브롬화물/브롬화수소산염, 에데테이트, 캄실레이트, 탄산염, 염화물/염산염, 시트레이트, 에디실레이트, 에탄 디설포네이트, 에스톨레이트 에실레이트, 푸마레이트, 글루셀레이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아르스닐레이트(glycolylarsnilate), 핵실레소르시네이트, 하이드라민, 하이드록시말리에이트, 하이드록시나프토에이트, 요오드화물, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 무케이트(mucate), 납실레이트(napsylate), 질산염, 옥살레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 페닐 아세테이트, 인산염/이인산염, 폴리갈락투로네이트(polygalacturonate), 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 설프아미드, 황산염, 탄네이트, 타르트레이트, 테오콜레이트, 톨루엔설포네이트, 트리에티오다이드, 암모늄, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 및 프로카인을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등과 같은 금속들로부터의 양이온에 의해 형성될 수 있다(참조: Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).
- [0107] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 염기성 또는 산성 모이어티(moiety)를 함유하는 상기 모 화합물로부터 통상의 화학적 방법들에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염들은, 물 중에서 또는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물과 같은 유기 희석액 중에서, 이들 화합물의 자유산 또는 염기 형태들을 충분한 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0108] 예를 들면 본 발명의 화합물들의 정제 또는 단리에 유용한 위에서 언급된 것들 이외의 기타 산들의 염들(예를 들면, 트리플루오로 아세테이트 염) 또한 본 발명의 일부를 구성한다.
- [0109] 또한, 화학식 I의 화합물의 프로드럭의 사용이 본 발명의 범주내에 있다. 프로드럭은, 간단한 화학적 변환하에 개질되어, 본 발명의 화합물들을 생성시키는 화합물들을 포함한다. 간단한 화학적 변환은 가수분해, 산화 및 환원을 포함한다. 구체적으로는, 프로드럭이 환자에게 투여되는 경우, 상기 프로드럭은 전술된 화합물로 변환되어, 이에 따라 목적하는 약리학적 효과를 부여할 수 있다.
- [0110] 본 발명의 화합물들은, 당해 기술분야의 숙련자에게 인지된 바와 같이, 오직, '화학적으로 안정한' 것이 되도록 고려된 화합물들이다. 예를 들면, '댕글링 원자가(dangling valency)', 또는 '탄소음이온(carbanion)'을 갖는 화합물은 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법들에 의해 고려되는 화합물이 아니다.
- [0111] 본 명세서에 기재된 모든 화합물들에 대해, 명명법이 구조와 상충되는 경우, 상기 화합물은 구조에 의해 정의되는 것으로 이해해야 한다.
- [0112] 본 명세서에 기재된 모든 용어들은, 별도의 언급이 없는 한, 당해 기술분야에 알려진 바와 같은 이의 일반적인 의미로 이해될 것이다. 예를 들면, "C₁₋₄알킬"은 탄소수 1 내지 4의 포화 지방족 탄화수소 1가 라디칼, 예를 들면, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸 (이소프로필), *n*-부틸 또는 *t*-부틸이고; "C₁₋₄알콕시"는 말단 산소(terminal oxygen)를 갖는 C₁₋₄알킬, 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시이다. 모든 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹들은, 구조적으로 가능하다면 그리고 별도의 언급이 없는 한, 분지되거나 분지되지 않고, 환화되거나 환화되지 않을 것이다.
- [0113] 단독의 또는 또 다른 라디칼과 조합된 용어 "C_{1-n}-알킬"(여기서, n은 정수 2 내지 n이다)은 탄소수 1 내지 n의 비환식, 포화, 분지된 또는 선형 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들면 용어 C₁₋₅-알킬은 라디칼 H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$, $\text{H}_3\text{C-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$, $\text{H}_3\text{C-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{H}_3\text{C-CH(CH}_3\text{)-CH(CH}_3\text{)-}$ 및 $\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$ 을 포함한다.

[0114] 단독의 또는 또 다른 라디칼과 조합된 용어 " C_{1-n} -알킬렌"(여기서, n 은 정수 1 내지 n 이다)은 탄소수 1 내지 n 의 비환식, 직쇄 또는 분지쇄 2가 알킬 라디칼을 의미한다. 예를 들면 용어 C_{1-4} -알킬렌은 $\text{-(CH}_2\text{)-}$, $\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{)-}$, $\text{-(CH(CH}_3\text{))}-$, $\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{)-}$, $\text{-(C(CH}_3\text{)}_2\text{)-}$, $\text{-(CH(CH}_2\text{CH}_3\text{))}-$, $\text{-(CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{)-}$, $\text{-(CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{))}-$, $\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{)-}$, $\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{))}-$, $\text{-(CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{)-}$, $\text{-(CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{)-}$, $\text{-(CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{)-}$, $\text{-(C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{)-}$, $\text{-(CH(CH}_3\text{)-CH(CH}_3\text{))}-$, $\text{-(CH}_2\text{-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{))}-$, $\text{-(CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)-CH}_2\text{)-}$, $\text{-(CH(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{))}-$, $\text{-(CHCH(CH}_3\text{)}_2\text{)-}$ 및 $\text{-C(CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$ 를 포함한다.

[0115] 단독의 또는 또 다른 라디칼과 조합된 용어 " C_{3-n} -사이클로알킬"(여기서, n 은 정수 4 내지 n 이다)은 탄소수 3 내지 n 의 환식, 포화, 비분지된 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들면 용어 C_{3-7} -사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.

[0116] 본 명세서에 기재된 용어 "헤테로원자"는 O, N, S 및 P와 같은 탄소 이외의 원자들을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

[0117] 모든 알킬그룹들 또는 탄소 쇠들에서, 하나 이상의 탄소 원자들은 헤테로원자 O, S 또는 N으로 임의로 대체될 수 있으며, N이 치환되지 않는 경우 이는 NH임이 이해될 것이며, 상기 헤테로원자들이 말단 탄소 원자들 또는 내부 탄소 원자들을 분지된 또는 분지되지 않은 탄소 쇠로 대체할 수 있음이 이해될 것이다. 이러한 그룹들은 옥소와 같은 그룹들에 의해 전술된 바와 같이 치환되어, 알콕시카보닐, 아실, 아미도 및 티옥소로 한정되지 않은 정의들을 초래할 수 있다.

[0118] 단독의 또는 또 다른 라디칼과 조합된, 본 명세서에 사용된 용어 "아릴"은, 탄소수 6의 탄소환식 방향족 모노사이클릭 그룹을 의미하며, 이는, 방향족, 포화 또는 불포화일 수 있는 제2의 5 또는 6원 탄소환식 그룹으로 추가로 용용될 수 있다. 아릴은 페닐, 인다닐, 인테닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 테트라하이드로나프틸 및 디하이드로나프틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0119] 용어 "헤테로아릴"은 방향족 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 방향족 7 내지 11원 헤테로아릴 바이사이클릭 환(여기서, 상기 환들 중의 적어도 하나는 방향족이다)을 의미하며, 여기서, 상기 헤테로아릴 환은 N, O 및 S와 같은 1 내지 4개의 헤테로원자들을 함유한다. 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 환의 비제한적인 예는 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 트리아졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 및 푸리닐을 포함한다. 7 내지 11원 헤테로아릴 바이사이클릭 헤테로아릴 환의 비제한적인 예는 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 디하이드로-2H-퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 인다졸릴, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조디옥솔릴, 벤즈옥사졸릴 및 벤조티아졸릴을 포함한다.

[0120] 용어 "헤테로사이클릴"은 안정한 비방향족 4 내지 8원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼 또는 안정한 비방향족 6 내지 11원 용용된(fused) 바이사이클릭, 브릿지된(bridged) 바이사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼을 의미한다. 5 내지 11원 헤테로사이클은, 탄소 원자들, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자들로 이루어진다. 헤테로사이클은 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 비방향족 4 내지 8원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼의 비제한적인 예는 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피라닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-1λ⁶-티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 및 아제피닐을 포함한다. 비방향족 6 내지 11원 용용된 바이사이클릭 라디칼의 비제한적인 예는 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로벤조푸라닐, 및 옥타하이드로벤조티오펜을 포함한다. 비방향족 6 내지 11원 브릿지된 바이사이클릭 라디칼의 비제한적인 예는 2-아자비사이클로[2.2.1]헵타닐, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사닐, 및 3-아자비사이클로[3.2.1]옥타닐을 포함한다. 비방향족 6 내지 11원 스피로사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼의 비제한적인 예는 7-아자-스피로[3,3]헵타닐, 7-스피로[3,4]옥타닐, 및 7-아자-스피로[3,4]옥타닐을 포함한다. 용어 "헤테로사이클릴"은 모든 가능한 이성체 형태들을 포함하는 것으로 의도된다.

[0121] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로젠"은 브롬, 염소, 불소 또는 요오드를 의미하는 것으로 이해될 것이다. 정의

"할로겐화된", "부분적으로 또는 완전히 할로겐화된", 부분적으로 또는 완전히 플루오르화된, "하나 이상의 할로겐 원자에 의해 치환된"은, 예를 들면, 하나 이상의 탄소 원자 상의 모노, 디 또는 트리 할로 유도체들을 포함한다. 알킬에 있어서, 비제한적인 예는 $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$ 등일 것이다.

[0122] 본 명세서에 기재된 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 이들의 유사체는 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되는 것으로 이해될 것이다.

[0123] 본 발명에 사용된 "질소" 또는 N 및 "황" 또는 S는, 질소 및 황의 임의의 산화된 형태를 포함하고 임의의 염기성 질소의 4급화된 형태를 포함한다. 예를 들면, $-S-C_{1-6}$ 알킬 라디칼에 있어서, 별도의 언급이 없는 한, 이는, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬을 포함하는 것으로 이해될 것이고, 마찬가지로, $-S-R_a$ 는 페닐- $S(O)_m$ -(여기서, R_a 는 페닐이고, m은 0, 1 또는 2이다)으로 나타낼 수 있다.

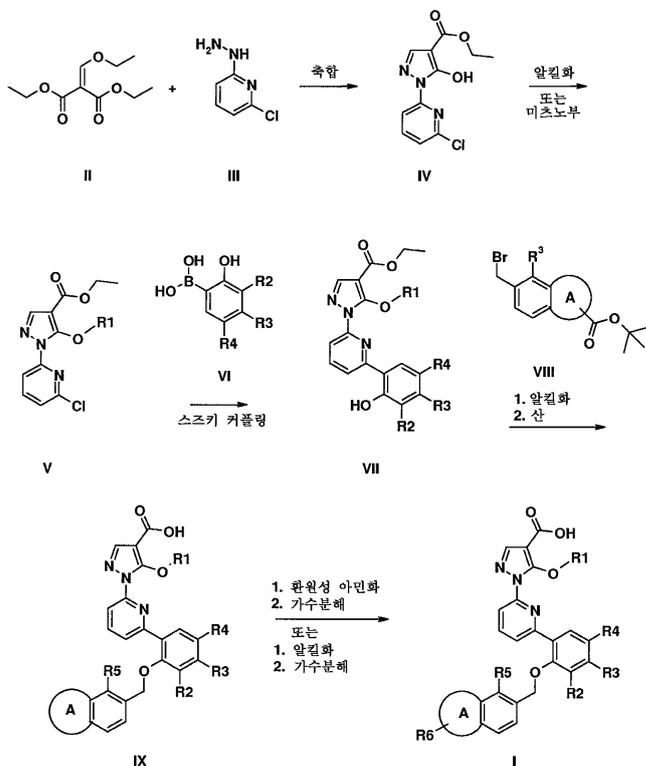
[0124] **일반적인 합성 방법**

[0125] 본 발명의 화합물은 아래에 제시된 일반적인 방법 및 예에 의해 그리고 당해 기술분야의 숙련가에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 최적의 반응 조건 및 반응 시간은 사용되는 특별한 반응물에 따라 가변적일 수 있다. 별도의 언급이 없는 한, 용매, 온도, 압력 및 기타 반응 조건들은 당해 기술분야의 숙련가에게 의해 용이하게 선택될 수 있다. 특정한 과정들이 합성에 섹션에서 제공된다. 아래의 합성에서 사용되는 중간체는 구입 가능하거나 당해 기술분야의 숙련가에게 알려진 방법에 의해 용이하게 제조된다. 반응 진행은, 박막 크로마토그래피(TLC) 또는 고압 액체 크로마토그래피-질량 분석(HPLC-MS)과 같은 통상의 방법에 의해 모니터링될 수 있다. 중간체 및 생성물은, 컬럼 크로마토그래피, HPLC, 제조용 TLC 또는 재결정화를 포함하는, 당해 기술분야에 알려진 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0126] 아래에 기재된 그리고 합성에 섹션에 기재된 방법은 화학식 I의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.

[0127] 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0128] **반응식 1**



[0129]

[0130] 위에 예시된 바와 같이, 디에스테르 II(R = Me 또는 Et) 및 하이드라진 III은 탄산칼륨(K_2CO_3)과 같은 적합한

염기와 함께 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 환류되어 하이드록시 피라졸 IV를 수득한다. 화합물 IV는, 예를 들면 몇몇 경우에 있어서 트리메틸실릴디아조메탄 또는 R¹I를 그리고 탄산세슘(Cs₂CO₃)과 같은 적합한 염기를 사용함으로써 알킬화된다. 또는, 미츠노부(Mitsunobu) 조건들을 에탄올과 함께 사용하여, 목적하는 알콕시 피라졸 클로로피리딘 V(R¹ = Et)를 수득한다. 클로로피리딘 V는, 120°C에서 마이크로파 조사하에 수성 1,2-DME(1,2-디메톡시에탄) 중에서 테트라키스(트리페닐)포스핀(O)과 같은 팔라듐 촉매 및 Na₂CO₃과 같은 적합한 염기의 존재하에 붕소 화학종 VI와 커플링되어, VII을 제공한다. 폐놀 중간체 VII을, 약 50°C에서 아세톤과 같은 용매 중에서 탄산세슘(Cs₂CO₃)과 같은 염기를 사용하여 알킬 브로마이드 VIII(여기서, X = Cl, I 또는 Br)로 알킬화시킨다. 후속적으로 상기 t-Boc 그룹을 트리플루오로아세트산(TFA)과 같은 적합한 산으로 탈보호시켜 화합물 IX를 제공한다. 아민 IX를, 약 50°C에서 AcOH와 같은 유기산을 함유하는 MeOH와 같은 용매 중에서 NaBH₃CN과 같은 적절한 수소화물 공급원을 사용하여, 목적하는 케톤 또는 알데히드로 환원성 아민화시키고, 이어서 수성 LiOH와 같은 염기로 동일 반응계 가수분해시켜, 목적하는 화학식 I의 화합물을 수득한다. 또는, 아민 IX를, MeCN(아세토니트릴)과 같은 용매 중에서 탄산세슘(Cs₂CO₃) 또는 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)과 같은 적합한 염기의 존재하에 알킬 할라이드로 알킬화시키고, 이어서 상기 에스테르의 가수분해에 의해, 목적하는 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0131] **UPLC/MS 방법**

[0132] 합성에 섹션에서 화합물들에 대해 보고된 체류 시간(RT)들은 다음의 방법들 중의 하나를 사용하여 UPLC/MS에 의해 수득된다:

[0133] 이들 방법 각각에 있어서, 다음 사항들은 동일하다:

[0134] UPLC/MS 시스템 부재 - PDA, SQ 및 ELS 검출기를 갖춘 Acquity UPLC.

[0135] PDA 조건 - 검출: 210 내지 400nm. 샘플링 속도: 20pts/sec. 필터 응답: 빠름.

[0136] ELSD 조건 - 획득(gain): 1000. 샘플링 속도: 20pts/sec. 드리프트관(Drift tube) 온도: 55°C. 네블라이저 모드: 쿨링. 기체 압력: 41psi.

[0137] MS 조건 - 기기: ESCi 공급원을 갖춘 Acquity SQD. 이온화 모드: ESI+/- . 캐필러리 전압: 3.5kV. 콘(cone) 전압: 5V. 추출기: 1.3 V. 공급원 온도: 150°C.

[0138] 탈용매화 온도: 350°C. 탈용매화 기체: 800L/hr. 콘 기체(cone gas): 50L/hr.

[0139] 각각의 방법에 대해 특성화된 조건들은 다음과 같다.

[0140] **방법 A1**

[0141] 컬럼 - Waters BEH C18, 2.1×50mm, 1.7um 입자 직경.

[0142] 기재사항 및 구배: 중간 극성 급속 구배(medium polar fast gradient) 방법. ESI+/- 이온 모드 80 내지 1000Da.

[0143] 구배: 1.19분 내에 90% A → 100% B, 1.70분까지 100% B 유지. 유속 0.8mL/min. A = (95% 물 5% 아세토니트릴 0.05% 포름산) B = (아세토니트릴 0.05% 포름산).

[0144] 샘플 주입 용적: 1uL

[0145] **방법 A2**

[0146] 컬럼 - Waters BEH C18, 2.1×50mm, 1.7um 입자 직경.

[0147] 기재사항 및 구배: 중간 극성 장기간 구배(medium polar long gradient) 방법. ESI+/- 이온 모드 80 내지 1000Da.

[0148] 구배: 4.45분 내에 90% A → 100% B, 4.58분까지 100% B 유지. 유속 0.8mL/min. A = (95% 물 5% 아세토니트릴 0.05% 포름산) B = (아세토니트릴 0.05% 포름산).

[0149] 샘플 주입 용적: 2uL

[0150] **방법 B1**

[0151] 컬럼 - CSH 2.1×50mm C18, 1.7um 입자 직경.

[0152] 기체사상 및 구배: 중간 극성 급속 구배 방법. ESI+/- 이온 모드 80 내지 1000Da.

[0153] 구배: 1.19분 내에 90% A → 100% B, 1.70분까지 100% B 유지. 유속 0.8mL/min. A = (95% 물 5% 아세트니트릴 0.05% 포름산) B = (아세트니트릴 0.05% 포름산).

[0154] 샘플 주입 용적: 1uL

[0155] **방법 B2**

[0156] 컬럼 - CSH 2.1×50mm C18, 1.7um 입자 직경.

[0157] 기체사상 및 구배: 중간 극성 장기간 구배 방법. ESI+/- 이온 모드 80 내지 1000Da.

[0158] 구배: 4.45분 내에 90% A → 100% B, 4.58분까지 100% B 유지. 유속 0.8mL/min. A = (95% 물 5% 아세트니트릴 0.05% 포름산) B = (아세트니트릴 0.05% 포름산).

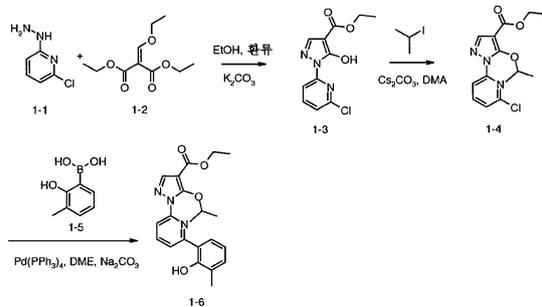
[0159] 샘플 주입 용적: 2uL

[0160] 방법 A1은, 방법 A2, 방법 B1, 또는 방법 B2가 사용되는 것으로 알려진 화합물들 이외의 화합물들 전부에 대해 사용된다.

[0161] **합성 실시예**

[0162] 최종 화합물들은 표 1에서의 화합물 번호들에 상응하는 화합물 번호들에 의해 지정된다. 중간체들은, 각각의 실시예에 대한 반응식에 나타낸 도면들 및 번호들에 상응하는, 하이픈으로 연결된 번호들로 제공된다.

[0163] **실시예 1: 중간체 1-[6-(2-하이드록시-3-메틸-페닐)-피리딘-2-일]-5-이소프로폭시-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스테르 (1-6)의 제조**



[0164]

[0165] EtOH(200mL), K₂CO₃(20.05g, 55.720mmol), 및 **1-1**(10.00g, 69.65mmol)을 함유하는 환저 플라스크에 **1-2**(13.95mL, 69.65mmol)를 첨가한다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 환류시킨다. 상기 반응을 냉각시키고 상기 고형물을 여과하여 수집한다. 당해 고형물을 프리트 깔때기(fritted funnel)로부터 제거하고, 1.0N HCl 250mL가 첨가된 비이커 내에 놓는다(과도한 버블링(bubbling)). 상기 용액을 산성으로 하고(pH 2) 이어서 디클로메탄(500mL)을 첨가한다. 모든 고형물들이 용해될 때까지 상기 혼합물을 교반한다. 상기 유기 층을 수집하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 **1-3**(17.18g)을 희백색 고형물로서 수득한다.

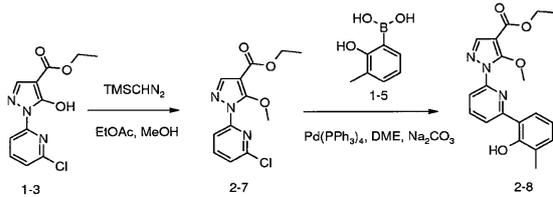
[0166] DMA(9.0mL) 중의 **1-3**(0.50g, 1.87mmol), 2-요오도프로판(372.92μl, 3.74mmol), Cs₂CO₃(0.91g, 2.80mmol)의 반응 혼합물을 150℃에서 마이크로파 반응기에서 10분 동안 가열한다. 상기 혼합물을 물에 첨가하고 EtOAc로 추출한다(2×). 상기 유기 층들을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 상기 조약한 생성물을, 헥탄 중에서 12 내지 100% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 상기 목적하는 생성물 **1-4**(0.41g)을 수득한다.

[0167]

마이크로파 바이알에 **1-4**(1.00g, 3.29mmol), **1-5**(0.69g, 4.52mmol), Pd(PPh₃)₄(0.37g, 0.32mmol), DME(15.0mL), 및 2.0M Na₂CO₃(4.36mL, 8.72mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 반응기에서 120℃에서 20분 동안 가열한다. 상기 반응을 디클로메탄(2×)으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 생성된 물질을, 헵탄 중에서 12 내지 100% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 상기 목적하는 생성물 **1-6**(0.41g)을 수득한다.

[0168]

실시예 2: 중간체 1-[6-(2-하이드록시-3-메틸-페닐)-피리딘-2-일]-5-메톡시-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스테르 (2-8)의 제조



[0169]

[0170]

중간체 **1-3**(7.00g, 26.15mmol)을 1:1 혼합물 EtOAc/MeOH(50.0mL)에 용해시킨다. 이어서 hexan 중의 2.0M TMSCHN₂(42.70mL, 85.40mmol)를 시린지를 통해 천천히 첨가한다. 상기 반응을 3시간 동안 교반하고, 아세트산(4.0mL) 첨가에 의해 퀸칭(quenched)시킨다. 상기 혼합물을 10분 동안 교반하고 이어서 농축시킨다. 생성된 잔사를, 헵탄 중에서 12 내지 100% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 상기 목적하는 생성물 **2-7**(4.460g)을 회백색 고형물로서 수득한다.

[0171]

마이크로파 바이알에 **2-7**(1.50g, 5.33mmol), **1-5**(0.890g, 5.86mmol), Pd(PPh₃)₄(0.62g, 0.532mmol), DME(12.0mL), 및 2.0M Na₂CO₃(6.922mL, 13.85mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 반응기에서 120℃에서 20분 동안 가열한다. 상기 반응을 디클로메탄(2×)으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 생성된 물질을, 헵탄 중에서 12 내지 100% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 상기 목적하는 생성물 **2-8**(1.17g)을 수득한다.

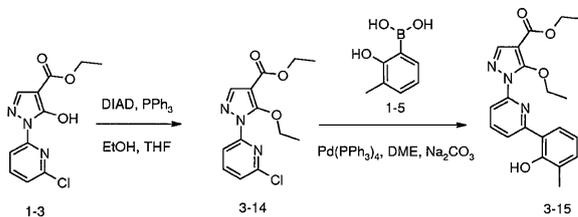
[0172] 다음의 중간체들은 적절한 시약들로부터 유사한 방식으로 합성된다:

2-9	
2-10	
2-11	
2-12	
2-13	
2-14	

[0173]

[0174]

실시예 3: 중간체 5-에톡시-1-[6-(2-하이드록시-3-메틸-페닐)-피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스테르 (3-15)의 제조



[0175]

[0176]

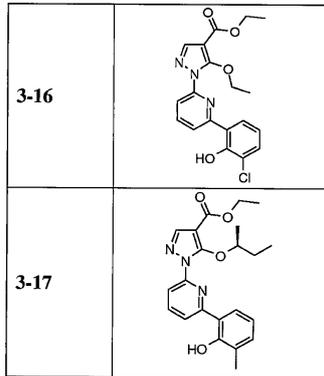
1-(6-클로로-피리딘-2-일)-5-하이드록시-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스테르 **1-3**(3.50g, 13.08mmol)을 THF(90.0mL)에용해시킨다. 트리페닐포스핀(3.77g, 14.383mmol) 및 에탄올(1.14mL, 19.614mmol)을 첨가하고 상기 반응을 0°C로 냉각시킨다. 디소프로필 아조디카복실레이트(3.09mL, 15.691mmol)를 10분에 걸쳐 적가하면서, 상기 생성된 현탁액을 0°C에서 천천히 용해시킨다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고 16시간 동안 교반한다. 상기 반응을 진공하에 농축시키고 잔사를 최소량의 디클로메탄에 용해시키고, 헵탄 중에서 3 내지 50% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하여, 상기 목적하는 생성물 **3-14**(3.33g)을 수득한다.

[0177]

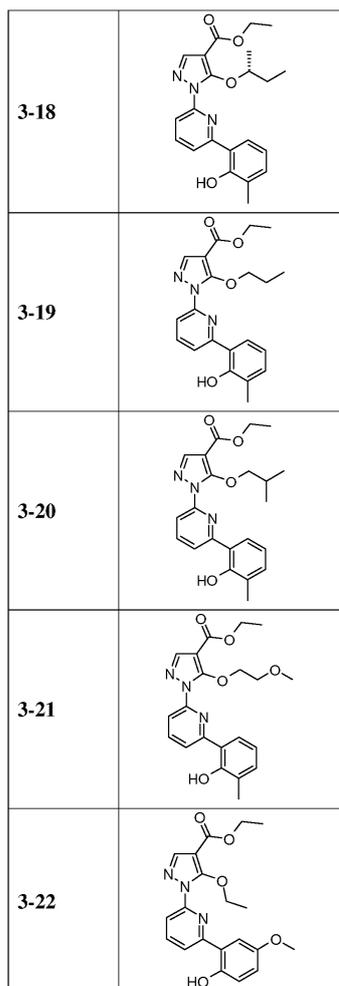
마이크로파 바이알에 **3-14**(250.0mg, 0.85mmol), **1-5**(134.9mg, 0.89mmol), Pd(PPh₃)₄(60.05mg, 0.05mmol), DME(5.0mL), 및 2.0M Na₂CO₃(1.06mL, 2.11mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 반응기에서 120℃에서 20분 동안 가열한다. 상기 반응을 디클로메탄(2×)으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 생성된 물질을, 헵탄 중에서 12 내지 100% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 목적하는 생성물 **3-15**(227.0mg)를 수득한다.

[0178]

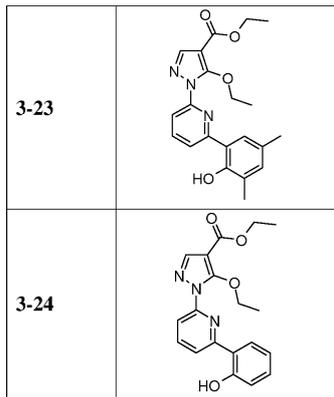
다음의 중간체는 적절한 시약들로부터 유사한 방식으로 합성된다:



[0179]



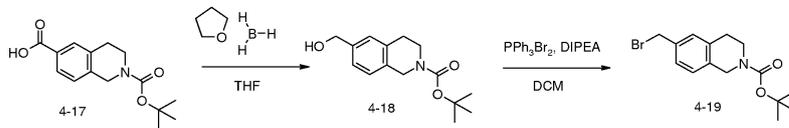
[0180]



[0181]

[0182]

실시예 4: 중간체 6-브로모메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르(4-19)의 제조



[0183]

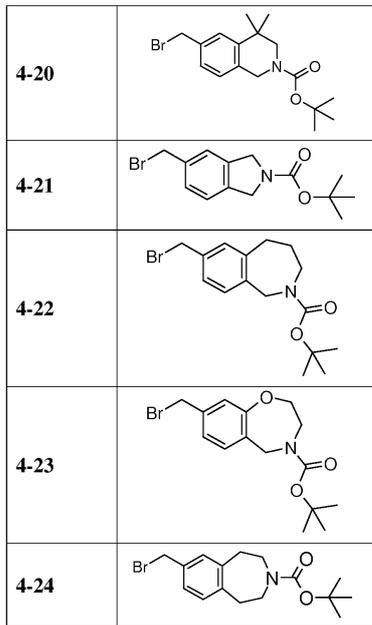
[0184]

질소하에 25℃에서 화합물 4-17(12.50g, 45.08mmol)을 무수 THF(125.0mL)에 용해시킨다. 보란 THF 복합체 (99.17mL, 99.17mmol)를 시린지를 통해 첨가하고 상기 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반한다. 물(10.0mL)을 천천히 첨가하고 이어서 2.0M Na₂CO₃(15.0mL)을 천천히 첨가한다. 당해 혼합물을 15분 동안 교반하고 이어서 EtOAc로 희석하고 유기 층들을 수집한다. 상기 유기물을 1.0M HCl로 세정하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 오일을 수득한다. 상기 오일을 헵탄 중에서 10 내지 80% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 생성물 4-18(11.78g)을 백색 고형물로서 수득한다.

[0185]

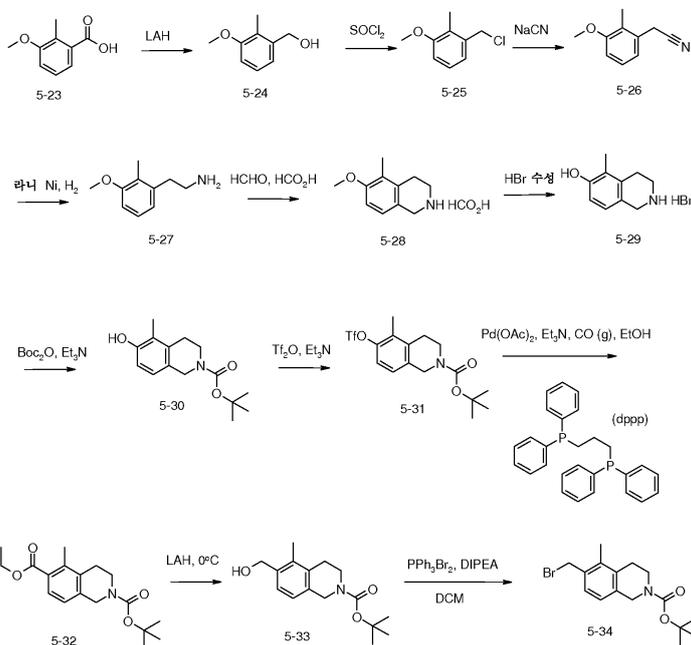
0℃에서 디클로메탄(200.0mL) 중의 알코올 4-18(9.50g, 36.08mmol) 및 N,N-다이소프로필에틸아민(9.43mL, 54.11mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 디브로마이드(23.79g, 54.11mmol)를 첨가한다. 상기 반응을 1시간 동안 교반하고 진공하에 농축시킨다. 생성된 잔사를, 헵탄 중에서 7 내지 60% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 생성물 4-19(8.74g)를 백색 고형물로서 수득한다.

[0186] 다음의 중간체들은 적절한 시약들로부터 유사한 방식으로 합성된다:



[0187]

[0188] 실시예 5: 중간체 6-브로모메틸-5-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 (5-34)의 제조



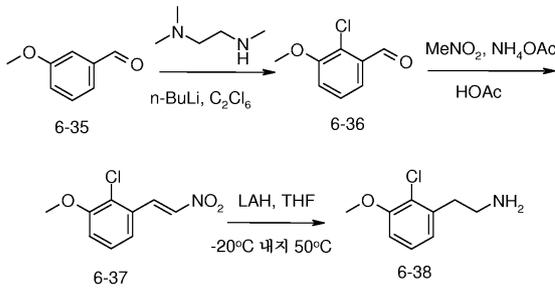
[0189]

[0190] 0°C에서 THF(1.4L) 중의 산 5-23(350.0g, 2.10mol)의 용액을 THF(2.5L) 중의 LAH(95.9g, 1.40mol)의 슬러리에 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 1시간 동안 환류하에 가열한다. 이어서 상기 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 염화암모늄 포화수용액의 첨가에 의해 천천히 켄칭시킨다. 상당한 과량의 고형 Na₂SO₄ 및 EtOAc를 첨가하고, 이어서 상기 고형물들을 여과에 의해 수집한다. 상기 여액을 진공하에 농축시켜 조약한 생성물 5-24(350.0g)를 수득하고 이는 다음 단계에서 직접 사용한다.

[0191] -10°C에서 디클로메탄(2.2L) 중의 화합물 5-24(294.0g, 1.90mol)의 용액에 염화티오닐(SOCl₂)(460.0g,

3.90mol)를 첨가한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 환류하에 가열하고, 진공하에 농축시켜, 조악한 **5-25**(298.0g)를 제공하고 이는 다음 단계에서 직접 사용한다.

- [0192] DMF(1.2L) 중의 화합물 **5-25**(298.0g, 1.8mol) 및 NaCN(154.5g, 2.1mol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc 및 H₂O로 추출한다. 상기 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:EtOAc = 50:1)로 정제하여 중간체 **5-26**(230.0g)을 수득한다.
- [0193] MeOH(1.0L) 중의 화합물 **5-26**(180.0g, 1.10mol), 라니 Ni(40.0g) 및 수성 암모니아(250.0mL)의 혼합물을 H₂(50psi)하에 실온에서 5시간 동안 교반한다. 이어서 상기 혼합물을 여과하고 농축시켜 화합물 **5-27**(165.0g)을 수득하며, 이는 다음 단계에서 직접 사용한다.
- [0194] 포름산(HCO₂H)(1.5L) 중의 화합물 **5-27**(165.0g, 1.0mol) 및 수성 포름알데히드(HCHO)(37중량%, 30g, 1.0mol)의 용액을 50℃에서 밤새 교반하고, 이어서 상기 용매를 감압하에 제거하여 화합물 **5-28**(150.0g)을 수득하며, 이는 다음 단계에서 직접 사용한다.
- [0195] 화합물 **5-28**(150.0g, 847mmol)을 수성 HBr(48%, 1.0L)에 현탁시키고, 이어서 100℃로 밤새 가열한다. 진공하에 상기 용매를 제거하여 화합물 **5-29**(195.0g)를 제공하며, 이는 다음 단계에서 직접 사용한다.
- [0196] THF(1.0L)와 H₂O(1.0L) 중의 화합물 **5-29**(195.0g, 799mmol)의 용액에 Et₃N(242.0g, 2.4mol) 및 Boc₂O(174.0g, 799mmol)를 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 EtOAc로 추출한다. 합한 유기 상들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시킨다. 조악한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(10:1 석유 에테르:EtOAc를 사용함)로 정제하여 화합물 **5-30**(100.0g)을 제공한다.
- [0197] 0℃로 냉각된 디클로메탄(1.5L) 중의 화합물 **5-30**(100.0g, 380mmol) 및 Et₃N(76.8g, 760mmol)의 용액에 트리플산 무수물(triflic anhydride)(Tf₂O)(107.0g, 380mmol)을 부가 깔때기를 통해 첨가한다. Tf₂O의 첨가가 완료되면, 상기 용액을 5시간 동안 실온으로 가온한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 H₂O와 디클로메탄으로 처리하고, 상기 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(20:1 석유 에테르:EtOAc를 사용함)로 정제하여 화합물 **5-31**(105.0g)을 제공한다.
- [0198] 화합물 **5-31**(50.0g, 127mmol)을 EtOH(1.0L) 중의 팔라듐(II) 아세테이트(Pd(OAc)₂)(5.0g), dppp(5.0g) 및 Et₃N(25.7g, 254mmol)과 합하고, 이어서 80℃에서 밤새 CO 하에 4MPa의 압력하에 교반한다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 여과에 의해 상기 고체를 제거한다. 상기 여액을 진공하에 농축시키고, 상기 남아 있는 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(20:1 석유 에테르:EtOAc를 사용함)로 정제하여 화합물 **5-32**(25.0g)를 제공한다.
- [0199] -30℃로 냉각된 THF(400mL) 중의 LAH(12.5g, 330mmol)의 용액에 THF(400mL) 중의 화합물 **5-32**(35.0g, 110mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가한다. 첨가 후에, 상기 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 H₂O 및 디클로메탄으로 처리한다. 상기 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시킨다. 조악한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(10:1 석유 에테르:EtOAc를 사용함)로 정제하여 목적하는 중간체 **5-33**(21.1g)을 제공한다.
- [0200] 0℃에서 디클로메탄(200.0mL) 중의 알코올 **5-33**(6.00g, 21.63mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(5.65mL, 32.45mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 디브로마이드(14.27g, 32.45mmol)를 첨가한다. 상기 반응을 1시간 동안 교반하고 진공하에 농축시킨다. 생성된 잔사를, 헵탄 중의 7 내지 60% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 목적하는 생성물 **5-34**(6.60g)를 백색 고형물로서 수득한다.
- [0201] 실시예 6: 중간체 6-브로모메틸-5-클로로-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 (6-39)의 제조



[0202]

[0203]

-40°C에서 N₂하에 THF(500mL) 중의 N,N,N'-트리메틸-에탄-1,2-디아민(45.0g, 442.0mmol)의 용액에 n-BuLi(177.0mL, 442mmol)의 용액을 첨가한다. 상기 혼합물을 -40°C에서 30분 동안 교반한다. 상기 혼합물을 -70°C로 냉각시킨 후, THF(250mL) 중의 화합물 **6-35**(50.0g, 368mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가한다. 상기 혼합물을 0°C로 가온하고 30분 동안 교반한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고 n-BuLi(177.0mL, 442mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 10°C로 가온하고 -30°C로 냉각시킨 후, 이를 THF(600mL) 중의 C₂Cl₆(287.0g, 1.1mol)의 용액에 첨가한다. 상기 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한다. 상기 반응 혼합물을 10% HCl 용액 1000mL 내에 붓고 EtOAc로 추출한다. 상기 유기 층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **6-36**(36.7g)을 제공한다.

[0204]

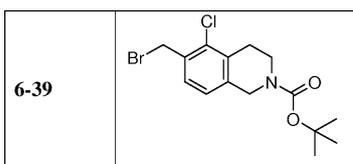
실온에서 N₂하에, HOAc(700mL) 내의 화합물 **6-36**(105.0g, 615mmol)의 용액에 NH₄OAc(47.4g, 615mmol)를 첨가한다. 당해 반응 혼합물에 MeNO₂(188.0g, 3.08mol)을 첨가하고 상기 혼합물을 40°C로 12시간 동안 가온하고 이어서 85°C에서 6시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 혼합물을 H₂O로 켄칭시키고 디클로메탄으로 추출한다. 상기 유기 층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **6-37**(97.5g)을 제공한다.

[0205]

-20°C에서 THF(900mL) 중의 화합물 **6-37**(48.0g, 225mmol)의 용액에 LAH(34.1g, 899mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고 50°C에서 30분 동안 교반한다. 상기 혼합물을 H₂O로 켄칭시키고 디클로메탄으로 추출한다. 상기 유기 층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **6-38**(28.0g)을 제공하며 이는 다음 단계에서 직접 사용한다.

[0206]

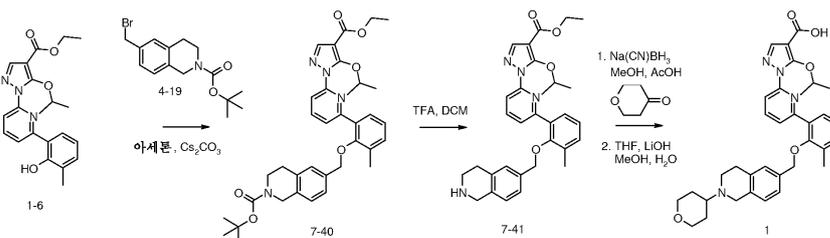
다음의 화합물을, 실시예 5에 기재된 방법에 따라 중간체 **6-38**로부터 제조한다:



[0207]

[0208]

실시예 7: 5-이소프로폭시-1-(6-{3-메틸-2-[2-(테트라하이드로-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일메톡시]-페닐}-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-카복실산 (1)의 제조



[0209]

- [0210] 중간체 **1-6**(373.0mg, 0.88mmol), 브로마이드 **4-19**(287.1mg, 0.88mmol) 및 Cs₂CO₃(573.5mg, 1.76mmol)을 아세톤(11.0mL) 중에서 합하고 50℃로 5시간 동안 가열한다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 생성된 물질을 실리카 젤 크로마토그래피(5 내지 100% EtOAc/헥산의 구배를 사용함)로 정제하여 목적하는 중간체 **7-40**(502.0mg)을 제공한다.
- [0211] 실온에서, 카바메이트 **7-40**(496.0mg, 0.79mmol)를 디클로메탄(4.0mL)에 용해시키고 TFA(1.0mL)로 처리한다. 1시간 후에 상기 혼합물을 NaHCO₃ 포화용액으로 중화시키고 상기 층들을 소수성 프리트(frit)를 사용하여 분리한다. 상기 유기 여액을 농축시켜 **7-41**(375.0mg)을 수득한다.
- [0212] 아민 **7-41**(98.0mg, 0.19mmol)을 MeOH(4mL) 중의 4Å 분자체들(30mg), 테트라하이드로피란 4-온(28μl, 0.28mmol), AcOH(20μl), 및 Na(CN)BH₃(24mg, 0.38mmol)과 합한다. 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 50℃로 12시간 동안 가열한다. 상기 혼합물을 THF(1.0mL)와 물(1mL)로 희석한다. 여기에 LiOH(42.8mg, 1.86mmol)를 첨가하고 상기 반응을 50℃로 2시간 동안 가열한다. 이어서 이를 N₂하에 농축시키고, 1:1 MeOH/DMSO로 분쇄(triturating)하고, 0.45마이크론 시린지 필터를 통해 여과하고, 상기 여액을 Gilson RP-HPLC 상에서 구배 용리(10 내지 100% MeCN/물 + 0.1% HCO₂H)에 의해 정제한다. 진공하에 농축시켜 표제 화합물 **1**(64.0mg)을 수득한다. MS, 전기분무, m/z = 583.3 [M+H], 실온 0.71분.
- [0213] **실시예 7A:** 과정은 실시예 7과 동일하지만, 디클로메탄 중의 환원성 아민화 단계 Na(OAc)₃BH 동안 NaCNBH₃/AcOH/MeOH에 대해 치환된다.
- [0214] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0215] 화합물 **2:** MS, 전기분무, m/z = 617.3 [M+H], 실온 0.79분;
- [0216] 화합물 **37:** MS, 전기분무, m/z = 541.3 [M+H], 실온 0.75분;
- [0217] 화합물 **38:** MS, 전기분무, m/z = 571.4 [M+H], 실온 0.76분;
- [0218] 화합물 **39:** MS, 전기분무, m/z = 555.3 [M+H], 실온 0.73분;
- [0219] 화합물 **40:** MS, 전기분무, m/z = 583.3 [M+H], 실온 0.73분;
- [0220] 화합물 **41:** MS, 전기분무, m/z = 569.3 [M+H], 실온 0.73분;
- [0221] 화합물 **42:** MS, 전기분무, m/z = 583.3 [M+H], 실온 0.75분;
- [0222] 화합물 **109:** MS, 전기분무, m/z = 569.4 [M+H], 실온 0.77분;
- [0223] 해상도(resolution): ChiralPak AD-H Prep 40% i-프로판올(1% iPrNH₂):CO₂, 80ml/min에서, 100bar, 25℃
- [0224] 화합물 **111:** MS, 전기분무, m/z = 569.4 [M+H], 실온 0.77분;
- [0225] 해상도: ChiralPak AD-H Prep 40% i-프로판올(1% iPrNH₂):CO₂, 80ml/min에서, 100bar, 25℃
- [0226] 화합물 **113:** MS, 전기분무, m/z = 583.3 [M+H], 실온 0.75분;
- [0227] 해상도: Lux 셀룰로스 2 Prep 60% MeOH(1% iPrNH₂):CO₂ 55ml/min에서, 100bar, 25℃
- [0228] 화합물 **115:** MS, 전기분무, m/z = 583.3 [M+H], 실온 0.75분;
- [0229] 해상도: Lux 셀룰로스 2 Prep 60% MeOH(1% iPrNH₂):CO₂, 55ml/min에서, 100bar, 25℃
- [0230] 화합물 **144:** MS, 전기분무, m/z = 569.4 [M+H], 실온 0.77분.
- [0231] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **1-6**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

- [0232] 화합물 **43**: MS, 전기분무, $m/z = 555.4$ [M+H], 실온 0.77분;
- [0233] 화합물 **44**: MS, 전기분무, $m/z = 585.4$ [M+H], 실온 0.80분;
- [0234] 화합물 **45**: MS, 전기분무, $m/z = 569.3$ [M+H], 실온 0.75분;
- [0235] 화합물 **46**: MS, 전기분무, $m/z = 597.4$ [M+H], 실온 0.76분;
- [0236] 화합물 **47**: MS, 전기분무, $m/z = 583.3$ [M+H], 실온 0.76분;
- [0237] 화합물 **48**: MS, 전기분무, $m/z = 597.4$ [M+H], 실온 0.77분;
- [0238] 화합물 **104**: MS, 전기분무, $m/z = 597.5$ [M+H], 실온 0.80분;
- [0239] 화합물 **116**: MS, 전기분무, $m/z = 597.4$ [M+H], 실온 0.77분;
- [0240] 해상도: Lux 셀룰로스 2 Prep 65% MeOH(1% iPrNH₂):CO₂ 60ml/min에서, 125bar, 25°C
- [0241] 화합물 **117**: MS, 전기분무, $m/z = 597.4$ [M+H], 실온 0.77분;
- [0242] 해상도: Lux 셀룰로스 2 Prep 65% MeOH(1% iPrNH₂):CO₂ 60ml/min에서, 125bar, 25°C
- [0243] 화합물 **122**: MS, 전기분무, $m/z = 581.5$ [M+H], 실온 0.72분;
- [0244] 해상도: RegisPack Prep 15% IPA(1% 디에틸아민): CO₂ 12ml/min에서, 120bar, 40°C
- [0245] 화합물 **123**: MS, 전기분무, $m/z = 581.5$ [M+H], 실온 0.72분.
- [0246] 해상도: RegisPack Prep 15% IPA(1% 디에틸아민): CO₂ 12ml/min에서, 120bar, 40°C
- [0247] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **4-19**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0248] 화합물 **3**: MS, 전기분무, $m/z = 555.3$ [M+H], 실온 0.64분;
- [0249] 화합물 **5**: MS, 전기분무, $m/z = 587.2$ [M-H], 실온 0.78분;
- [0250] 화합물 **8**: MS, 전기분무, $m/z = 527.2$ [M+H], 실온 0.69분;
- [0251] 화합물 **12**: MS, 전기분무, $m/z = 555.3$ [M+H], 실온 0.68분;
- [0252] 화합물 **13**: MS, 전기분무, $m/z = 513.2$ [M+H], 실온 0.70분;
- [0253] 화합물 **14**: MS, 전기분무, $m/z = 541.3$ [M+H], 실온 0.77분;
- [0254] 화합물 **15**: MS, 전기분무, $m/z = 541.2$ [M+H], 실온 0.68분;
- [0255] 화합물 **23**: MS, 전기분무, $m/z = 543.3$ [M+H], 실온 0.70분;
- [0256] 화합물 **24**: MS, 전기분무, $m/z = 525.2$ [M+H], 실온 0.72분;
- [0257] 화합물 **25**: MS, 전기분무, $m/z = 539.3$ [M+H], 실온 0.75분;
- [0258] 화합물 **61**: MS, 전기분무, $m/z = 583.3$ [M+H], 실온 0.72분;
- [0259] 화합물 **62**: MS, 전기분무, $m/z = 583.4$ [M+H], 실온 0.72분;
- [0260] 화합물 **73**: MS, 전기분무, $m/z = 611.4$ [M+H], 실온 0.75분;
- [0261] 화합물 **75**: MS, 전기분무, $m/z = 593.4$ [M-H], 실온 0.72분;
- [0262] 화합물 **81**: MS, 전기분무, $m/z = 585.1$ [M+H], 방법 A2, 실온 1.42분;
- [0263] 화합물 **86**: MS, 전기분무, $m/z = 569.4$ [M+H], 실온 0.78분;
- [0264] 화합물 **87**: MS, 전기분무, $m/z = 581.4$ [M+H], 실온 0.80분;
- [0265] 화합물 **90**: MS, 전기분무, $m/z = 583.4$ [M+H], 실온 0.80분;

- [0266] 화합물 **91**: MS, 전기분무, $m/z = 583.4$ [M+H], 실온 0.83분;
- [0267] 화합물 **92**: MS, 전기분무, $m/z = 571.4$ [M+H], 실온 0.79분;
- [0268] 화합물 **102**: MS, 전기분무, $m/z = 609.4$ [M+H], 실온 0.83분;
- [0269] 화합물 **103**: MS, 전기분무, $m/z = 609.4$ [M+H], 실온 0.89분;
- [0270] 화합물 **188**: MS, 전기분무, $m/z = 555.3$ [M+H], 실온 0.58분;
- [0271] 화합물 **192**: MS, 전기분무, $m/z = 555.3$ [M+H], 실온 0.58분.
- [0272] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **4-20**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0273] 화합물 **10**: MS, 전기분무, $m/z = 555.2$ [M+H], 실온 0.82분;
- [0274] 화합물 **89**: MS, 전기분무, $m/z = 583.4$ [M+H], 방법 A2, RT 1.80분.
- [0275] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **4-20**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0276] 화합물 **217**: MS, 전기분무, $m/z = 569.3$ [M+H], 1.45분 (방법 B2);
- [0277] 화합물 **218**: MS, 전기분무, $m/z = 583.3$ [M+H], 1.52분 (방법 B2);
- [0278] 화합물 **219**: MS, 전기분무, $m/z = 599.3$ [M+H], 1.46분 (방법 B2);
- [0279] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **4-21**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0280] 화합물 **59**: MS, 전기분무, $m/z = 541.3$ [M+H], 실온 0.66분;
- [0281] 화합물 **85**: MS, 전기분무, $m/z = 513.2$ [M+H], 실온 0.71분.
- [0282] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **4-22**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0283] 화합물 **100**: MS, 전기분무, $m/z = 569.4$ [M+H], 실온 0.77분.
- [0284] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **4-23**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0285] 화합물 **130**: MS, 전기분무, $m/z = 571.4$ [M+H], 실온 0.69분 (방법 B1);
- [0286] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0287] 화합물 **16**: MS, 전기분무, $m/z = 541.2$ [M+H], 실온 0.70분;
- [0288] 화합물 **27**: MS, 전기분무, $m/z = 569.3$ [M+H], 실온 0.70분;
- [0289] 화합물 **28**: MS, 전기분무, $m/z = 569.3$ [M+H], 실온 0.70분;
- [0290] 화합물 **30**: MS, 전기분무, $m/z = 555.3$ [M+H], 실온 0.77분;
- [0291] 화합물 **31**: MS, 전기분무, $m/z = 555.3$ [M+H], 실온 0.70분.
- [0292] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0293] 화합물 **105**: MS, 전기분무, $m/z = 555.4$ [M+H], 실온 0.72분
- [0294] 해상도: Chirapak AD-H, 20×250mm; MeOH 30mg/mL로, 헵탄 중의 35% EtOH(1% DEA), 18분에 걸쳐, 주위 온도, 290nm에서 수집;
- [0295] 화합물 **106**: MS, 전기분무, $m/z = 555.4$ [M+H], 실온 0.72분

- [0296] 해상도: Chirapak AD-H, 20×250mm; MeOH 30mg/mL로, 헵탄 중의 35% EtOH(1% DEA), 18분에 걸쳐, 주위 온도, 290nm에서 수집;
- [0297] 화합물 **127**: MS, 전기분무, $m/z = 569.4$ [M+H], 실온 0.76분;
- [0298] 화합물 **139**: MS, 전기분무, $m/z = 585.4$ [M+H], 실온 0.74분
- [0299] 해상도: Chiracel OD-H, 20×250mm; 10% MeOH CO₂ 중에서 55.5g/min에서 28분에 걸쳐, 140bar, 40°C, 254nm에서 수집에서 수집;
- [0300] 화합물 **140**: MS, 전기분무, $m/z = 569.4$ [M+H], 실온 0.74분
- [0301] 해상도: Chiracel OD-H, 20×250mm; 10% MeOH CO₂ 중에서 58g/min에서 30분에 걸쳐, 120bar, 40°C, 254nm에서 수집;
- [0302] 화합물 **141**: MS, 전기분무, $m/z = 569.4$ [M+H], 실온 0.74분
- [0303] 해상도: Chiracel OD-H, 20×250mm; 10% MeOH CO₂ 중에서 58g/min에서 30분에 걸쳐, 120bar, 40°C, 254nm에서 수집;
- [0304] 화합물 **142**: MS, 전기분무, $m/z = 585.4$ [M+H], 실온 0.74분
- [0305] 해상도: Chiracel OD-H, 20×250mm; 10% MeOH CO₂ 중에서 55.5g/min에서 28분에 걸쳐, 140bar, 40°C, 254nm에서 수집;
- [0306] 화합물 **191**: MS, 전기분무, $m/z = 569.3$ [M+H], 실온 0.61분;
- [0307] 화합물 **198**: MS, 전기분무, $m/z = 583.3$ [M+H], 실온 0.66분 (방법 B1);
- [0308] 해상도: LUX Amylose-2, 21×250mm 35% (1:1:1 MeOH:EtOH:iPA) + Et₂NH:CO₂, 80mℓ/min, 110bar, 40°C
- [0309] 화합물 **199**: MS, 전기분무, $m/z = 583.3$ [M+H], 실온 0.66분 (방법 B1).
- [0310] 해상도: LUX Amylose-2, 21×250mm 35% (1:1:1 MeOH:EtOH:iPA) + Et₂NH:CO₂, 80mℓ/min, 110bar, 40°C;
- [0311] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **6-39**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0312] 화합물 **17**: MS, 전기분무, $m/z = 561.2$ [M+H], 실온 0.77분;
- [0313] 화합물 **18**: MS, 전기분무, $m/z = 589.3$ [M+H], 실온 0.73분;
- [0314] 화합물 **19**: MS, 전기분무, $m/z = 589.3$ [M+H], 실온 0.73분;
- [0315] 화합물 **20**: MS, 전기분무, $m/z = 559.3$ [M+H], 실온 0.76분;
- [0316] 화합물 **21**: MS, 전기분무, $m/z = 575.3$ [M+H], 실온 0.83분;
- [0317] 화합물 **22**: MS, 전기분무, $m/z = 575.3$ [M+H], 실온 0.73분.
- [0318] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-9**, 브로마이드 **4-19**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0319] 화합물 **7**: MS, 전기분무, $m/z = 547.2$ [M+H], 실온 0.71분.
- [0320] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-10**, 브로마이드 **4-19**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0321] 화합물 **9**: MS, 전기분무, $m/z = 581.2$ [M+H], 실온 0.73분;
- [0322] 화합물 **83**: MS, 전기분무, $m/z = 609.4$ [M+H], 실온 0.79분.
- [0323] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-10**, 브로마이드 **4-21**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

- [0324] 화합물 **93**: MS, 전기분무, $m/z = 595.3$ [M+H], 실온 0.80분.
- [0325] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-10**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0326] 화합물 **84**: MS, 전기분무, $m/z = 623.4$ [M+H], 실온 0.83분;
- [0327] 화합물 **88**: MS, 전기분무, $m/z = 595.3$ [M+H], 실온 0.80분;
- [0328] 화합물 **107**: MS, 전기분무, $m/z = 607.4$ [M+H], 실온 0.77분;
- [0329] 해상도: Chirapak AD-H, $30 \times 250\text{mm}$; 50% 이소프로판올: 1% 이소프로필아민을 갖는 헥산, $88\text{ml}/\text{min}$ 에서, 100bar CO_2 , 주위 온도
- [0330] 화합물 **108**: MS, 전기분무, $m/z = 607.4$ [M+H], 실온 0.77분.
- [0331] 해상도: Chirapak AD-H, $30 \times 250\text{mm}$; 50% 이소프로판올: 1% 이소프로필아민을 갖는 헥산, $88\text{ml}/\text{min}$ 에서, 100bar CO_2 , 주위 온도
- [0332] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-11**, 브로마이드 **4-19**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0333] 화합물 **52**: MS, 전기분무, $m/z = 547.3$ [M-H], 실온 0.70분;
- [0334] 화합물 **53**: MS, 전기분무, $m/z = 575.3$ [M-H], 실온 0.71분.
- [0335] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-12**, 브로마이드 **4-19**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0336] 화합물 **63**: MS, 전기분무, $m/z = 559.3$ [M+H], 실온 0.65분.
- [0337] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-13**, 브로마이드 **4-19**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0338] 화합물 **98**: MS, 전기분무, $m/z = 555.4$ [M+H], 실온 0.76분.
- [0339] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-13**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0340] 화합물 **99**: MS, 전기분무, $m/z = 569.4$ [M+H], 실온 0.79분.
- [0341] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-14**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0342] 화합물 **124**: MS, 전기분무, $m/z = 569.4$ [M+H], 실온 0.71분
- [0343] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **4-19**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0344] 화합물 **6**: MS, 전기분무, $m/z = 541.2$ [M+H], 실온 0.73분;
- [0345] 화합물 **32**: MS, 전기분무, $m/z = 527.3$ [M+H], 실온 0.73분;
- [0346] 화합물 **34**: MS, 전기분무, $m/z = 569.3$ [M+H], 실온 0.71분;
- [0347] 화합물 **35**: MS, 전기분무, $m/z = 555.3$ [M+H], 실온 0.71분;
- [0348] 화합물 **36**: MS, 전기분무, $m/z = 569.3$ [M+H], 실온 0.73분;
- [0349] 화합물 **110**: MS, 전기분무, $m/z = 555.4$ [M+H], 실온 0.75분;
- [0350] 해상도: ChiralPak AD-H Prep 30% EtOH: CO_2 , $80\text{ml}/\text{min}$ 에서, 100bar, 25°C
- [0351] 화합물 **112**: MS, 전기분무, $m/z = 555.4$ [M+H], 실온 0.75분.

- [0352] 해상도: ChiralPak AD-H Prep 30% EtOH:CO₂, 80ml/min에서, 100bar, 25°C
- [0353] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **4-22**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0354] 화합물 **245**: MS, 전기분무, m/z = 583.1 [M+H], 실온 0.62분.
- [0355] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **4-23**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0356] 화합물 **131**: MS, 전기분무, m/z = 585.4 [M+H], 실온 1.21분 (방법 B1);
- [0357] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **4-24**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0358] 화합물 **205**: MS, 전기분무, m/z = 583.3 [M+H], 실온 0.67분 (방법 B1);
- [0359] 화합물 **213**: MS, 전기분무, m/z = 555.3 [M+H], 실온 0.67분 (방법 B1);
- [0360] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 7에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0361] 화합물 **114**: MS, 전기분무, m/z = 583.5 [M+H], 실온 0.62분;
- [0362] 화합물 **125**: MS, 전기분무, m/z = 569.4 [M+H], 실온 1.25분 (방법 B2);
- [0363] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 2 Prep, 23% MeOH(1% Et₂NH) CO₂ 중에서 78ml/min에서 21분에 걸쳐, 160bar, 40°C.
- [0364] 화합물 **126**: MS, 전기분무, m/z = 569.4 [M+H], 실온 1.25분 (방법 B2);
- [0365] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 2 Prep, 23% MeOH(1% Et₂NH) CO₂ 중에서 78ml/min에서 21분에 걸쳐, 160bar, 40°C.
- [0366] 화합물 **128**: MS, 전기분무, m/z = 583.5 [M+H], 실온 1.31분 (방법 B2);
- [0367] 해상도: Chiralcel OD-H, 20×250mm 5.8% MeOH(~1% Et₂NH) CO₂ 중에서 85g/min에서, 160bar, 40°C.
- [0368] 화합물 **129**: MS, 전기분무, m/z = 583.5 [M+H], 실온 1.31분 (방법 B2);
- [0369] 해상도: Chiralcel OD-H, 20×250mm 5.8% MeOH(~1% Et₂NH) CO₂ 중에서 85g/min에서, 160bar, 40°C.
- [0370] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **4-23**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0371] 화합물 **216**: MS, 전기분무, m/z = 555.3 [M+H], 실온 0.64분 (방법 B1);
- [0372] 화합물 **247**: MS, 전기분무, m/z = 557.1 [M+H], 실온 1.21분 (방법 B2);
- [0373] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0374] 화합물 **146**: MS, 전기분무, m/z = 597.4 [M+H], 실온 0.65분 (방법 B1);
- [0375] 화합물 **152**: MS, 전기분무, m/z = 597.4 [M+H], 실온 0.65분 (방법 B1);
- [0376] 해상도: Chiralcel OD-H, 20×250mm 5.8% MeOH(~1% Et₂NH) CO₂ 중에서 85g/min에서, 160bar, 40°C;
- [0377] 화합물 **153**: MS, 전기분무, m/z = 597.4 [M+H], 실온 0.65분 (방법 B1);
- [0378] 해상도: Chiralcel OD-H, 20×250mm 5.8% MeOH(~1% Et₂NH) CO₂ 중에서 85g/min에서, 160bar, 40°C;
- [0379] 화합물 **155**: MS, 전기분무, m/z = 613.4 [M+H], 실온 0.55분 (방법 B1);
- [0380] 화합물 **156**: MS, 전기분무, m/z = 573.4 [M+H], 실온 0.43분 (방법 B1);
- [0381] 화합물 **163**: MS, 전기분무, m/z = 625.3 [M+H], 실온 0.77분;

- [0382] 화합물 **164**: MS, 전기분무, $m/z = 555.3$ [M+H], 실온 0.71분;
- [0383] 화합물 **172**: MS, 전기분무, $m/z = 597.3$ [M+H], 실온 1.31분 (방법 B2);
- [0384] 화합물 **179**: MS, 전기분무, $m/z = 613.1$ [M+H], 실온 0.67분 (방법 B1);
- [0385] 화합물 **189**: MS, 전기분무, $m/z = 583.5$ [M+H], 실온 0.63분
- [0386] 화합물 **193**: MS, 전기분무, $m/z = 583.51$ [M+H], 실온 0.63분
- [0387] 화합물 **208**: MS, 전기분무, $m/z = 587.3$ [M+H], 실온 1.48분 (방법 B2);
- [0388] 화합물 **236**: MS, 전기분무, $m/z = 597.3$ [M+H], 실온 1.54분 (방법 A2);
- [0389] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 1 Prep 7% EtOH:헵탄 10mℓ/min에서
- [0390] 화합물 **238**: MS, 전기분무, $m/z = 569.2$ [M+H], 실온 0.60분;
- [0391] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-17**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0392] 화합물 **135**: MS, 전기분무, $m/z = 611.5$ [M+H], 실온 0.86분;
- [0393] 화합물 **136**: MS, 전기분무, $m/z = 611.5$ [M+H], 실온 0.83분;
- [0394] 화합물 **137**: MS, 전기분무, $m/z = 597.5$ [M+H], 실온 0.84분;
- [0395] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-18**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0396] 화합물 **148**: MS, 전기분무, $m/z = 609.4$ [M+H], 실온 0.81분;
- [0397] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-19**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0398] 화합물 **133**: MS, 전기분무, $m/z = 597.5$ [M+H], 실온 0.81분.
- [0399] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-20**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0400] 화합물 **134**: MS, 전기분무, $m/z = 611.5$ [M+H], 실온 0.85분;
- [0401] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-21**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0402] 화합물 **149**: MS, 전기분무, $m/z = 613.3$ [M+H], 실온 0.74분;
- [0403] 화합물 **150**: MS, 전기분무, $m/z = 599.5$ [M+H], 실온 0.72분;
- [0404] 화합물 **151**: MS, 전기분무, $m/z = 613.3$ [M+H], 실온 0.74분;
- [0405] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-22**, 브로마이드 **4-19**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0406] 화합물 **183**: MS, 전기분무, $m/z = 573.1$ [M+H], 실온 0.53분.
- [0407] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-22**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0408] 화합물 **182**: MS, 전기분무, $m/z = 585.9$ [M+H], 실온 0.55분.
- [0409] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-22**, 브로마이드 **4-19**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0410] 화합물 **181**: MS, 전기분무, $m/z = 570.7$ [M+H], 실온 0.61분.
- [0411] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-22**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한

출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0412] 화합물 **180**: MS, 전기분무, $m/z = 583.7$ [M+H], 실온 0.64분.

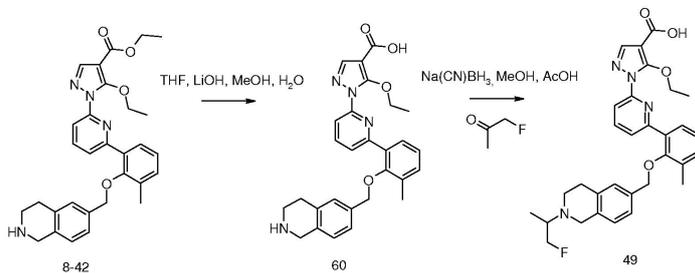
[0413] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-22**, 브로마이드 **4-19**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0414] 화합물 **209**: MS, 전기분무, $m/z = 541.4$ [M+H], 실온 0.52분.

[0415] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-22**, 브로마이드 **5-34**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0416] 화합물 **224**: MS, 전기분무, $m/z = 556.7$ [M+H], 실온 0.52분.

[0417] 실시예 8: 5-에톡시-1-(6-{2-[2-(2-플루오로-1-메틸-에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일메톡시]-3-메틸-페닐}-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-카복실산 (**49**)의 제조



[0418]

[0419] 아민 **8-42**(2.94g, 5.74mmol)를 메탄올(20mL), THF(20mL) 및 물(10mL)에 용해시킨다. 당해 용액에 LiOH(0.971g, 40.60mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 가열한다. 상기 반응을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시킨다. 조약한 생성물을 C18 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피(5 내지 95% MeCN/H₂O + 0.1% TFA의 용매 구배를 사용함)로 정제하여 **60**(2.94g)을 제공한다. MS, 전기분무, $m/z = 485.1$ [M+H], 실온 0.68분.

[0420] 아미노산 **60**(78.0mg, 0.15mmol)을 MeOH(4mL) 중의 4Å 분자체들(20mg), 1-플루오로-프로판-2-온(100 μ L), AcOH(25.0 μ L), 및 Na(CN)BH₃(29.2mg, 0.44mmol)과 혼합한다. 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 이어서 50°C로 12시간 동안 가열한다. 이어서 이를 N₂하에 농축시키고, 1:1 MeOH/DMSO로 분쇄하고, 0.45마이크론 시린지 필터를 통해 여과하고, 상기 여액을 Gilson RP-HPLC 상에서 구배 용리(10 내지 100% MeCN/물 + 0.1% HCO₂H)에 의해 정제한다. 진공하에 농축시켜 표제 화합물 **49**(70.0mg)를 수득한다. MS, 전기분무, $m/z = 545.3$ [M+H], 실온 0.72분.

[0421] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 8에 기재된 과정에 따라 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0422] 화합물 **64**: MS, 전기분무, $m/z = 583.4$ [M+H], 실온 0.70분;

[0423] 화합물 **65**: MS, 전기분무, $m/z = 597.4$ [M+H], 실온 0.75분;

[0424] 화합물 **66**: MS, 전기분무, $m/z = 597.4$ [M+H], 실온 0.72분;

[0425] 화합물 **67**: MS, 전기분무, $m/z = 625.5$ [M+H], 실온 0.78분;

[0426] 화합물 **68**: MS, 전기분무, $m/z = 569.4$ [M+H], 실온 0.68분;

[0427] 화합물 **69**: MS, 전기분무, $m/z = 583.4$ [M+H], 실온 0.70분;

[0428] 화합물 **70**: MS, 전기분무, $m/z = 605.4$ [M+H], 실온 0.71분;

[0429] 화합물 **71**: MS, 전기분무, $m/z = 569.4$ [M+H], 실온 0.71분;

[0430] 화합물 **76**: MS, 전기분무, $m/z = 597.4$ [M+H], 실온 0.79분;

- [0431] 화합물 **77**: MS, 전기분무, $m/z = 569.4$ [M+H], 실온 0.69분;
- [0432] 화합물 **78**: MS, 전기분무, $m/z = 583.4$ [M+H], 실온 0.71분;
- [0433] 화합물 **79**: MS, 전기분무, $m/z = 597.4$ [M+H], 실온 0.75분;
- [0434] 화합물 **80**: MS, 전기분무, $m/z = 611.4$ [M+H], 실온 0.74분;
- [0435] 화합물 **94**: MS, 전기분무, $m/z = 587.4$ [M+H], 실온 0.80분;
- [0436] 화합물 **95**: MS, 전기분무, $m/z = 597.4$ [M+H], 실온 0.82분.
- [0437] 표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 8에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-16** 브로마이드, **4-19**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0438] 화합물 **50**: MS, 전기분무, $m/z = 505.2$ [M+H], 실온 0.66분;
- [0439] 화합물 **51**: MS, 전기분무, $m/z = 561.3$ [M+H], 실온 0.70분;
- [0440] 화합물 **54**: MS, 전기분무, $m/z = 589.3$ [M+H], 실온 0.72분;
- [0441] 화합물 **55**: MS, 전기분무, $m/z = 575.2$ [M+H], 실온 0.71분;
- [0442] 화합물 **56**: MS, 전기분무, $m/z = 563.3$ [M+H], 실온 0.74분;
- [0443] 화합물 **57**: MS, 전기분무, $m/z = 623.3$ [M+H], 실온 0.80분;
- [0444] 화합물 **58**: MS, 전기분무, $m/z = 563.2$ [M+H], 실온 0.76분.

[0445] **실시예 9: 중간체 3,3-디플루오로-사이클로부탄카르보알데히드 (9-44)의 제조**



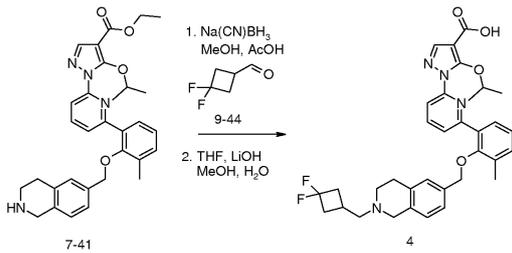
[0446]

[0447]

실온에서 데스-마틴 페리오디난(2.6g, 6.1mmol)을, 디클로메탄(10mL) 중의 3,3-디플루오로사이클로부틸메탄올 **9-43**(0.5g, 4.0mmol) 및 NaHCO_3 (1.4g, 16.0mmol)의 혼합물에 첨가한다. 생성된 슬러리를 어둠 속에서 15시간 동안 교반하고 이어서 NaHCO_3 포화 수용액으로 붓는다. 생성된 혼합물을 과량의 디클로메탄을 갖는 소수성 프리트를 통해 여과한다. 상기 유기 여액을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 로 세척하고, 이어서 또 다른 소수성 프리트를 사용하여 분리한다. 상기 여액을 MgSO_4 로 건조시키고, 이어서 디클로메탄을 사용하여 규조토 패드를 통해 여과한다. 디클로메탄 거의 약 5mL를 단경로 증류에 의해 대기압에서 제거한다(욕(bath) 온도 50°C). 상기 남아있는 용액을 15분 동안 -78°C로 냉각시켜 잔여 페리오디난 고형물을 침강시킨다. 상기 용매를 시린지에 의해 여과하고 0.45마이크론 밀포어(Millipore) 필터를 통과시킨다. 추가의 정제 또는 농축 없이, 조약한 알데히드 **9-44**(디클로메탄 중의 ~0.1M)가 함유된 여액을 그대로 사용한다.

[0448]

실시예 10: 1-(6-{2-[2-(3,3-디플루오로-사이클로부틸메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일메톡시]-3-메틸-페닐}-피리딘-2-일)-5-이소프로폭시-1H-피라졸-4-카복실산 (4)의 제조



[0449]

[0450]

아민 7-41(56.0mg, 0.11mmol)을 MeOH(2.0mL) 중의 4Å 분자체들(20mg), 3,3-디플루오로-사이클로부탄카복스알데히드 9-44(100 μ l, 0.21mmol), AcOH(20 μ l), 및Na(CN)BH₃(20.01mg, 0.32mmol)와 합한다. 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 50℃로 12시간 동안 가열한다. 상기 혼합물을 THF(1.0mL)와 물(1.0mL)로 희석한다. 여기에 LiOH(14.68mg, 0.64mmol)를 첨가하고 상기 반응을 50℃로 2시간 동안 가열한다. 이어서 이를 N₂하에 농축시키고, 1:1 MeOH/DMSO로 분쇄하고, 0.45마이크론 시린지 필터를 통해 여과하고, 상기 여액을 구배 용리(10 내지 100% MeCN/물 + 0.1% HCO₂H)에 의해 Gilson RP-HPLC 상에서 정제한다. 진공하에 농축시켜 표제 화합물 4(40.0mg)를 수득한다. MS, 전기분무, m/z = 603.4 [M+H], 실온 0.78분.

[0451]

표 1로부터의 다음의 화합물들을, 실시예 10에 기재된 과정에 따라, 적절한 아민, 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0452]

화합물 26: MS, 전기분무, m/z = 575.3 [M+H], 실온 0.73분;

[0453]

화합물 29: MS, 전기분무, m/z = 589.3 [M+H], 실온 0.77분;

[0454]

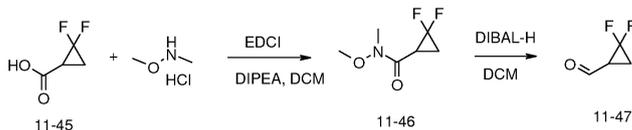
화합물 82: MS, 전기분무, m/z = 561.3 [M+H], 실온 0.82분;

[0455]

화합물 96: MS, 전기분무, m/z = 589.4 [M+H], 실온 0.96분.

[0456]

실시예 11: 중간체 2,2-디플루오로-사이클로프로판카보알데히드 (10-46)의 제조



[0457]

[0458]

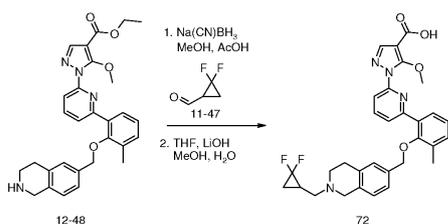
실온에서 EDCI(1.4g, 7.1mmol)을, 디클로메탄(15mL) 중의 N,N-디메틸아민 하이드로클로라이드(600mg, 6.2mmol) 및 2,2-디플루오로사이클로프로판 카복실산 11-45(580mg, 4.8mmol)의 혼합물에 첨가한다. N,N-디이소프로필에틸아민(3.3mL, 19.0mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 3시간 동안 교반한다. 1N HCl의 용액을 첨가하고, 이어서 10분 동안 격렬하게 교반한다. 상기 유기 상을 소수성 프리트를 사용하여 분리하고 10g SiO₂ 샘플렛(samplet)에 직접 적용한다. 상기 조약한 물질을, 9:1 디클로메탄/MeOH로 용리하는, 50g HP-Si1 SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 정제한다. 대기압에서 단경로 증류를 통해, 상기 용매를, 분획들을 함유하는 생성물로부터 제거하여 (욕 온도 70℃) 11-46(605mg)을 수득한다.

[0459]

-78℃에서 디클로메탄 중의 11-46(605mg, 3.66mmol)의 용액을 DIBAL-H(4.2mL, 디클로메탄 중의 1.0M)으로 적가 처리하고 이어서 -78℃에서 2.5시간 동안 교반한다. 포화 수성 로셸(Rochelle) 염 용액을 첨가하여 상기 반응을 캔칭시킨다. 동일한 용적의 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온으로 가온한다. 상기 혼합물을 3시간 동안 격렬하게 교반하고, 소수성 프리트를 사용하여 유기 상을 분리한다. 대기압에서 단경로 증류에 의해 상기 디클로메탄을 제거하여(욕 온도= 62℃) 11-47(389mg)을 수득한다.

[0460]

실시예 12: 1-(6-{2-[2-(2,2-디플루오로-사이클로프로필메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일메톡시]-3-메틸-페닐}-피리딘-2-일)-5-메톡시-1H-피라졸-4-카복실산(72)의 제조



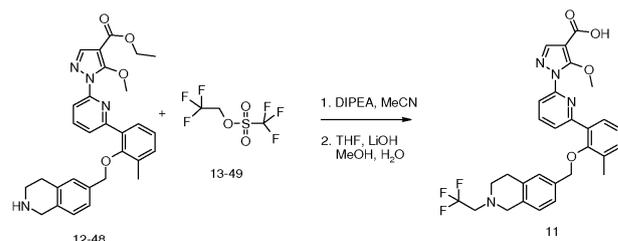
[0461]

[0462]

아민 **12-48**(90.0mg, 0.18mmol)을 MeOH(4.0mL) 중의 4Å 분자체들(20mg), 2,2-디플루오로-사이클로프로판카복스알데히드 **11-47**(60.0mg, 0.54mmol), AcOH(20 μ l), 및 Na(CN)BH₃(34.0mg, 0.54mmol)와 혼합한다. 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 50°C로 12시간 동안 가열한다. 상기 혼합물을 THF(1.0mL)와 물(1.0mL)로 희석한다. 여기에 LiOH(33.00mg, 1.43mmol)를 첨가하고 상기 반응을 50°C로 2시간 동안 가열한다. 이어서 이를 N₂하에 농축시키고, 1:1 MeOH/DMSO로 분쇄하고, 0.45마이크론 시린지 필터를 통해 여과하고, 상기 여액을 구배 용리(10 내지 100% MeOH/물 + 0.1% HCO₂H)에 의해 Gilson RP-HPLC 상에서 정제한다. 진공하에 농축시켜 표제 화합물 **72**(7.0mg)를 수득한다. MS, 전기분무, m/z = 561.3 [M+H], 방법 A2, RT 1.59분.

[0463]

실시예 13: 5-메톡시-1-(6-(3-메틸-2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일메톡시]-페닐)-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-카복실산 (11)의 제조



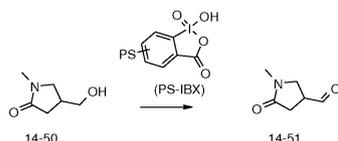
[0464]

[0465]

2,2,2-트리플루오로에틸 트리플레이트 **13-49**(36.0 μ l, 0.23mmol)를 MeCN(5.0mL) 중의 중간체 **12-48**(106.0mg, 0.21mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(190 μ l, 1.10mmol)의 혼합물에 첨가한다. 상기 혼합물을 45°C로 4시간 동안 가열하고 이어서 진공하에 농축시킨다. 상기 남아있는 잔사를 THF/MeOH/물(2:2:1) 5mL에 재용해시키고 LiOH(25.0mg, 1.10mmol)로 처리한다. 이어서 상기 혼합물을 50°C로 2시간 동안 가열하고 상기 용매를 진공하에 제거한다. 상기 남아있는 조약한 잔사를, 5 내지 95% MeCN/물 + 0.1% TFA의 구배를 사용하여 30g KP-C18 SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리에 의해 정제하여, 표제 화합물 **11**(103mg)을 수득한다. MS, 전기분무, m/z = 553.2 [M+H], 방법 A2, RT 1.13분.

[0466]

실시예 14: 중간체 1-메틸-5-옥소-피롤리딘-3-카르보알데히드 (14-51)의 제조

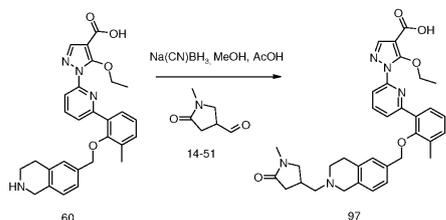


[0467]

[0468]

밀봉된 40mL 바이알 중에서 알코올 **14-50**(0.20g, 1.55mmol)을 디클로메탄(20.0mL) 중의 폴리스티렌-결합된 IBX 수지(5.81g)와 혼합하고 20시간 동안 빙글빙글 회전시킨다. 상기 반응 혼합물을 상기 수지로부터 여과 제거하고, 상기 수지를 여러 번 세정한다[먼저 디클로메탄(10mL)으로, 이어서 1:1 디클로메탄/MeOH(20mL)으로, 다시 1:1 디클로메탄/MeOH(20mL)로, 마지막으로 디클로메탄(10mL)으로]. 상기 혼합된 여액은 N₂의 스트림하에 농축시켜, **14-50** 및 목적하는 생성물 **14-51**의 혼합물을 수득한다.

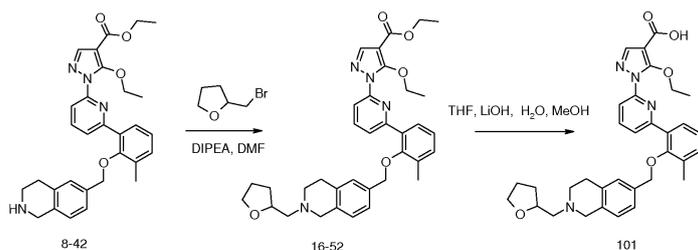
[0469] 실시예 15: 5-에톡시-1-(6-(3-메틸-2-[2-(1-메틸-5-옥소-피롤리딘-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일메톡시]-페닐)-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-카복실산 (97)의 제조



[0470]

[0471] 아미노산 60(40.0mg, 0.07mmol)을 MeOH(2.0mL) 중의 4Å 분자체들(20mg), 14-51(51.0mg, 0.200mmol), AcOH(15.0μl), 및 Na(CN)BH₃(13.2mg, 0.20mmol)과 합한다. 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 이어서 50℃로 12시간 동안 가열한다. 상기 조약한 생성물을 C18(5 내지 95% MeCN/H₂O + 0.1% TFA의 용매 구배를 사용함) 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 97(27.0mg)을 수득한다. MS, 전기분무, m/z = 596.4 [M+H], 실온 0.80분.

[0472] 실시예 16: 5-에톡시-1-(6-(3-메틸-2-[2-(테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일메톡시]-페닐)-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-카복실산 (101)의 제조



[0473]

[0474] DMF(1.00mL) 중의 아민 8-42(100.0mg, 0.20mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.10mL, 0.59mmol)의 혼합물에 DMF(0.06mL) 중의 2-브로모메틸테트라하이드로푸란(8.0mg, 0.05mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 100℃에서 10분 동안 조사하고 실온으로 냉각시킨다. 과량의 브로마이드(76.0mg)를 첨가하고, 상기 반응을 여러 번 조사하고 이어서 실온에서 24시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 상기 여액을 HPLC(10 내지 95% MeCN/H₂O + 0.1% 포름산의 용매 구배를 사용함)로 정제하여 16-52(6.0mg)를 제공한다.

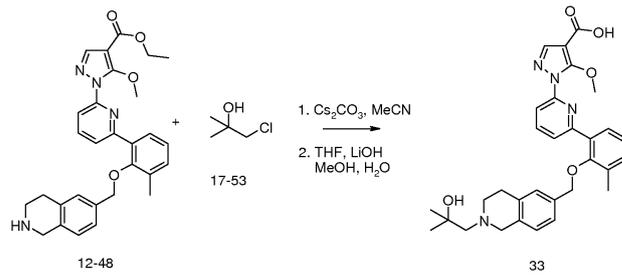
[0475] 16-52(6.0mg)를 THF(1.0mL), 물(1.0mL) 및 MeOH(1.0mL)로 희석한다. 여기에 LiOH(5.0mg)를 첨가하고 상기 반응을 50℃로 2시간 동안 가열한다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1,4-디옥산 중에서 4N HCl로 산성화시키고, 여과한다. 상기 여액을 HPLC(10 내지 95% MeCN/H₂O + 0.1% 포름산의 용매 구배를 사용함)로 정제하여 표제 화합물 101(1.0mg)을 제공한다. MS, 전기분무, m/z = 569.4 [M+H], 실온 0.88분.

[0476] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 16에 기재된 과정에 따라 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0477] 화합물 138: MS, 전기분무, m/z = 639.4 [M+H], 실온 1.16분;

[0478] 화합물 160: MS, 전기분무, m/z = 563.3 [M+H], 실온 0.96분.

[0479] 실시예 17: 1-(6-(2-[2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일메톡시]-3-메틸-페닐)-피리딘-2-일)-5-메톡시-1H-피라졸-4-카복실산 (33)의 제조



[0480]

[0481]

중간체 **12-48**(90.0mg, 0.18mmol)을 MeCN(5.0mL)에 용해시키고 여기에 Cs_2CO_3 (117.9mg, 0.36mmol) 및 클로라이드 **17-53**(29.5mg, 0.27mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 50°C로 10시간 동안 가열한다. 상기 반응을 냉각시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시킨다. 생성된 물질을, 15 내지 65% MeCN/물 + 0.1% TFA의 구배를 사용하여 30g KP-C18 SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리에 의해 정제하여 중간체 에스테르를 수득한다. 상기 에스테르를 THF/MeOH/물(2:2:1) 5mL에 용해시키고 LiOH(25.0mg, 1.10mmol)로 처리한다. 이어서 상기 혼합물을 50°C로 2시간 동안 가열하고 상기 용매를 진공하에 제거한다. 상기 남아있는 조약한 잔사를, 15 내지 65% MeCN/물 + 0.1% TFA의 구배를 사용하여 30g KP-C18 SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리에 의해 정제하여, 표제 화합물 **33**(103.0mg)을 수득한다. MS, 전기분무, $m/z = 543.2$ [M+H], 실온 0.68분.

[0482]

표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 17에 기재된 과정에 따라 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0483]

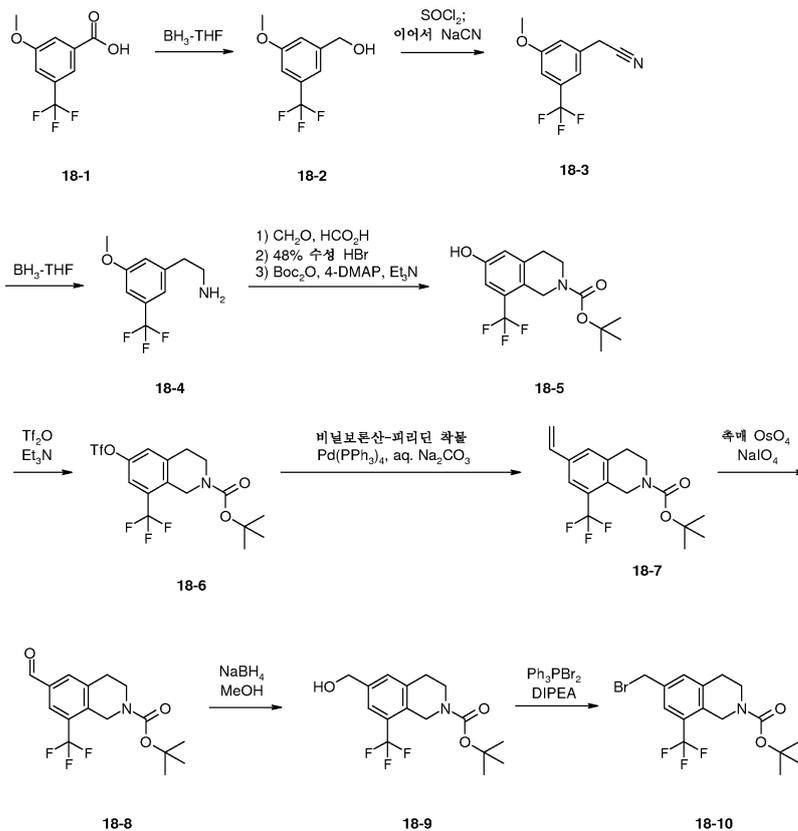
화합물 **74**: MS, 전기분무, $m/z = 577.3$ [M+H], 실온 0.67분;

[0484]

화합물 **168**: MS, 전기분무, $m/z = 587.3$ [M+H], 실온 0.70분.

[0485]

실시예 18: 6-브로모메틸-8-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 (18-10)의 제조



[0486]

[0487]

실온에서 시판용 산 **18.1**(5.0g, 22.7mmol)을 THF(30mL)에 용해시킨다. THF(34.0mL, 34.0mmol) 중의 보란의 1M 용액을 시린지를 통해 적가한다. 이어서 상기 혼합물을 55℃로 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고 물(5mL)로 켄칭시킨다. 5분 동안 교반한 후에, 2N HCl 12mL를 첨가하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 이어서 디클로메탄(50mL) 및 물(50mL)을 첨가하고, 생성된 상들을 소수성 프릿을 사용하여 분리한다. 상기 유기 층을 추가로 Na₂SO₄로 건조시키고, 이어서 재여과한다. 진공하에 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 100g KP-Si1 SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리(5 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제한다. 상기 생성물 분획들을 농축시켜 중간체 **18.2**(3.2g)를 수득한다.

[0488]

N₂하에 -10℃에서 디클로메탄(20mL) 중의 알코올 **18.2**(3.2g, 15.5mmol)의 용액에 염화티오닐(SOCl₂)(2.3mL, 31.5mmol)을 첨가한다. 5분 후에, 생가 냉각 욕을 제거하고 상기 혼합물을 6시간 동안 환류하에 가열한다. 상기 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시킨다. 이어서 상기 남아있는 잔사를 PhMe(2×10mL)와 공비혼합하고 이어서 DMF(20mL)에 용해시킨다. 고형 NaCN(840mg, 17.1mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 45℃로 밤새 가열한다. 실온으로 냉각되면, 상기 혼합물을 물(25mL), 염수(25mL), 및 EtOAc(50mL)로 희석한다. 상기 층들을 분리하고, 상기 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시킨다. 조약한 생성물을 100g KP-Si1 SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리(5 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제한다. 생성물 분획들을 진공하에 농축시켜 **18-3**(3.0g)을 수득한다.

[0489]

실온에서 THF(35mL, 35mmol) 중의 보란의 1M 용액을 시린지를 통해 THF(25mL) 중의 **18-3**(3.0g, 13.9mmol)의 용액에 적가한다. 이어서 상기 혼합물을 55℃로 밤새 가열하고 실온으로 냉각시키고 물(5mL)로 켄칭시킨다. 5분 동안 교반한 후에, 농축 HCl(8mL)을 첨가하고, 1시간 동안 계속 교반한다. 이어서 상기 혼합물을 물(20mL)로 희석하고, 알칼리성이 될 때까지 고형 NaOH로 처리한다. 디클로메탄(50mL) 및 염수(25mL)를 첨가하고, 이어서 상기 층들을 소수성 프릿을 사용하여 분리한다. 상기 조약한 아민을 120g KP-C18 SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리(5 내지 95% MeCN/물 + 0.1% TFA)에 의해 정제한다. 상기 분획들을 진공하에 농축시켜 중간체 TFA 염(2.93g)을 수득하고 이를 HCO₂H(30mL)에 용해시키고 37% 수성 HCHO(0.66mL, 8.8mmol)로 처리한다. 상기 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켜 조약한 고형물을 수득하고 이는 48% 수성 HBr(25mL)에 즉시 용해시킨다. 당해 용액을 100℃로 밤새 가열하고, 이어서 진공하에 농축시킨다. 상기 조약한 물질을

PhMe(3×15mL)로 공비혼합하고, 이어서 디클로메탄(50mL) 및 DMF(10mL) 중에 슬러리화시킨다. Et₃N(1.9mL, 0.82mmol) 및 몇몇 결정들의 4-DMAP를 첨가한다. Boc₂O(2.0g, 9.1mmol)를 1분획(portion)으로 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. NH₄Cl 포화용액(50mL)을 첨가하고, 상기 층들을 소수성 프리트를 사용하여 분리한다. 상기 유기물을 진공하에 농축시켜 조악한 잔사를 수득하고 이는 100g KP-Sil SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리(5 내지 100% EtOAc/헵탄)에 의해 정제한다. 상기 생성물 분획들을 농축시켜 **18-5**(540mg)를 수득한다.

[0490] Tf₂O(0.27mL, 1.6mmol)를, 시린지를 통해, 0℃로 냉각된 디클로메탄(25mL) 중의 **18-5**(540mg, 1.46mmol), Et₃N(0.31mL, 2.2mmol) 및 4-DMAP(18mg, 0.15mmol)의 혼합물에 첨가한다. 상기 혼합물을 실온으로 가온하면서 밤새 교반하고, 이어서 포화 NaHCO₃(30mL)로 켄칭시킨다. 상기 생성된 층들을 소수성 프리트를 사용하여 분리하고, 상기 유기물을 N₂하에 농축시킨다. 상기 조악한 잔사를 50g HP-Sil SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리(5 내지 30% EtOAc/헵탄)에 의해 정제한다. 진공하에 상기 생성물 분획들을 농축시켜 **18-6**(460mg)을 수득한다.

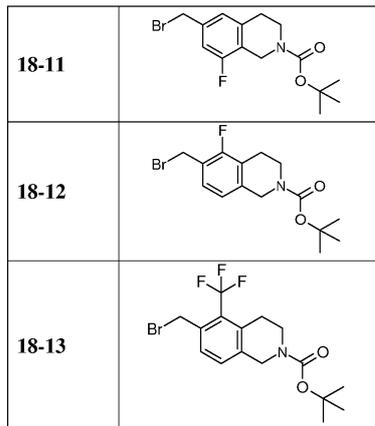
[0491] 트리플레이트 **18-6**(460mg, 1.02mmol)을, DME(9mL) 및 2M Na₂CO₃ 수용액의 혼합물 중에서, 비닐보론산-피리딘 복합체(250mg, 1.04mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(60mg, 0.05mmol)와 합한다. 상기 혼합물을 Biotage 마이크로파에서 120℃에서 40분 동안 조사한다. 냉각시키면서, 혼합물을 N₂하에 농축시키고, 상기 조악한 고형물들을 디클로메탄으로 분쇄한다. 이어서 상기 디클로메탄 여액을 50g HP-Sil SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리(5 내지 80% EtOAc/헵탄)에 의해 정제한다. 생성물 분획들을 진공하에 농축시켜 **18-7**(275mg)을 수득한다.

[0492] 실온에서 스티렌 **18-7**(275mg, 0.84mmol) 및 NaIO₄(630mg, 2.95mmol)를, THF(12mL) 및 물(3mL)의 혼합물 중에서 합한다. OsO₄(0.13mL, 0.017mmol, H₂O 중의 4중량%)를 시린지를 통해 첨가하고, 생성된 슬러리를 밤새 실온에서 격렬하게 교반한다. 이어서 상기 시린지를 프리트를 통해 여과하고, 진공하에 농축시킨다. 상기 남아있는 잔사를 디클로메탄(20mL)에 용해시키고, 티오황산염 포화수용액(25mL)으로 세척한다. 이어서 상기 층들을 소수성 프리트를 사용하여 분리하고, 상기 유기물을 진공하에 농축시킨다. 상기 조악한 잔사를 25g HP-Sil SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리(5 내지 60% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 **18-8**(228mg)을 수득한다.

[0493] 알데히드 **18-8**(225mg, 0.683mmol)을 THF(5mL)에 용해시키고 이어서 MeOH(5mL)에 용해시킨다. 고형 NaBH₄(40mg, 1.1mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한다. 포화 수성 NH₄Cl(ca 50mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 15분 동안 교반한다. EtOAc(100mL) 및 염수(100mL)를 첨가하고, 이어서 상기 층들을 분리한다. 상기 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시킨다. 조악한 생성물을 50g HP-Sil SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리(5 내지 100% EtOAc/헵탄)에 의해 정제한다. 진공하에 상기 생성물 분획들을 농축시켜 **18-9**(225mg)를 수득한다.

[0494] 0℃에서 고형 Ph₃PBr₂(450mg, 1.02mmol)를, 디클로메탄 중의 **18-9**(225mg, 0.68mmol) 및 DIPEA(0.21mL, 1.2mmol)의 혼합물에 첨가한다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공하에 농축시킨다. 상기 조악한 브로마이드를 25g HP-Sil SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리(5 내지 40% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 **18-10**(248mg)을 수득한다.

[0495] 유사하게, 다음의 브로마이드들을, 실시예 18에 기재된 바와 같이 적절한 출발 물질들로부터 제조하였다:



[0496]

[0497] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 2-8, 브로마이드 18-10, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0498] 화합물 158: MS, 전기분무, m/z = 623.3 [M+H], 실온 1.34분 (방법 B2).

[0499] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 3-15, 브로마이드 18-10, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0500] 화합물 157: MS, 전기분무, m/z = 637.3 [M+H], 실온 0.67분 (방법 B2).

[0501] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 2-8, 브로마이드 18-11, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0502] 화합물 201: MS, 전기분무, m/z = 573.3 [M+H], 실온 1.14분 (방법 B2);

[0503] 화합물 202: MS, 전기분무, m/z = 589.3 [M+H], 실온 1.14분 (방법 B2);

[0504] 화합물 229: MS, 전기분무, m/z = 587.3 [M+H], 실온 1.46분 (방법 B2);

[0505] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 3 Prep 14% (1:1:1 MeOH:EtOH:iPA):CO₂, 40°C, 110bar, 80ml/min

[0506] 화합물 230: MS, 전기분무, m/z = 559.3 [M+H], 실온 1.46분 (방법 B2).

[0507] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 3 Prep 14% (1:1:1 MeOH:EtOH:iPA):CO₂, 40°C, 110bar, 80ml/min

[0508] 화합물 253: MS, 전기분무, m/z = 559.4 [M+H], 실온 1.20분 (방법 A2)(Med Polar Long).

[0509] 화합물 254: MS, 전기분무, m/z = 559.3 [M+H], 실온 1.20분 (방법 A2)(Med Polar Long).

[0510] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 2-8, 브로마이드 18-12, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0511] 화합물 177: MS, 전기분무, m/z = 545.2 [M+H], 실온 0.68분 (방법 B1);

[0512] 화합물 187: MS, 전기분무, m/z = 575.3 [M+H], 실온 1.13분 (방법 B2);

[0513] 화합물 231: MS, 전기분무, m/z = 589.3 [M+H], 실온 1.26분 (방법 B2);

[0514] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 4 Prep 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA(0.1% Et₂NH):CO₂, 75ml/min에서, 130bar, 40°C

[0515] 화합물 234: MS, 전기분무, m/z = 589.3 [M+H], 실온 1.26분 (방법 B2);

[0516] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 4 Prep 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA(0.1% Et₂NH):CO₂, 75ml/min에서, 130bar, 40°C

[0517] 화합물 251: MS, 전기분무, m/z = 559.4 [M+H], 실온 1.18분 (방법 A2)(Med Polar Long).

[0518] 해상도: ChiralPak AD-H Prep 45% 3:1 헥산:EtOH(1% iPrNH₂):CO₂, 80ml/min에서, 100bar, 25°C

[0519] 화합물 **252**: MS, 전기분무, m/z = 559.3 [M+H], 실온 1.18분 (방법 A2)(Med Polar Long).

[0520] 해상도: ChiralPak AD-H Prep 45% 3:1 헥산:EtOH(1% iPrNH₂):CO₂, 80ml/min에서, 100bar, 25°C

[0521] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **18-13**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0522] 화합물 **166**: MS, 전기분무, m/z = 623.3 [M+H], 실온 1.30분 (방법 B2).

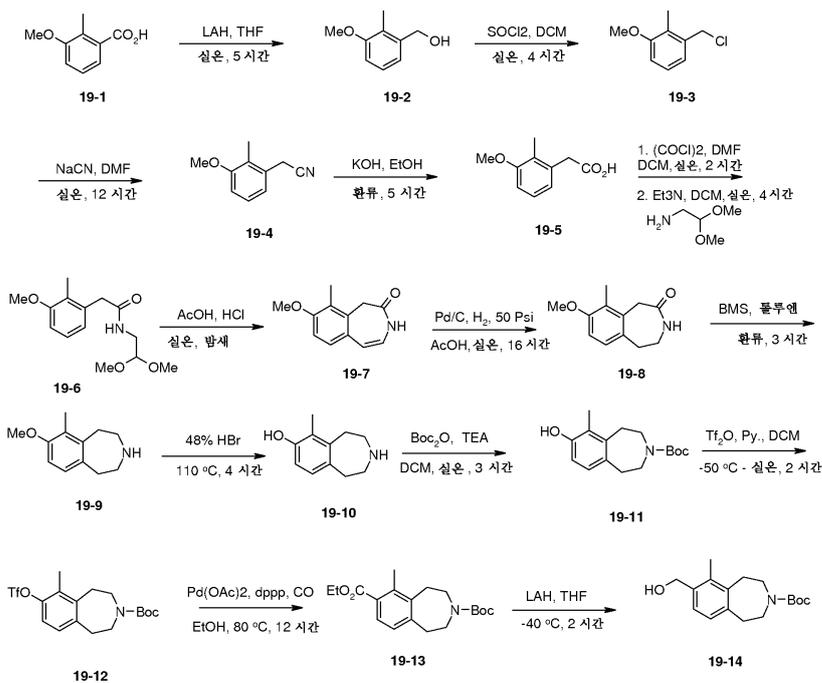
[0523] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **18-12**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0524] 화합물 **159**: MS, 전기분무, m/z = 587.3 [M+H], 실온 0.61분 (방법 B1).

[0525] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **18-13**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0526] 화합물 **165**: MS, 전기분무, m/z = 637.3 [M+H], 실온 1.42분 (방법 B2).

[0527] 실시예 19: 중간체 7-하이드록시메틸-6-메틸-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-카복실산 3급-부틸 에스테르 (19-14)의 제조



[0528]

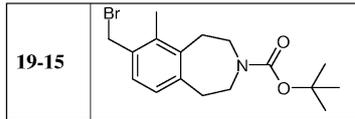
[0529] 0°C에서 THF(800.000ml) 중의 화합물 **19-1**(100g, 0.465mol)의 용액을 무수 THF(200ml) 중의 LAH(166g, 1.395mol)의 혼합물에 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 1시간 동안 환류한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 포화 수성 NH₄Cl(200ml)을 상기 혼합물에 천천히 첨가한다. 이어서 EtOAc 및 Na₂SO₄를 첨가한다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고 PE로 세척하여 화합물 **19-2**를 수득한다.

[0530] -10°C에서 디클로메탄(3000.000ml) 중의 화합물 **19-2**(360.000g, 2.365mol)의 용액에 SOCl₂(562.980g, 4.731mol)를 첨가한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 4시간 동안 환류한다. 상기 혼합물을 농축시켜 조악한 화합물 **19-3**을 수득하고 이는 다음 단계에서 직접 사용한다.

[0531] DMF(1000.000ml) 중의 화합물 **19-3**(334.000g, 1.957mol) 및 NaCN(168.096 g, 2.290mol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 상기 혼합물을 EtOAc 및 H₂O로 추출한다. 상기 유기 층을 건조 및 농축시키고, 실리카 겔(PE:

EA = 50:1) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 19-4를 황색 오일로서 수득한다.

- [0532] EtOH(15000.000ml) 중의 19-4(1608.000g, 9.975mol), KOH(1117.221g, 19.950mol)의 혼합물을 5시간 동안 환류 하에 가열한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 용매를 감압하에 제거한다. 상기 잔사를 pH = 1로 조절한다. 상기 혼합물을 여과하고 상기 필터 케이크를 건조시켜 화합물 19-5를 제공한다.
- [0533] N₂ 분위기하에, 화합물 19-5(737.000g, 4.090mol)를 디클로메탄(7370.000ml) 중의 (COCl)₂(8.180mol) 및 DMF(70.000ml)의 교반된 용액에 첨가하고, 이어서 2시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여 준다. 이어서 상기 혼합물을 증발시킨다. 실온에서 2시간 동안, 상기 잔사를, 디클로메탄(1000ml) 중의 2,2-디메톡시에틸-1-아민(429.996g, 4.090mol) 및 Et₃N(454.388g, 4.499mol)의 교반된 용액에 첨가한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 혼합물을 증발시키고 상기 잔사를 컬럼에 의해 정제하여 화합물 19-6을 제공한다.
- [0534] AcOH(2L) 및 HCl(2L) 중의 화합물 19-6(1053g, 3.939mol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 혼합물을 증발시킨다. 상기 잔사를 결정화시키고, H₂O 및 EtOH로 세척하고, 이어서 상기 고형물을 여과하여 화합물 19-7을 제공한다.
- [0535] AcOH(2L) 중의 Pd/C(4g) 및 화합물 19-7(40.000g, 0.197mol)의 혼합물을 실온에서 H₂ 하에 16시간 동안 교반한다. LCMS는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 혼합물을 여과하고 증발시키고, 상기 잔사를 EtOH로 결정화시킨다. 상기 고형물을 여과하고 건조시켜 화합물 19-8을 제공한다.
- [0536] N₂ 분위기하에 THF(1300.000ml) 중의 화합물 19-8(130.000g, 0.633mol)의 교반된 용액에, BMS(127.000mL, 1.267mol)를 천천히 첨가하고(그동안 온도는 -5°C 미만으로 유지시킨다), 이어서 16시간 동안 교반한다. LCMS는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 반응을 농축 HCl로 퀘칭시키고 이어서 상기 혼합물을 2시간 동안 환류한다. 상기 용매를 증발시키고 상기 잔사를 디클로메탄 및 H₂O를 사용하여 분리한다. 상기 수성 상은 pH = 9로 조절하고 상기 고형물을 여과하고 건조시켜 화합물 19-9를 제공한다.
- [0537] 수성 48% HBr(1800.000ml) 중의 화합물 19-9(220.000g, 1.150mol)의 용액을 110°C에서 4시간 동안 N₂ 분위기하에 교반한다. LCMS는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 혼합물을 증발시켜 조악한 화합물 19-10을 제공한다.
- [0538] 디클로메탄(2670.000ml) 중의 화합물 19-10(267.000g, 1.506mol), Boc₂O(492.595g, 2.260mol) 및 TEA(380.368g, 3.766mol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 상기 반응을 TLC로 모니터링한다. 화합물 19-10이 소모되면, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 19-11을 제공한다.
- [0539] (2670.000ml) 중의 화합물 19-11(267.000g, 0.963mol) 및 Tf₂O(271.468g, 0.963mol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 N₂ 분위기하에 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 상기 잔사를 컬럼으로 정제하여 화합물 19-12를 제공한다.
- [0540] EtOH(400.000ml) 중의 화합물 19-12(20.000g, 0.049mol), dppp(2.000g), Pd(OAc)₂(2.000g) 및 TEA(9.868g, 0.098mol)의 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 CO 하에 분위기 교반한다. 상기 반응을 TLC로 모니터링한다. 상기 반응이 완결되면, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 19-13을 제공한다.
- [0541] THF(300.000ml) 중의 화합물 19-13(22.000g, 0.066mol)의 교반된 용액에 LAH(2.507g, 0.066mol)를 천천히 첨가하며, 그동안 온도는 -40°C 미만으로 유지시킨다. 첨가가 완료되면, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여주고, 상기 반응은 H₂O로 퀘칭시킨다. 상기 용매를 감압하에 제거하고 상기 잔사를 디클로메탄과 H₂O로 분리하고, 상기 유기 상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시킨다. 상기 잔사를 컬럼에 의해 정제하여 화합물 19-14를 제공한다.
- [0542] 상기 알코올의 브롬화 실시예 4의 브롬화와 유사하게 수행되어, 중간체 7-브로모메틸-6-메틸-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-카복실산 3급-부틸 에스테르 19-15를 수득한다.



[0543]

[0544]

표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **19-15**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0545]

화합물 **176**: MS, 전기분무, $m/z = 555.3$ [M+H], 실온 1.19분 (방법 B2);

[0546]

화합물 **184**: MS, 전기분무, $m/z = 583.3$ [M+H], 실온 1.24분 (방법 B2);

[0547]

화합물 **206**: MS, 전기분무, $m/z = 569.3$ [M+H], 실온 1.26분 (방법 B2);

[0548]

해상도: LUX 5u 셀룰로스 4 Prep, 20% MeOH:EtOH:IPA (1:1:1)(0.1% Et₂NH) CO₂ 중에서 705ml/min에서, 130bar, 40℃.

[0549]

화합물 **207**: MS, 전기분무, $m/z = 569.3$ [M+H], 실온 1.26분 (방법 B2);

[0550]

해상도: LUX 5u 셀룰로스 4 Prep, 20% MeOH:EtOH:IPA (1:1:1)(0.1% Et₂NH) CO₂ 중에서 705ml/min에서, 130bar, 40℃.

[0551]

화합물 **222**: MS, 전기분무, $m/z = 583.3$ [M+H], 실온 1.40분 (방법 B2);

[0552]

해상도: LUX 5u 셀룰로스 1 Prep, 12% MeOH:IPA (1% Et₂NH) CO₂ 중에서 70ml/min에서, 105Bar, 40℃.

[0553]

화합물 **223**: MS, 전기분무, $m/z = 583.4$ [M+H], 실온 1.42분 (방법 B2);

[0554]

해상도: LUX 5u 셀룰로스 1 Prep, 12% MeOH:IPA (1% Et₂NH) CO₂ 중에서 70ml/min에서, 105Bar, 40℃.

[0555]

표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **19-15**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0556]

화합물 **162**: MS, 전기분무, $m/z = 597.3$ [M+H], 실온 1.34분 (방법 B2);

[0557]

화합물 **175**: MS, 전기분무, $m/z = 569.3$ [M+H], 실온 1.31분 (방법 B2);

[0558]

화합물 **190**: MS, 전기분무, $m/z = 597.2$ [M+H], 실온 0.63분 (방법 B1);

[0559]

화합물 **196**: MS, 전기분무, $m/z = 585.3$ [M+H], 실온 0.67분 (방법 B1);

[0560]

화합물 **203**: MS, 전기분무, $m/z = 599.3$ [M+H], 실온 0.67분 (방법 B1)

[0561]

해상도: Chirapak AD-H, 20×250mm; 20% EtOH:헵탄 8ml/min에서, 주위 온도

[0562]

화합물 **204**: MS, 전기분무, $m/z = 599.3$ [M+H], 실온 0.67분 (방법 B1)

[0563]

해상도: Chirapak AD-H, 20×250mm; 20% EtOH:헵탄 8ml/min에서, 주위 온도

[0564]

화합물 **211**: MS, 전기분무, $m/z = 613.3$ [M+H], 실온 1.43분 (방법 B2);

[0565]

해상도: LUX 5u 셀룰로스 1 Prep 20% iPA+Et₂NH:헵탄 9ml/min에서

[0566]

화합물 **212**: MS, 전기분무, $m/z = 613.3$ [M+H], 실온 1.43분 (방법 B2);

[0567]

해상도: LUX 5u 셀룰로스 1 Prep 20% iPA+Et₂NH:헵탄 9ml/min에서

[0568]

화합물 **214**: MS, 전기분무, $m/z = 611.3$ [M+H], 실온 1.61분 (방법 B2);

[0569]

해상도: LUX 5u 셀룰로스 1 Prep 30% iPA:CO₂, 110bar, 75ml/min, 40℃

[0570]

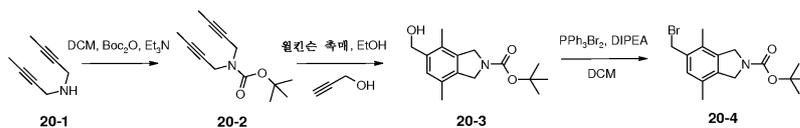
화합물 **215**: MS, 전기분무, $m/z = 611.3$ [M+H], 실온 1.61분 (방법 B2);

[0571]

해상도: LUX 5u 셀룰로스 1 Prep 30% iPA:CO₂, 110bar, 75ml/min, 40℃

- [0572] 화합물 **225**: MS, 전기분무, m/z = 583.3 [M+H], 실온 1.41분 (방법 B2);
- [0573] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 4 Prep 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA(0.1% Et₂NH): CO₂ 75g/min에서, 110bar, 40℃
- [0574] 화합물 **226**: MS, 전기분무, m/z = 583.3 [M+H], 실온 1.44분 (방법 B2);
- [0575] 해상도: ESI 인더스트리즈(ESI Industries) CC4 Prep 55% 1:1 헥산:MeOH(3% iPrOH, 0.1% iPrNH₂): CO₂, 80ml/min에서, 100bar, 25℃
- [0576] 화합물 **227**: MS, 전기분무, m/z = 583.3 [M+H], 실온 1.41분 (방법 B2);
- [0577] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 4 Prep
- [0578] 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA(0.1% Et₂NH): CO₂ 75g/min에서, 110bar, 40℃
- [0579] 화합물 **235**: MS, 전기분무, m/z = 583.3 [M+H], 실온 1.41분 (방법 B2);
- [0580] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 4 Prep
- [0581] 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA(0.1% Et₂NH): CO₂ 75g/min에서, 110bar, 40℃
- [0582] 화합물 **228**: MS, 전기분무, m/z = 583.3 [M+H], 실온 1.44분 (방법 B2);
- [0583] 해상도: ESI 인더스트리즈 CC4 Prep 55% 1:1 헥산:MeOH(3% iPrOH, 0.1% iPrNH₂):CO₂, 80ml/min에서, 100bar, 25℃
- [0584] 화합물 **232**: MS, 전기분무, m/z = 597.3 [M+H], 실온 1.54분 (방법 A2);
- [0585] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 1 Prep 7% EtOH:헵탄 10ml/min에서
- [0586] 화합물 **233**: MS, 전기분무, m/z = 597.3 [M+H], 실온 1.50분 (방법 A2);
- [0587] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 4 Prep 20% EtOH:CO₂, 80ml/min, 110bar, 40℃
- [0588] 화합물 **235**: MS, 전기분무, m/z = 597.3 [M+H], 실온 1.50분 (방법 A2);
- [0589] 해상도: LUX 5u 셀룰로스 4 Prep 20% EtOH:CO₂, 80ml/min, 110bar, 40℃

[0590] **실시에 20. 중간체 5-브로모메틸-4,7-디메틸-1,3-디하이드로-이소인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 (20-4)의 제조**



- [0591]
- [0592] 100mL 환저 플라스크에, 디클로메탄(15.0mL)에 용해된 아민 **20-1**(0.500g, 4.13mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 트리에틸아민(1.15mL, 8.25mmol) 및 Boc₂O(1.35g, 6.19mmol)를 첨가한다. 상기 반응을 실온으로 가온하고 밤새 교반한다. 상기 반응을 디클로메탄으로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 농축시켰다. 생성된 잔사를, 헵탄 중에서 12 내지 100% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다. 상기 목적하는 분획들을 수집하고 농축시켜 오일(0.556g)을 수득한다.
- [0593] 0℃에서 프로파길 알코올(0.579mL, 9.94mmol)을 무수 에탄올(15.0mL) 중의 디아세틸렌 **20-2**(0.550g, 2.49mmol)의 용액에 첨가한다. 윌킨슨(Wilkinson) 촉매(0.229g, 0.249mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반한다. 상기 조약한 반응을 농축시키고 헵탄 중에서 10 내지 80% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피한다. 상기 목적하는 분획들을 수집하고 농축시켜 회백색 고형물(0.125g)을 수득한다.
- [0594] 0℃에서 디클로메탄(5.0mL) 중의 알코올 **20-3**(125mg, 0.451mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.118mL, 0.676mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 디브로마이드(297mg, 0.676mmol)를 첨가한다. 상기 반응을 2시간 동안 교

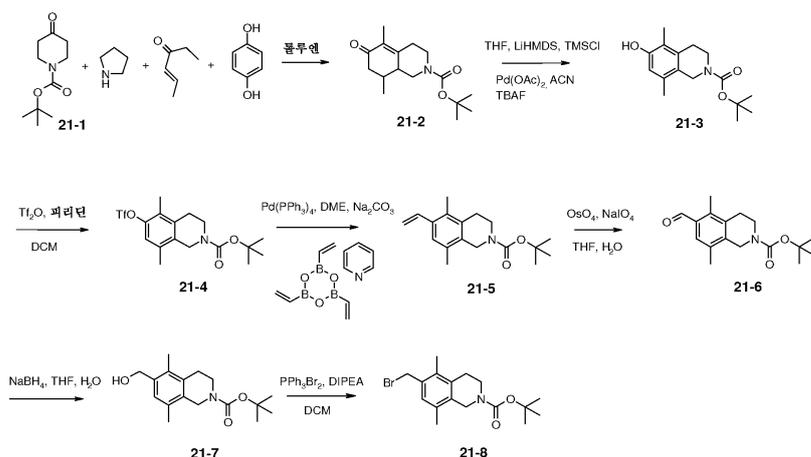
반하고 진공하에 농축시킨다. 생성된 잔사를, 헵탄 중의 7 내지 60% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 상기 목적하는 생성물 **20-4**(35.0mg)을 백색 고형물로서 수득한다.

[0595] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **20-4**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0596] 화합물 **145**: MS, 전기분무, m/z = 569.3 [M+H], 실온 0.75분;

[0597] 화합물 **246**: MS, 전기분무, m/z = 585.0 [M+H], 실온 1.40분 (방법 B2);

[0598] 실시예 21. 중간체 6-브로모메틸-5,8-디메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 (**21-8**)의 제조



[0599]

[0600] 케톤 **21-1**(14.00g, 70.27mmol) 및 피롤리딘(8.71mL, 106.0mmol)을 톨루엔(60mL)에 용해시키고 상기 혼합물을 단 스타크 조건하에 24시간 동안 환류시킨다. 이어서 상기 반응을 진공하에 농축시킨다. 생성된 잔사를 톨루엔(60mL)에 용해시키고 4-헥센-3-온(8.32mL, 70.27mmol) 및 하이드로퀴논(0.080g, 0.727mmol)으로 처리한다. 상기 용액을 환류하에 24시간 동안 가열하고 이어서 EtOAc로 희석하고 1N HCl로 세척한다. 상기 혼합 유기물들을 건조시키고 진공하에 농축시켜 점성 오일을 수득한다. 상기 물질을, 헵탄 중에서 20 내지 100% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고형물(11.74g)을 수득한다.

[0601] -78°C에서 1.0M LiHMDS 용액(42.95mL)을, THF(50.0mL) 중의 중간체 **21-2**(10.00g, 35.79mmol)의 용액에 적가한다. 당해 혼합물을 -78°C에서 추가의 30분 동안 교반한다. TMS-Cl(5.45mL, 42.95mmol)을 적가하고 -78°C에서 2시간 동안 교반한다. 상기 반응을 실온으로 가온하고 디에틸 에테르(200mL)로 희석한다. 당해 혼합물을 Na₂CO₃ 포화용액에 첨가하고 상들을 분리한다. 상기 혼합 유기물들을 건조시키고 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 ACN(50.0mL)에 용해시키고 Pd(OAc)₂(8.04g, 35.79mmol)를 첨가한다. 생성된 혼합물을 수욕(water bath) 중에서 냉각시켜 반응 온도를 35°C 미만으로 유지시키고 밤새 교반한다. 상기 반응을 셀라이트를 통해 여과하고 상기 여액을 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 200mL EtOAc 중에서 취하고 이어서 1.0M TBAF 용액(50.0mL)으로 처리한다. 당해 혼합물을 30분 동안 교반하고 이어서 1N HCl 및 10% 티오황산나트륨 용액으로 세척한다. 상기 유기물을 건조시키고 농축시킨다. 상기 물질을, 헵탄 중에서 20 내지 80% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 희백색 고형물(6.11g)을 수득한다.

[0602] 실온에서 디클로메탄(25.0mL) 중의 출발 물질 **21-3**(1.50g, 5.41mmol)의 용액에 피리딘(0.871mL, 10.82mmol)을 첨가한다. 상기 용액을 -30°C로 냉각시키고 Tf₂O(1.00mL, 5.95mmol)를 적가한다. 상기 반응을 -30°C에서 1시간 동안 교반하고 이어서 실온으로 가온한다. 이를 진공하에 농축시키고 상기 잔사를 EtOAc로 희석시키고, 1N HCl, 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 생성된 물질을, 헵탄 중에서 12 내지 100% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물(1.61g)을 수득한다.

[0603] 트리플레이트 **21-4**(1.00g, 2.44mmol)를, DME(15.0mL)와 2.0M Na₂CO₃(1.27mL)의 혼합물 중에서 보레이트(0.647g, 2.69mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(0.144g, 0.124mmol)와 합한다. 상기 반응을 마이크로파에서 120°C에서 40분 동안 조사

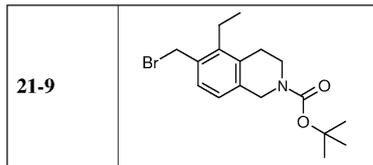
한다. 이를 N₂하에 농축시키고 헵탄 중에서 12 내지 100% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다. 상기 목적하는 분획들을 농축시켜 백색 고형물(0.662g)을 수득한다.

[0604] *t*-BuOH(1.0mL), THF(12.4mL) 및 H₂O(2.4mL) 중의 기질 **21-5**(1.029g, 3.58mmol), NaIO₄(2.34g, 10.94mmol), 2.5 중량% OsO₄를 실온에서 합하고, 이어서 밤새 어둠 속에서 교반한다. 상기 반응 혼합물을 물과 디클로메탄을 희석한다. 상기 층들을 소수성 프리트를 사용하여 분리한다. 상기 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔사를, 헵탄 중에서 12 내지 100% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 호박유(amber oil)(0.786g)을 수득한다.

[0605] 알데히드 **21-6**(0.785g, 2.71mmol)을 THF(5.0mL) 및 MeOH(5.0mL)에 용해시킨다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고 NaBH₄(0.156g, 4.07mmol)를 첨가한다. 상기 반응을 실온에서 30분 동안 교반한다. 상기 반응을 수성 NH₄Cl로 퀘칭시키고 10분 동안 교반한다. 이를 EtOAc로 추출하고, NH₄Cl, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 생성된 물질을, 헵탄 중에서 12 내지 100% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다. 상기 목적하는 분획들을 수집하여 상기 목적하는 생성물 **21-7**(0.626g)을 백색 고형물로서 수득한다.

[0606] 0℃에서 디클로메탄(10.0mL) 중의 알코올 **21-7**(0.300g, 1.030mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.269mL, 1.54mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 디브로마이드(0.679g, 1.54mmol)를 첨가한다. 상기 반응을 2시간 동안 교반하고 진공하에 농축시킨다. 생성된 잔사를, 헵탄 중에서 7 내지 60% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 상기 목적하는 생성물 **21-8**(0.338g)을 백색 고형물로서 수득한다.

[0607] 유사하게, 다음의 브로마이드들을, 실시예 21에 기재된 바와 같이 적절한 출발 물질들로부터 제조하였다:



[0608] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **21-8**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0610] 화합물 **120**: MS, 전기분무, m/z = 583.5 [M+H], 실온 0.74분;

[0611] 화합물 **178**: MS, 전기분무, m/z = 555.3 [M+H], 실온 0.64분 (방법 B1).

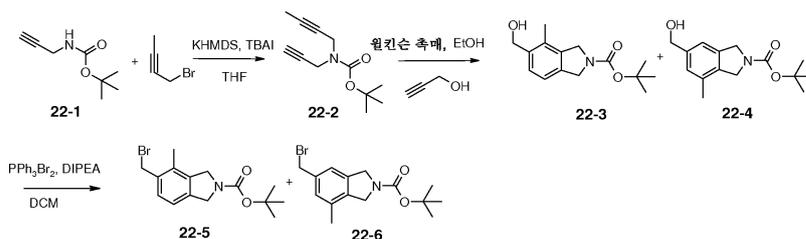
[0612] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **21-8**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0613] 화합물 **132**: MS, 전기분무, m/z = 597.5 [M+H], 실온 0.83분.

[0614] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **21-9**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0615] 화합물 **154**: MS, 전기분무, m/z = 597.7 [M+H], 실온 0.81분.

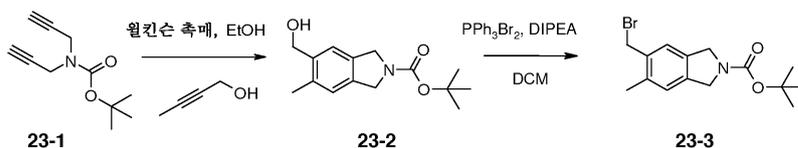
[0616] 실시예 22. 중간체 5-브로모메틸-4-메틸-1,3-디하이드로-이소인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 (**22-5**) 및 6-브로모메틸-4-메틸-1,3-디하이드로-이소인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 (**22-6**)의 제조



[0617]

- [0618] THF(30.0mL) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.476g, 1.29mmol) 중의 Boc-아민 **22-1**(2.00g, 12.89mmol)의 용액에 0.5M KHMDS 용액(25.8mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한다. 상기 브로마이드(1.69mL, 19.33mmol)을 적가하고 상기 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고 이어서 2시간 동안 환류시킨다. 상기 반응을 포화 NH₄Cl로 퀘칭시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 합한 유기물들을 MgSO₄로 건조시키고 진공하에 농축시킨다. 상기 조악한 물질을, 헵탄 중에서 5 내지 40% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 상기 목적하는 생성물(2.13g)을 무색 오일로서 수득한다.
- [0619] 0°C에서 프로파길 알코올(2.39mL, 41.11mmol)을, 무수 에탄올(50.0mL) 중의 디아세틸렌 **22-2**(2.13g, 10.28mmol)의 용액에 적가한다. 윌킨슨 촉매(0.95g, 1.028mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고 이를 밤새 실온에서 교반한다. 상기 조악한 반응을 진공하에 농축시키고 헵탄 중에서 10 내지 80% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피한다. 상기 목적하는 분획들을 수집하고 농축시켜 레지오이성체 **22-3** 및 **22-4**(1.93g)를 수득한다. 상기 혼합물을 다음 단계로 이동시킨다.
- [0620] 0°C에서 디클로메탄(50.0mL) 중의 알코올 **22-3** 및 **22-4**(1.93g, 7.33mmol)의 혼합물과 N,N-디이소프로필에틸아민(1.91mL, 10.98mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 디브로마이드(4.73g, 10.98mmol)를 첨가한다. 상기 반응을 2시간 동안 교반하고 진공하에 농축시킨다. 생성된 잔사를, 헵탄 중에서 7 내지 60% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 레지오이성체 **22-5** 및 **22-6**(2.12g)이 혼합물을 백색 고형물로서 수득한다.
- [0621] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **22-5**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0622] 화합물 **256**: MS, 전기분무, m/z = 555.4 [M+H], 실온 1.13분 (방법 A2);
- [0623] 화합물 **257**: MS, 전기분무, m/z = 527.3 [M+H], 실온 1.12분 (방법 A2).
- [0624] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **22-6**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0625] 화합물 **255**: MS, 전기분무, m/z = 555.4 [M+H], 실온 1.15분 (방법 A2);
- [0626] 화합물 **258**: MS, 전기분무, m/z = 527.3 [M+H], 실온 1.16분 (방법 A2).
- [0627] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **22-5**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0628] 화합물 **119**: MS, 전기분무, m/z = 569.3 [M+H], 실온 1.13분 (방법 A2);
- [0629] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **22-6**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0630] 화합물 **118**: MS, 전기분무, m/z = 569.3 [M+H], 실온 1.11분 (방법 A2);

[0631] 실시예 23. 중간체 5-브로모메틸-6-메틸-1,3-디하이드로-이소인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 (**23-3**)의 제조.



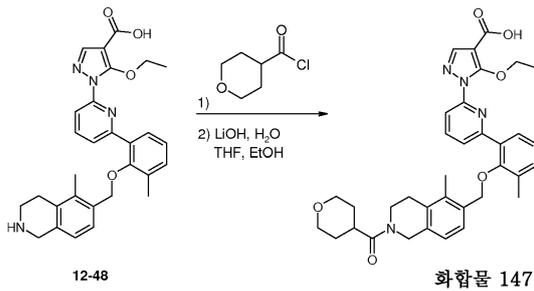
- [0632]
- [0633] 0°C에서 알코올(0.968mL, 12.94mmol)을 무수 에탄올(12.0mL) 중의 디아세틸렌 **23-1**(500mg, 2.59mmol)의 용액에 적가한다. 윌킨슨 촉매(239.4mg, 0.259mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고 이를 밤새 실온에서 교반한다. 상기 조악한 반응을 진공하에 농축시키고 헵탄 중에서 10 내지 80% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피한다. 상기 목적하는 분획들을 수집하고 농축시켜 고형물(105mg)을 수득한다.
- [0634] 0°C에서 디클로메탄(7.0mL) 중의 알코올 **23-2**(105mg, 0.399mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.104mL,

0.598mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 디브로마이드(263mg, 0.598mmol)를 첨가한다. 상기 반응을 2시간 동안 교반하고 진공하에 농축시킨다. 생성된 잔사를, 헵탄 중에서 7 내지 60% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 **23-3**을 수득한다.

[0635] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **23-3**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0636] 화합물 **143**: MS, 전기분무, m/z = 555.4 [M+H], 실온 0.74분.

[0637] 실시예 24: 5-에톡시-1-(6-(3-메틸-2-[5-메틸-2-(테트라하이드로피란-4-카보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일메톡시]-페닐)-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-카복실산 (화합물 **147**)의 제조

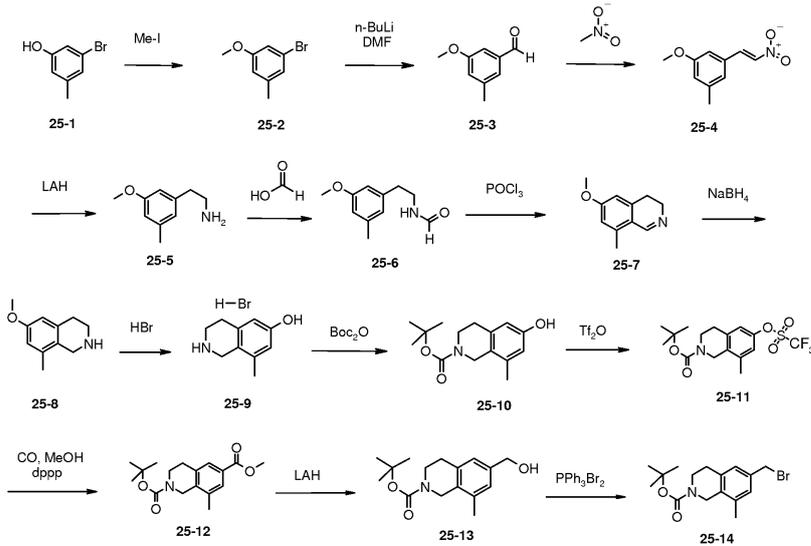


[0638] 실온에서 아민 **12-48**(122mg, 0.232mmol)을 디클로메탄(5mL) 중의 DMAP(2mg, 0.02mmol) 및 DIPEA(60 μ L, 0.34mmol)와 혼합한다. 테트라하이드로-2H-피란-4-카보닐 클로라이드(40 μ L, 0.23mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반한다. 상기 혼합물을 샘플렛(samplet)에 직접 적용하고, 이어서 50g HP-Sil SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 100% 디클로메탄으로 용리함으로써 정제한다. 진공하에 농축시켜 중간체 에스테르(31mg)를 수득하고 이를 다음 단계에 즉시 사용한다.

[0640] 에스테르(30mg)를 EtOH/H₂O/THF(1mL, 0.5mL, 0.5mL)에 용해시키고 LiOH(26mg, 1.2mmol)로 처리한다. 상기 혼합물을 45°C에서 밤새 교반하고, 이어서 N₂하에 농축시킨다. 이어서 상기 잔사를 12g KP-C18 SNAP 카트리지(Biotage) 상에서 구배 용리(5 내지 95% MeCN/물 + 0.1% TFA)에 의해 정제한다. 상기 생성물을 진공하에 농축시켜 화합물 **150**(26mg)을 수득한다.

[0641] 화합물 **147**: MS, 전기분무, m/z = 611.3 [M+H], 실온 1.04분 (방법 B1)

[0642] 실시예 25: 중간체 6-브로모메틸-8-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 (25-14)의 제조



[0643]

[0644]

아세톤(2L) 중의 **25-01**(185g; 0.940mol), K_2CO_3 (437g, 3.17mol)의 혼합물에 MeI(424g, 2.99mol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반한다. 여과 후에, 상기 혼합물을 실리카 겔 컬럼(PE:EtOAc = 500:1)으로 정제하여 1-브로모-3-메톡시-5-메틸-벤젠 **25-02**(189g)를 담황색 오일로서 제공한다.

[0645]

-70℃에서 무수 THF(1.70L) 중의 **25-02**(200g, 0.995mol)의 혼합물에 n-BuLi(438ml; 1.09mol)를 적가한다. 1시간 동안 -70℃에서 교반한 후, 무수 DMF(76.3g, 1.04mol)를 -70℃에서 적가하고 1시간 동안 -70℃에서 교반한다. 상기 혼합물을 NH_4Cl (1.00L)로 붓고 EtOAc(500mL×3)로 추출하고, 염수(500mL×2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켜 3-메톡시-5-메틸-벤즈알데히드 **25-03**(147g)을 황색 오일로서 제공한다.

[0646]

$MeNO_2$ (1.5L) 중의 **25-03**(150g, 0.999mol) 및 NH_4OAc (30.8g, 0.40mol)의 혼합물을 16시간 동안 환류시킨다. 상기 혼합물을 농축시키고, 이어서 EtOAc(1000mL)로 희석하고, 물(1L), 염수(100mL)로 세척하고, 상기 유기 층들을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 상기 혼합물을 10분 동안 PE:EtOAc = 10:1로 분쇄하고, 여과하여 1-메톡시-3-메틸-5-((E)-2-니트로-비닐)-벤젠 **25-04**(80g)를 황색 오일로서 제공한다.

[0647]

0℃에서 무수 THF(1L) 중의 $LiAlH_4$ (78.6g, 2.00mol)의 혼합물에 THF(200mL) 중의 **25-04**(78g, 0.404mol)를 분획씩 첨가하고 16시간 동안 70℃에서 교반한다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물(78mL), 15% NaOH(78mL) 및 물(235mL)로 천천히 켄칭시킨다. 여과 후에, 상기 혼합물을 농축시켜 2-(3-메톡시-5-메틸-페닐)-에틸아민 **25-05**(40g)를 담황색 오일로서 제공한다.

[0648]

디옥산(600mL) 중의 화합물 **25-05**(66g, 0.40mol) 및 포름산(73.5g, 1.60mol)의 혼합물을 16시간 동안 90℃에서 교반한다. 상기 혼합물을 농축시켜 N-[2-(3-메톡시-5-메틸-페닐)-에틸]-포름아미드 **25-06**(77g)을 황색 고형물로서 제공한다.

[0649]

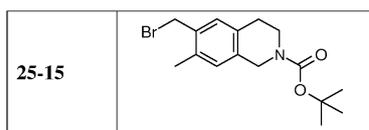
15℃에서 디클로메탄(2.5L) 중의 **25-06**(76.0g, 0.354mol)의 용액에 $POCl_3$ (155g, 1.01mol)을 첨가하고 3시간 동안 환류시킨다. 상기 용액을 농축시키고, 상기 잔사에 물(1.5L), 톨루엔(1.5L) 및 20% NaOH(500mL)를 첨가하고, 이어서 1시간 동안 환류시키고 냉각시킨다. 상기 혼합물을 EtOAc(500mL×3)로 희석시키고, 물(1L×2), 염수(100mL×2)로 세척하고, 합한 유기물들을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 이를 실리카 겔 컬럼(PE:EtOAc = 10:1)으로 정제하여 6-메톡시-8-메틸-3,4-디하이드로-이소퀴놀린 **25-07**(58.5g) 갈색 오일로서 제공한다.

[0650]

0℃에서 MeOH(500mL) 중의 **25-07**(58.5g, 0.334mol)의 용액에 $NaBH_4$ (63.3g, 1.67mol)를 첨가하고 상기 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 유지시킨다. 상기 용액을 1N HCl(100mL)로 켄칭시키고, $NaHCO_3$ 을 첨가하여 pH를 8로 조정하고 디클로메탄(300mL×2)으로 추출하고, 상기 합한 유기물들을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켜 6-메톡시-8-메틸-3,4-디하이드로-이소퀴놀린 **25-08**(83g, 조약함)을 갈색 오일로서 수득한다.

- [0651] HBr(물 중의 40%, 500mL) 중의 조약한 **25-08**(83g, 0.47mol)의 용액을 90℃로 12시간 동안 가열한다. 상기 용액을 감압하에 증발시켜 8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-올 하이드로브로마이드 **25-09**를 수득한다. 당해 조약한 잔사에 Boc₂O(72g, 0.33mol) 및 트리에틸아민(63g, 0.62mol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 12시간 동안 15℃에서 교반하고, 이어서 디클로메탄(1500mL) 및 물(100mL)로 희석한다. 상기 유기 층을 0.5N HCl(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼(PE:EtOAc = 30:1)으로 정제하여 6-하이드록시-8-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 **25-10**(33.4g)을 백색 고형물로서 제공한다.
- [0652] -30℃에서 무수 디클로메탄(300mL) 중의 **25-10**(33g; 0.113mol) 및 피리딘(20.1g, 0.254mol)의 용액에 Tf₂O(39.4g, 0.139mol)를 적가하고 1시간 동안 -30℃에서 교반한다. 이어서 상기 용액을 15℃로 가온하고 8시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 디클로메탄(500mL) 및 물(100mL)로 희석하고, 상기 합한 유기물들을 농축시키고 이어서 실리카 겔 컬럼(PE:EtOAc = 50:1)으로 정제하여 8-메틸-6-트리플루오로메탄설폰닐옥시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 **25-11**(43g)을 백색 고형물로서 제공한다.
- [0653] MeOH(500mL) 중의 **25-11**(43g, 0.109mol), Et₃N(33.0g, 0.327mol), DPPP(4.53g) 및 Pd(OAc)₂(5g)의 용액을 CO의 3MPa 압력하에 90℃에서 2일 동안 교반한다. 여과 및 농축 후에, 상기 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EtOAc = 50:1)로 정제하여 8-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2,6-디카복실산 2-3급-부틸 에스테르 6-메틸 에스테르 **25-12**(21g)를 무색 오일로서 수득한다.
- [0654] -50℃에서 무수 THF(500mL) 중의 **25-12**(21g, 0.693mol)의 용액에 LiAlH₄(7.4g, 208mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 -50℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 30분 동안 교반한다. 상기 반응을 H₂O(7.4mL), 15% NaOH(7.4mL), 및 H₂O(22.2mL)로 천천히 퀘칭시키고 이어서 여과한다. 상기 여액을 농축시키고 제조용-HPLC로 정제하고 농축시킨다. 상기 잔사를 디클로메탄(1L×2)으로 추출하고, 합한 유기물들을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 6-하이드록시메틸-8-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 **25-13**(14.8g)을 무색 오일로서 제공한다.
- [0655] -30℃에서 디클로메탄(200mL) 중의 **25-13**(13.4g, 0.485mol) 및 DIEA(11.8mL, 0.679mol)의 용액에 트리페닐포스핀 디브로마이드(26.6g, 0.606mol)를 첨가한다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 그동안 냉욕(cold bath)을 -10℃로 가온한다. 휘발성 물질들을 -10℃ 혼합물로부터 스트리핑시키고, 상기 잔사를 디클로메탄(50mL)에 현탁시키고, 상기 여액을 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄 중의 5 내지 40% EtOAc)로 정제하여 목적하는 중간체 **25-14**(16.2g)를 백색 고형물로서 제공한다.

[0656] 유사하게, 다음의 브로마이드들을, 실시예 25에 기재된 바와 같이 적절한 출발 물질들로부터 제조하였다:



- [0657]
- [0658] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **1-6**, 브로마이드 **25-14**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0659] 화합물 **161**: MS, 전기분무, m/z = 597.3 [M+H], 실온 0.75분.
- [0660] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **25-14**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0661] 화합물 **171**: MS, 전기분무, m/z = 569.3 [M+H], 실온 0.68분;
- [0662] 화합물 **186**: MS, 전기분무, m/z = 541.3 [M+H], 실온 0.60분;
- [0663] 화합물 **237**: MS, 전기분무, m/z = 569.3 [M+H], 실온 0.60분;
- [0664] 화합물 **239**: MS, 전기분무, m/z = 569.3 [M+H], 실온 0.60분;
- [0665] 화합물 **240**: MS, 전기분무, m/z = 585.2 [M+H], 실온 0.60분;

[0666] 화합물 **242**: MS, 전기분무, $m/z = 555.3$ [M+H], 실온 0.59분;

[0667] 화합물 **244**: MS, 전기분무, $m/z = 557.3$ [M+H], 실온 0.62분.

[0668] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **25-14**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0669] 화합물 **169**: MS, 전기분무, $m/z = 583.3$ [M+H], 실온 0.73분;

[0670] 화합물 **173**: MS, 전기분무, $m/z = 583.3$ [M+H], 실온 0.74분;

[0671] 화합물 **174**: MS, 전기분무, $m/z = 555.3$ [M+H], 실온 0.72분;

[0672] 화합물 **195**: MS, 전기분무, $m/z = 583.4$ [M+H], 실온 0.71분;

[0673] 해상도: IC 컬럼 15% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA + 디에틸아민:CO₂, 3ml/min, 40°C, 200bar

[0674] 화합물 **197**: MS, 전기분무, $m/z = 583.4$ [M+H], 실온 0.71분;

[0675] 해상도: IC 컬럼 15% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA + 디에틸아민:CO₂, 3ml/min, 40°C, 200bar

[0676] 화합물 **200**: MS, 전기분무, $m/z = 583.3$ [M+H], 실온 0.63분 (방법 B1);

[0677] 화합물 **210**: MS, 전기분무, $m/z = 571.1$ [M+H], 실온 0.70분 (방법 B1);

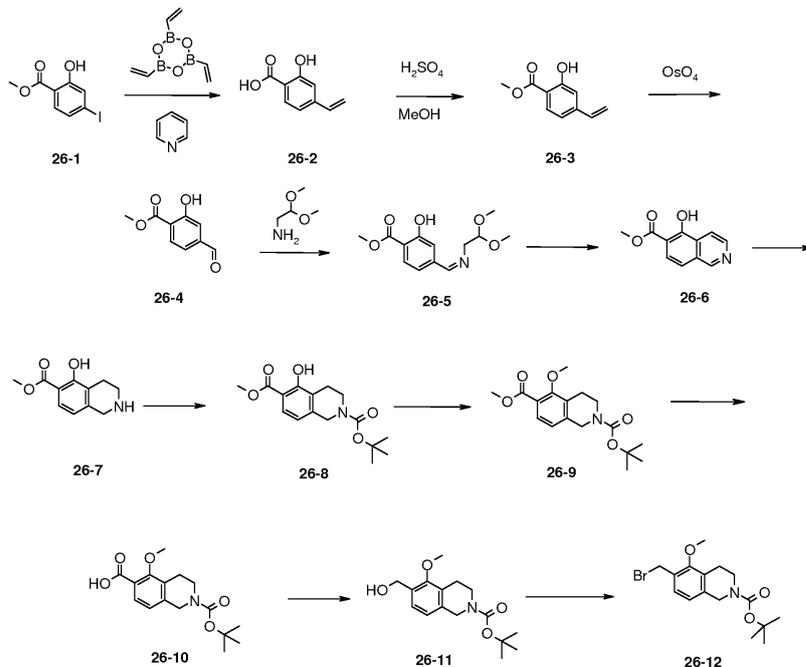
[0678] 화합물 **241**: MS, 전기분무, $m/z = 569.3$ [M+H], 실온 0.62분;

[0679] 화합물 **243**: MS, 전기분무, $m/z = 599.3$ [M+H], 실온 0.63분;

[0680] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **25-15**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0681] 화합물 **121**: MS, 전기분무, $m/z = 569.4$ [M+H], 실온 0.72분.

[0682] 실시예 26: 중간체 6-브로모메틸-8-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 (26-12)의 제조



[0683]

[0684] 환저 플라스크를 2-하이드록시-4-요오도-벤조산 메틸 에스테르 **26-01**(12.0g, 43.2mmol), 2,4,6-트리비닐-사이클로트리보록산-피리딘 복합체(11.4g, 47.5mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(2.49g, 2.16mmol), 2.0M 탄

산나트륨 수용액(25.9mL, 51.7mmol), 및 1,2-디메톡시에탄(50mL)으로 충전하고, 진공과 아르곤(3×) 사이를 교차시킴으로써 탈산소시키고, 3시간 동안 아르곤 압력하에 환류시키고, 이어서 18시간 동안 주위 온도에서 교반한다. 휘발성 물질들을 진공하에 스트리핑하고, 상기 잔사를 1N HCl(800mL)에 현탁시키고 EtOAc(600mL, 300mL, 이어서 300mL)로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물들을 염수로 세척하고, Na₄로 건조시키고 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄 중의 5 내지 30% EtOAc)로 정제하여 2-하이드록시-4-비닐-벤조산 **26-02**(3.70g) 및 2-하이드록시-4-비닐-벤조산 메틸 에스테르(0.300g)를 수득한다.

[0685] MeOH(50mL) 중의 **26-02**(3.70g, 22.0mmol) 및 2-하이드록시-4-비닐-벤조산 메틸 에스테르(0.300g, 1.69mmol)의 용액에 H₂SO₄(4.0mL, 75mmol)를 첨가한다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 환류시키고 이어서 실온으로 냉각시킨다. 얼음(100g)을 첨가하고, 상기 혼합물을 교반한다. 상기 얼음이 완전히 용융되면, 상기 MeOH를 감압하에 제거하고 상기 수성 잔사를 DCM(2×100mL)으로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물들을 합하고, 진공하에 농축시키고 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄 중의 0 내지 5% EtOAc)로 정제하여 2-하이드록시-4-비닐-벤조산 메틸 에스테르 **26-03**(3.75g)을 투명한 오일로서 수득한다.

[0686] THF(80mL) 및 물(20mL) 중의 **26-03**(3.75g, 21mmol) 및 메타카요오드산나트륨(13.8g, 64.3mmol)의 혼합물에, 물(3.69mL, 0.47mmol) 중의 삼산화오스늄의 4중량% 용액을 첨가한다. 상기 반응 플라스크(이는, 상기 오스뮴 시약의 첨가시 가운시킨다)를 알루미늄 호일로 포장하여 내용물을 광으로부터 보호하고, 상기 슬러리를 16시간 동안 교반한다. 휘발성 물질들을 감압하에 제거하고, 상기 잔사를 포화 수성 NaHCO₃(700mL)으로 희석하고 EtOAc(700mL, 200mL, 이어서 200mL)로 추출한다. 합한 유기 추출물들을 진공하에 농축시키고 이어서 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 4-포밀-2-하이드록시-벤조산 메틸 에스테르 **26-04**(2.25g)를 황색 고형물로서 수득한다.

[0687] 부착된 딘 스타크 트랩을 갖는 환저 플라스크에, **26-04**(2.25g, 12mmol) 및 아미노아세트알데히드 디메틸 아세탈(1.31g, 12mmol)을 톨루엔 중에 3시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 조약한 4-([2,2-디메톡시-에틸이미노]-메틸)-2-하이드록시-벤조산 메틸 에스테르 **26-05**(3.33g, 12.4mmol)를 갈색 오일로서 수득한다. 당해 조약한 오일에 대해 교반 바(bar), 폴리인산(25.0g), 및 오산화인(33.0g, 232mmol)을 첨가한다. 상기 생성된 점성 타르(tar)를 80℃에서 5시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 H₂O(600mL)로 희석하고, 5L 에를렌마이어(Erlenmeyer) 플라스크로 옮기고, 상기 격렬히 교반된 혼합물을, 상기 첨가가 수신 혼합물(receiving mixture)의 발포(foam)를 더 이상 일으키지 않을 때까지, 적은 분획의 고형 NaHCO₃로 조심스럽게 처리한다. 이어서 염기성 수성 혼합물을 DCM(5×200mL)으로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물들을 H₂O(2×50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시키고 이어서 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 5-하이드록시-이소퀴놀린-6-카복실산 메틸 에스테르 **26-06**(0.520g)을 수득한다.

[0688] **26-06**(0.520g, 2.46mmol)을 MeOH(15mL)에 용해시키고 이어서 디옥산 중의 4N HCl(6.15mL, 24mmol)을 첨가한다. PtO₂ 카트리지에 걸쳐 용액을 1mL/min의 속도로, H₂-압력 10mbar하에 5시간 동안, 이어서 H₂-압력 50mbar하에 15시간 동안 계속 사이클링시킴으로써, H-큐브(Cube) 장치 상에서 수소화시킨다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조약한 5-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 **26-07**(0.90g)을 적색 고형물로서 수득한다. 당해 조약한 고형물을 DCM(30mL)에 용해시키고 0℃로 냉각시키고 트리 에틸아민(1.65mL, 11mmol)을 첨가하고 이어서 디-3급-부틸 디카보네이트(1.70mL, 7.39mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 빙욕으로부터 제거하고, 16시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시키고 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제한다. 목적하는 중간체 5-하이드록시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2,6-디카복실산 2-3급-부틸 에스테르 6-메틸 에스테르 **26-08**(0.492g)를 디-3급-부틸 디카보네이트(1.61g)와 공동으로 용리시킨다(co-elute). 상기 혼합물(2.1g)을 MeOH(50mL)에 용해시키고, K₂CO₃(2.21g, 16mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반한다. 상기 반응 플라스크로부터 상청액을 제거하고 침전을 MeOH(2×10mL)로 분쇄한다. 상기 합한 메탄올성 상청액을 감압하에 농축시키고, EtOAc(50mL)에 용해시키고, 1N HCl(3×30mL), 염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 진공하에 농축시켜 **26-08**(0.422g)을 수득한다. 당해 잔사를 요오도메탄(1.0mL, 16mmol), K₂CO₃(0.20g, 1.5mmol), Cs₂CO₃(0.40g, 1.5mmol), 및 아세톤(4.0mL)과 합하고 마이크로파에서 70℃에서 7시간 동안 조사한다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 크로마토그래피(실리카 겔, 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 불순한 5-메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2,6-디카복실산 2-3급-부틸 에스테르 6-메틸 에스테르 **26-09**(0.245g)를 수득하고 이를 그대로 다음 단계로 보낸다.

[0689] 불순한 **26-09**(0.240g, 0.51mmol)를 THF(4.0mL), MeOH(4.0mL) 및 물(2.0mL) 중에서 수산화리튬(1.22g, 5.1mmol)과 합한다. 상기 혼합물을 45분 동안 55°C에서 가열하고 이어서 감압하에 농축시킨다. 상기 잔사를 EtOAc(20mL)에 용해시키고, 1N HCl(3×50mL), 염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조약한 5-메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2,6-디카복실산 2-3급-부틸 에스테르 **26-10**(0.177g)을 백색 고형물로서 제공한다.

[0690] THF(3mL) 중의 조약한 **26-10**(0.177g, 0.58mmol)의 용액에 THF 용액 중의 1M 보란(1.27mL, 1.27mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 역상 크로마토그래피(C18 실리카 겔, 0.1% TFA를 갖는 H₂O 중의 5 내지 95% MeCN)로 정제하여 6-하이드록시메틸-5-메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 **26-11**(0.125g)을 투명한 무색 잔사로서 수득한다.

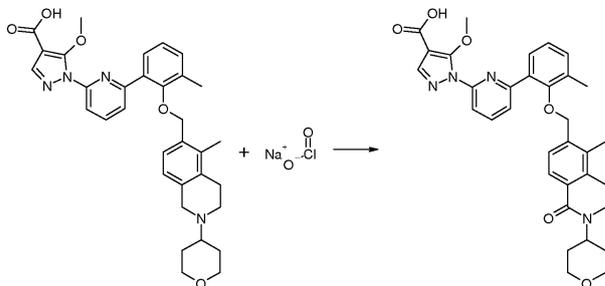
[0691] **26-11**(0.125g, 0.43mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.111mL, 0.64mmol)을 DCM(4.0mL)에 용해시키고, 생성된 혼합물을, 아르곤과 진공(3×) 사이를 교차시킴으로써 탈산소시키고, 이어서 -30°C로 냉각시킨다. 트리페닐포스핀 디브로마이드(0.262g, 0.60mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을, 빙욕을 -15°C로 가온하면서, 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 상기 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄 중의 5 내지 50%)로 정제하여 목적하는 중간체 6-브로모메틸-5-메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 **26-12**(0.103g)를 수득한다.

[0692] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **3-15**, 브로마이드 **26-12**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0693] 화합물 **220**: MS, 전기분무, m/z = 599.3 [M+H], 실온 0.71분;

[0694] 화합물 **221**: MS, 전기분무, m/z = 571.3 [M+H], 실온 0.71분;

[0695] 실시예 27: 5-메톡시-1-(6-(3-메틸-2-[5-메틸-1-옥소-2-(테트라하이드로-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일메톡시]-페닐)-피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-카복실산



화합물 27

화합물 167

[0696]

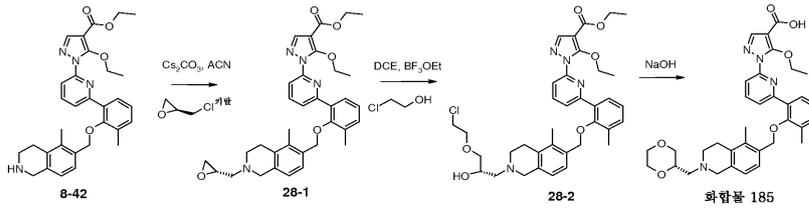
[0697] 1,1,2,2-테트라클로로에탄:물(1.2mL)의 4:1 혼합물 중의 화합물 **27**(0.065g, 0.11mmol)의 현탁액에 아염소산나트륨(0.035g, 0.39mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 55°C에서 2시간 동안 가열하고 이어서 실온으로 냉각시키고 상기 혼합물을 C18 플래쉬 역상 크로마토그래피로 정제하여 상기 표제 화합물(0.009g)을 수득한다.

[0698] 화합물 **167**: MS, 전기분무, m/z = 584.8 [M+H], 실온 1.01분.

[0699] 다음의 화합물을, 상기 과정에 따라 적절한 출발 물질로서의 화합물 **114** 및 정제 조건들을 사용하여 제조한다:

[0700] 화합물 **194**: MS, 전기분무, m/z = 597.22 [M+H], 실온 1.02분.

[0701] 실시예 28: 1-(6-[2-(2-(S)-1-[1,4]디옥산-2-일메틸-5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일메톡시)-3-메틸-페닐]-피리딘-2-일)-5-메톡시-1H-피라졸-4-카복실산의 제조



[0702]

[0703]

아민 **8-42**(80.0mg, 0.152mmol)를 아세트니트릴(3.0mL)에 용해시키고 염화물(16.87mg, 0.182mmol) 및 Cs₂CO₃(51.5mg, 0.243mmol)을 첨가한다. 상기 반응을 60℃로 가열하고 밤새 교반한다. LC-MS는 목적하는 질량을 표시한다. 상기 반응을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 생성된 잔사를, 헵탄 중에서 12 내지 100% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피한다. 상기 목적하는 분획들을 수집하고 농축시켜 상기 생성물(43.0mg)을 수득한다.

[0704]

에폭사이드 **28-1**(43.0mg, 0.074mmol) 및 DCE(2.0mL)의 용액에 2-클로로에탄올(0.005mL, 0.081mmol)을 첨가하고 이어서 DCE 중의 BF₃·Et₂O(0.01mL)의 용액을 첨가한다. 상기 반응을 45℃에서 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시킨다. 생성된 물질을 조약한 상태로 다음 단계로 이동시킨다.

[0705]

출발 물질 **28-2**(40.0mg)에 2.0M NaOH(2.0mL)의 용액을 첨가한다. 당해 용액을 90℃로 가열하여 균질하게 한다. 이를 3시간 동안 교반하고 상기 반응을 실온으로 냉각시킨다. 이를 C18 컬럼(0.1% TFA를 갖는 물 중의 20 내지 80% ACN)에 적용시킨다. 상기 목적하는 분획들을 수집하고 농축시켜 목적하는 화합물 **18**(19.1mg)을 수득한다.

[0706]

화합물 **185**: MS, 전기분무, m/z = 599.3 [M+H], 실온 0.75분, 방법 B1.

[0707]

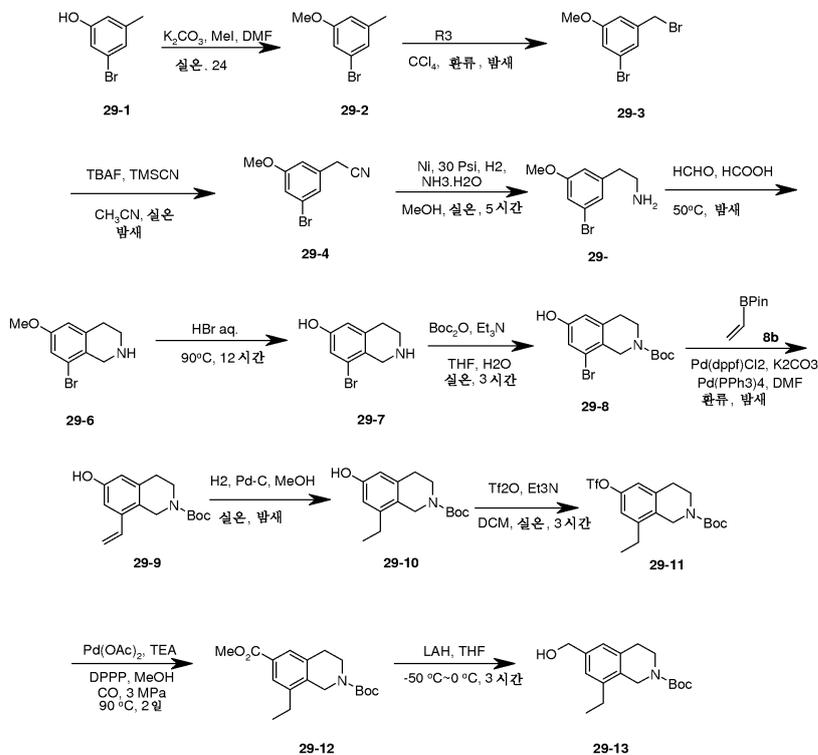
다음의 화합물을 실시예 28에 기재된 과정에 따라 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0708]

화합물 **170**: MS, 전기분무, m/z = 599.3 [M+H], 실온 0.63분, 방법 B1.

[0709]

실시예 29: 3급-부틸 8-에틸-6(하이드록시메틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-카복실레이트 (29-13)



[0710]

[0711]

실온에서 DMF(2000mL) 중의 화합물 **29-1**(300g, 1.6mol) 및 K₂CO₃(665g, 4.8mol)의 혼합물에 MeI(250g, 1.8mo

1)를 첨가한다. 상기 혼합물을 밤새 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 반응을 H₂O에 의해 퀀칭시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **29-2**(165g, 52% 수율)를 제공한다.

[0712] CCl₄(700mL) 중의 화합물 **29-2**(100g, 497.4mmol), NBS(88.5g, 497.4mmol) 및 AIBN(10g, 10%)의 용액을 환류하에 12시간 동안 가열한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 실온으로 냉각시킨 후에, 상기 반응을 H₂O에 의해 퀀칭시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 유기 층을 건조시키고, 여과하고 감압하에 증발시켜 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **29-3**(48g, 42% 수율)을 제공한다.

[0713] ACN(600ml) 중의 화합물 **29-3**(80g, 285.7mmol) 및 TMSCN(28.2g, 285.7mmol)의 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반한다. 얼음을 기반으로 하는 TBAF(74.6g, 285.7mmol)를 상기 반응 혼합물로 첨가하고 상기 혼합물을 12시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 반응을 H₂O에 의해 퀀칭시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 유기 층을 건조시키고, 여과하고 감압하에 증발시켜 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **29-4**(39g, 60% 수율)를 제공한다.

[0714] MeOH(80ml) 및 NH₃·H₂O(80ml) 중의 화합물 **29-4**(12g, 53.1mmol) 및 Ni(10g)의 용액을 50psi 압력의 H₂하에 실온에서 5시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 혼합물을 여과하고 진공 펌프 상에서 농축시켜 조악한 생성물(8g)을 제공하고 이는 다음 반응에서 직접 사용한다.

[0715] HCO₂H(500ml) 중의 화합물 **29-5**(75g, 326.08mmol) 및 HCHO(8.8g, 293.47mmol)의 용액을 50℃에서 N₂하에 밤새 교반한다. LCMS는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 용매를 감압하에 제거하여 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **29-6**(54g, 2개 단계에 대해 64% 수율)을 제공한다.

[0716] HBr 수용액(400ml) 중의 화합물 **29-6**(45g, 186mmol)의 용액을 90℃에서 12시간 동안 교반한다. LCMS는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 용매를 감압하에 제거하여 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **29-7**(20.75g, 53% 수율)을 제공한다.

[0717] THF/H₂O(1:1)(200ml) 중의 화합물 **29-7**(20g, 87.7mmol), Boc₂O(19.1g, 87.7mmol) 및 TEA(17.7g, 175.4mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 반응을 H₂O에 의해 퀀칭시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 유기 층을 건조시키고, 여과하고 감압하에 증발시켜 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **29-8**(20g, 70% 수율)을 제공한다.

[0718] DMF(150ml) 중의 화합물 **29-8**(14g, 42.7mmol), K₂CO₃(17.66g, 128mmol), Pd(dppf)Cl₂(2.5g), Pd(PPh₃)₄(2.5g), 및 화합물 **29-8B**(7.22g, 46.9mmol)의 용액을 환류하에 밤새 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 여과 후에, 상기 여액을 감압하에 농축시키고 상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **29-9**(7.2g, 61% 수율)를 제공한다.

[0719] MeOH(100ml) 중의 화합물 **29-9**(7.2g, 26.2mmol) 및 Pd-C(2g)의 용액을 50psi 압력의 H₂하에 실온에서 12시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 혼합물을 여과하고 상기 여액을 농축시켜 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **29-10**(5.8g, 80% 수율)을 제공한다.

[0720] DCM(70ml) 중의 화합물 **29-10**(5.8g, 20.9mmol), Tf₂O(5.9g, 20.9mmol) 및 TEA(6.3g, 62.7mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 반응을 H₂O에 의해 퀀칭시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 유기 층을 건조시키고, 여과하고 감압하에 증발시켜 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **29-11**(7g, 82% 수율)을 제공한다.

[0721] MeOH(80mL) 중의 화합물 **29-11**(7g, 17.1mmol), Pd(OAc)₂(1.4g), dppp(1.4g) 및 Et₃N(5.2g, 51.3mmol)의 혼합물을 80℃에서 3MPa 압력의 CO하에 2일 동안 교반한다. 상기 고형물을 여과 제거하고 상기 여액을 감압하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **29-12**(4.8g, 88% 수율)를 제공한다.

[0722] -50℃에서 30분에 걸쳐 THF(10mL) 중의 LiAlH₄(1.1g, 30.1mmol)의 용액에 THF(50mL) 중의 화합물 **29-12**(4.8g,

15.0mmol)의 용액을 적가한다. 첨가 후에, 상기 반응 혼합물을 0°C에서 2.5시간 동안 교반한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 H₂O 및 DCM으로 처리한다. 상기 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 **29-13**(4.1g, 92% 수율)을 제공한다.

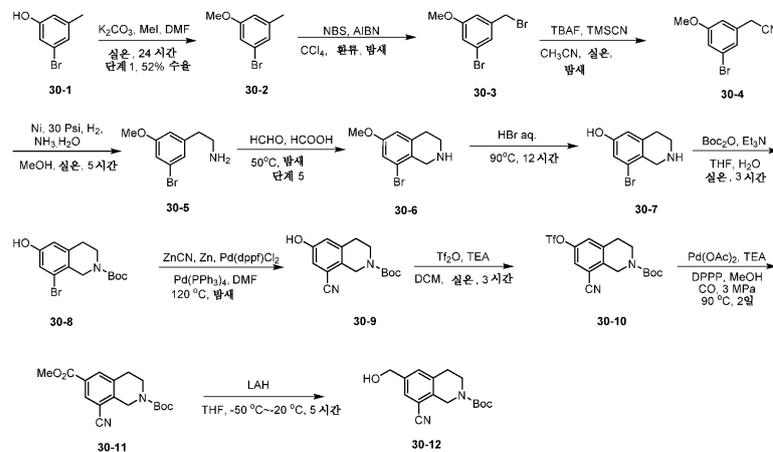
[0723] 유사하게, 상기 브로마이드를, 화합물 **29-14**를 제조하는 실시예 25에 기재된 바와 같이 **29-13**으로부터 제조하였다.

[0724] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드, **29-14**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:

[0725] 화합물 **248**: MS, 전기분무, m/z = 583.3 [M+H], 실온 1.29분 (방법 A2);

[0726] 화합물 **249**: MS, 전기분무, m/z = 555.3 [M+H], 실온 1.37분 (방법 A2).

[0727] **실시예 30: 3급-부틸 8-시아노-6-(하이드록시메틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트 (30-12)**



[0728]

[0729] 실온에서 DMF(2000mL) 중의 화합물 **30-1**(300g, 1.6mol) 및 K₂CO₃(665g, 4.8mol)의 혼합물에 MeI(250g, 1.8mol)를 적가한다. 상기 혼합물을 밤새 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 반응을 H₂O에 의해 켄칭시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **30-2**(165g, 52% 수율)를 제공한다.

[0730] CCl₄(700mL) 중의 화합물 **30-2**(100g, 497.4mmol), NBS(88.5g, 497.4mmol) 및 AIBN(10g, 10%)의 용액을 환류하에 12시간 동안 가열한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 실온으로 냉각시킨 후에, 상기 반응을 H₂O에 의해 켄칭시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 유기 층을 건조시키고, 여과하고 감압하에 증발시켜 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **30-3**(48g, 42% 수율)을 제공한다.

[0731] ACN(600ml) 중의 화합물 **30-3**(80g, 285.7mmol) 및 TMSCN(28.2g, 285.7mmol)의 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반한다. 얼음하에(ice based) TBAF(74.6g, 285.7mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고 상기 혼합물을 12시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 반응을 H₂O에 의해 켄칭시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 유기 층을 건조시키고, 여과하고 감압하에 증발시켜 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **30-4**(39g, 60% 수율)를 제공한다.

[0732] MeOH(80ml) 및 NH₃.H₂O(80ml) 중의 화합물 **30-4**(12g, 53.1mmol) 및 Ni(10g)의 용액을 50psi 압력의 H₂하에 실온에서 5시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 혼합물을 여과하고 진공 펌프 상에서 농축시켜 조악한 생성물(8g)을 제공하며 이는 다음 반응에서 직접 사용한다.

[0733] HCO₂H(500ml) 중의 화합물 **30-5**(75g, 326.08mmol) 및 HCHO(8.8g, 293.47mmol)의 용액을 50°C에서 N₂하에 밤새 교반한다. LCMS는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 용매를 감압하에 제거하여 조악한 생성물을 제공

하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **30-6**(54g, 2개 단계에 대해 64% 수율)을 제공한다.

- [0734] HBr 수용액(400ml) 중의 화합물 **30-6**(45g, 186mmol)의 용액을 90°C에서 12시간 동안 교반한다. LCMS는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 용매를 감압하에 제거하여 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **30-7**(20.75g, 53% 수율)을 제공한다.
- [0735] THF/H₂O(1:1)(200ml) 중의 화합물 **30-7**(20g, 87.7mmol), Boc₂O(19.1g, 87.7mmol) 및 TEA(17.7g, 175.4mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 반응을 H₂O에 의해 켄칭시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 유기 층을 건조시키고, 여과하고 감압하에 증발시켜 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **30-8**(20g, 70% 수율)을 제공한다.
- [0736] DMF(110ml) 중의 화합물 **30-8**(11g, 34.8mmol), Pd(dppf)Cl₂(2.5g), Pd(PPh₃)₄(2.5g), ZnCN(2.8g, 31.3mmol), Zn(1.1g, 17.4mmol)의 용액을 환류하에 밤새 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 여과 후에, 상기 여액을 감압하에 농축시키고 상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **30-9**(6.5g, 71% 수율)를 제공한다.
- [0737] DCM(120ml) 중의 화합물 **30-9**(12g, 43.7mmol), Tf₂O(12.3g, 43.7mmol) 및 TEA(13.3g, 131.23mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. TLC는 상기 반응이 완결되었음을 보여준다. 상기 반응을 H₂O에 의해 켄칭시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 유기 층을 건조시키고, 여과하고 감압하에 증발시켜 조악한 생성물을 제공하며 이는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **30-10**(9g, 51% 수율)을 제공한다.
- [0738] MeOH(90mL) 중의 화합물 **30-10**(9.5g, 23.4mmol), Pd(OAc)₂(1.9g), dppp(1.9g) 및 Et₃N(7.1g, 70.1mmol)의 혼합물을 80°C에서 3MPa 압력의 CO하에 2일 동안 교반한다. 상기 고형물을 여과 제거하고 상기 여액을 감압하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **30-11**(6g, 80% 수율)을 제공한다.
- [0739] -50°C에서 30분에 걸쳐, THF(10mL) 중의 LiAlH₄(1.4g, 37.9mmol)의 용액에 THF(50mL) 중의 화합물 **30-11**(6g, 19.0mmol)의 용액을 적가한다. 첨가 후에, 상기 반응 혼합물을 -20°C에서 4.5시간 동안 교반한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 H₂O 및 DCM으로 처리한다. 상기 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 **30-12**(4.1g, 74% 수율)를 제공한다.
- [0740] 유사하게, 상기 브로마이드를, 화합물 **30-13**을 제조하는 실시예 25에 기재된 바와 같이 **30-12**로부터 제조하였다.
- [0741] 표 1로부터의 다음의 화합물을, 실시예 7a에 기재된 과정에 따라, 페놀 **2-8**, 브로마이드 **30-13**, 및 기타 적절한 출발 물질 및 정제 조건을 사용하여 제조한다:
- [0742] 화합물 **250**: MS, 전기분무, m/z = 580.2 [M+H], 실온 0.61분.

[0743] **생물학적 활성의 평가**

[0744] **세포 검정**

[0745] sGC 세포 활성제 검정은, 안정적으로 형질감염되어 사람 가용성 구아닐레이트 사이클라제 알파 1 및 베타 1 서브유닛(sGC)을 발현하는 중국 햄스터 난소 세포들을 사용하여, 50% 사람 혈청(HS)의 존재 및 부재하에 수행된다. 세포들은, 0.1% 소 혈청 알부민과 3-이소부틸-1-메틸크산틴(IBMX)을 함유하는 완충액 중에서 40 μM 1H-[1,2,4]옥사디아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1-온(ODQ), sGC 억제제로 1시간 동안 예비항온배양(preincubating)한다. DMSO 중의 시험 화합물들에 대한 농도 반응 곡선이 생성된다. IBMX를 함유하는 완충액 중에서 또는 IBMX를 함유하는 타입 AB HS 중에서 상기 화합물들의 중간체 희석이 수행된다. 희석된 화합물들은 세포들에 첨가되고 이들은 실온에서 30분 동안 항온배양된다. CisBio 균질한 시간 분해 형광 키트(CisBio homogeneous time resolved fluorescence kit)를 사용하여 cGMP가 측정되며 각각의 화합물에 대해 EC₅₀이 계산된다.

[0746] 본 발명의 대표적인 화합물들이 상기 검정에서 활성에 대해 시험된다. 바람직한 화합물들은 상기 검정에서

<1,000nM의 EC₅₀을 갖고 더욱 바람직한 화합물들은 < 200nM의 EC₅₀을 갖는다. 예시로서, 표 1로부터의 대표적인 화합물들에 대한 데이터가 표 2에 기재된다.

표 2

화합물 번호	EC ₅₀ (nM)	화합물 번호	EC ₅₀ (nM)
1	39	130	21
2	11	131	410
3	29	132	11
4	11	133	27
5	9.	134	46
6	87	135	54
7	32	136	81
8	42	137	89
9	59	138	54
10	16	139	8.4
11	17	140	15
12	26	141	17
13	180	142	62
14	18	143	160
15	28	144	460
16	23	145	13
17	18	146	23
18	8	147	450
19	17	148	43
20	24	149	44
21	17	150	91
22	14	151	130
23	52	152	14
24	54	153	26
25	16	154	28
26	5	155	86
27	14	156	720
28	13	157	25
29	3.5	158	30
30	10	159	53
31	19	160	110
32	170	161	14
33	97	162	23
34	65	163	55
35	29	164	32
36	27	165	11
37	120	166	6.6
38	66	167	30
39	17	168	580
40	62	169	13
41	27	170	28

[0747]

42	24	171	16
43	130	172	50
44	44	173	13
45	26	174	14
46	38	175	40
47	22	176	9.7
48	10	177	35
49	54	178	14
50	990	179	59
51	72	180	28
52	170	181	62
53	110	182	370
54	110	183	980
55	110	184	12
56	820	185	30
57	24	186	16
58	82	187	14
59	31	188	8.6
60	--	189	12
61	59	190	23
62	24	191	3.3
63	82	192	10
64	71	193	12
65	56	194	87
66	110	195	4.7
67	320	196	13
68	38	197	19
69	61	198	5.3
70	180	199	9
71	67	200	20
72	17	201	12
73	250	202	12
74	73	203	4.4
75	23	204	4.5
76	160	205	13
77	31	206	7.4
78	48	207	9.2
79	33	208	20
80	45	209	200
81	410	210	19
82	8	211	30

[0748]

83	29	212	36
84	9	213	39
85	22	214	30
86	41	215	37
87	55	216	110
88	28	217	35
89	150	218	62
90	69	219	140
91	75	220	150
92	20	221	210
93	37	222	5.4
94	45	223	8.5
95	54	224	79
96	24	225	10
97	67	226	12
98	270	227	13
99	160	228	14
100	170	229	3.9
101	110	230	13
102	110	231	4.6
103	110	232	9.5
104	31	233	11
105	17	234	13
106	27	235	20
107	23	236	28
108	24	237	4.9
109	34	238	5.1
110	45	239	6.5
111	99	240	7.9
112	110	241	8
113	24	242	11
114	40	243	16
115	68	244	23
116	28	245	280
117	29	246	6.5
118	39	247	8.6
119	57	248	4.2
120	12	249	4.6
121	40	250	44
122	23	251	7
123	55	252	10
124	47	253	13
125	27	254	25
126	58	255	9.5
127	7.5	256	14
128	15	257	14
129	17	258	15

[0749]

[0750]

용해도의 평가

[0751]

용해도를 다음의 방법에 의해 측정한다.

[0752]

1. 샘플 제조:

[0753]

각각의 화합물에 대한 100uL, 10mM DMSO 스톡 용액(stock solution)을 96 웰 플레이트 포맷에서 제조한다. 상기 실험은 3가지 pH 값(2.2, 4.5 및 6.8)에서 단일 측정으로 수행된다. 각각의 pH 및 하나의 레퍼런스(reference)에서, 각각의 화합물 40uL가 필요하다.

[0754]

완충액 제조:

[0755]

McIlvaine pH 2.2: 시트르산 일수화물 2.076g 및 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 0.043g에 탈이온수 100ml를 첨가한다.

[0756]

McIlvaine pH 4.5: 시트르산 일수화물 1.166g 및 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 1.585g에 탈이온수 100ml를 첨가한다.

[0757] McIlvaine pH 6.8: 시트르산 일수화물 0.476g 및 Na₂HPO₄×2H₂O 2.753g에 탈이온수 100ml를 첨가한다.

[0758] 적합한 액체 취급 디바이스(Multipette® 또는 액체 핸들러)를 사용하여 각각의 완충 용액 390uL 및 화합물 10uL를 96 딥 웰 플레이트(deep well plate)의 각각의 웰에 첨가한다. 상기 플레이트들을 단단히 커버링하고 오버 헤드 셰이커(over head shaker)에서 (54RPM에서) 실온에서 24시간 동안 흔든다. 최종 완충액 중의 DMSO의 함량은 2.5%v/v이다.

[0759] 24시간 후에 상기 플레이트들을 원심분리하여 개봉 전에 리드(lid) 위의 액적들을 제거한다(2500RPM에서 약 5분 동안).

[0760] 여과는 밀포어 96 웰 필터 플레이트로 진공하에 수행한다. 여액은 딥 웰 플레이트에서 수집하여 UPLC 분석을 위해 적합한 플레이트로 옮긴다.

[0761] 레퍼런스 플레이트(reference plate)는, 96 딥 웰 플레이트 중에서 화합물 10uL를 50:50 아세트니트릴/물 390uL에 첨가하여 제조하고, UPLC 분석을 위해 적합한 플레이트로 옮긴다. 웰들은 침전에 대해 눈으로 체크하고, 임의의 존재는 보고된 결과들에서 코멘트하에 표시된다.

[0762] **2. 샘플 측정**

[0763] 상기 샘플들은 아래 기재된 크로마토그래피 방법을 사용하여 UPLC-UV로 측정한다.

고정상	Waters ACQUITY UPLC® BEH C18 1.7 µm 2.5x50 mm
이동상	
용매 A	0.1 % 포름산 (pH 3)
용매 B	0.1 % 포름산을 갖는 아세트니트릴
구배	
0분	5 % B
1.0분	95 % B
1.3분	95 % B
1.4 분	5 % B
1.7 분	5 % B
컬럼 온도	40°C
유동	0.8 mL/min
지속 기간/사이클 시간	1.7 min/2.7 min
주입 용적	2 µL
샘플 온도	20 °C
PDA 검출	3D 데이터가 가능함
파장	254 nm
샘플링 속도	40 개 지점/sec
해상도	4.8 nm

[0764]

[0765] Waters Empower®2 소프트웨어를 사용하여 (플레이트 레이아웃에 따른) 샘플 세트(Sample Set)들, 샘플 세트 방법들 및 기구 방법(Instrument Method)들을 생성시킨다.

[0766] 하나의 샘플 세트는 3개의 96웰 플레이트에 대한 방법들을 포함한다(1개의 레퍼런스 플레이트 및 2개의 샘플 플레이트들, 그리고 하나의 샘플 세트 방법 및 하나의 기구 방법).

[0767] **3. 데이터 처리 및 분석**

[0768] 254nm에서 수집된 UV 크로마토그램을 통합시켜 처리한다.

[0769] 상기 화합물은 레퍼런스 용액(50:50 아세트니트릴/물)에 완전하게 용해되는 것으로 추정된다.

[0770] 표 1로부터의 화합물들의 용해도 데이터(µg/ml)가 표 3에 나타난다.

표 3

화합물 번호	(pH 2.2)	(pH 4.5)	(pH 6.8)
1	95	80	87
2	110	83	88
3	96	79	81
4	100	81	83
5	98	76	72
6	90	64	81
7	110	77	91
8	110	82	98
9	94	70	82
10	94	50	73
11	23	<0.1	80
12	110	90	92
13	100	84	87
14	110	82	76
15	110	88	90
16	95	71	81

[0771]

17	97	62	85
18	110	86	90
19	96	70	75
20	95	72	68
21	96	62	60
22	97	68	73
23	99	79	82
24	95	76	76
25	91	38	39
26	100	80	80
27	110	88	90
28	110	83	90
29	110	79	78
30	100	81	75
31	110	89	94
32	91	73	78
33	93	73	75
34	82	65	68
35	93	73	78
36	91	72	74
37	92	74	78
38	110	94	88
39	93	44	81
40	99	81	85
41	96	75	80
42	93	75	78
43	95	79	82
44	100	85	88
45	82	61	73
46	100	82	86
47	87	69	79
48	100	82	86
49	92	69	58
50	120	79	75
51	110	83	93
52	83	58	73
53	84	65	70
54	100	78	75
55	98	48	49
56	87	66	77
57	95	47	51

[0772]

58	111	85	89
59	--	--	--
60	117	96	100
61	130	110	99
62	110	88	91
63	110	90	92
64	100	66	66
65	110	84	74
66	63	54	55
67	90	76	78
68	85	71	74
69	91	77	80
70	86	57	64
71	94	75	78
72	44	46	67
73	86	67	71
74	110	83	95
75	120	93	90
76	100	86	89
77	96	83	87
78	100	86	89
79	100	87	89
80	110	94	95
81	100	84	79
82	120	100	97
83	110	88	95
84	110	86	89
85	120	96	110
86	110	90	91
87	110	87	90
88	90	63	75
89	130	92	81
90	100	81	81
91	100	81	81
92	110	93	96
93	98	77	81
94	91	68	73
95	100	80	84
96	93	67	75
97	91	72	77
98	150	110	99

[0773]

99	150	120	110
100	110	88	97
101	90	73	74
102	99	81	82
103	96	78	81
104	110	93	97
105	93	72	75
106	88	69	73
107	73	54	58
108	81	61	65
109	88	33	36
110	130	96	120
111	87	69	75
112	110	78	94
113	94	80	84
114	120	99	100
115	89	71	43
116	--	--	--
117	102	82	85
118	110	84	92
119	110	89	97
120	110	94	97
121	110	90	93
122	100	86	82
123	100	76	73
124	100	8.6	44
125	110	76	78
126	96	74	78
127	130	100	110
128	93	77	78
129	95	79	79
130	130	100	110
131	130	97	110
132	130	110	110
133	120	99	100
134	110	94	100
135	110	97	100
136	120	100	110
137	110	98	110
138	--	--	--
139	130	110	120

[0774]

140	140	120	120
141	130	110	110
142	120	87	93
143	160	150	160
144	110	89	93
145	110	92	94
146	100	88	79
147	1.2	3.1	75
148	110	100	94
149	110	78	81
150	100	67	78
151	110	98	85
152	97	74	74
153	87	67	65
154	85	36	57
155	60	66	73
156	--	--	--
157	94	70	62
158	64	43	41
159	86	55	51
160	<0.1	0.93	73
161	110	91	97
162	100	83	82
163	110	75	73
164	100	72	93
165	120	58	39
166	110	51	64
167	2.1	5.9	83
168	110	90	88
169	120	100	97
170	120	96	95
171	120	99	98
172	110	87	85
173	130	98	97
174	99	71	91
175	110	80	85
176	100	77	43
177	110	58	86
178	100	72	86
179	43	92	93
180	100	79	76

[0775]

181	110	87	88
182	110	81	81
183	110	82	87
184	89	76	76
185	100	83	82
186	110	83	99
187	100	82	83
188	89	77	73
189	89	73	75
190	100	83	87
191	100	85	80
192	--	--	--
193	100	80	73
194	0.68	2.5	78
195	110	83	80
196	89	77	85
197	110	83	79
198	120	100	93
199	120	96	92
200	100	73	73
201	87	68	66
202	92	73	70
203	81	70	72
204	82	72	73
205	99	73	81
206	90	71	76
207	82	68	73
208	82	47	57
209	110	81	84
210	110	87	87
211	95	82	78
212	92	79	75
213	85	66	72
214	81	64	69
215	86	70	76
216	--	--	--
217	97	73	69
218	120	85	75
219	110	76	74
220	100	77	86
221	100	72	94

[0776]

222	85	71	73
223	81	68	69
224	110	78	13
225	95	78	81
226	98	83	86
227	90	73	77
228	96	78	81
229	100	81	73
230	100	84	72
231	120	92	87
232	93	74	63
233	98	73	86
234	120	97	91
235	100	83	88
236	110	96	83
237	94	55	52
238	77	55	52
239	91	71	72
240	92	69	67
241	100	81	84
242	110	79	78
243	100	82	81
244	120	99	98
245	100	79	92
246	--	--	--
247	90	75	71
248	94	75	74
249	94	67	93
250	110	81	86
251	100	72	77
252	94	73	62
253	100	75	81
254	100	64	80
255	--	--	--
256	--	--	--
257	--	--	--
258	--	--	--

[0777]

[0778]

대사 안정성의 평가

[0779]

목표

[0780]

5개 시간 지점(time point), 고처리량의 인간 간 마이크로솜(HLM) 대사 안정성 분석을 고안하여 체외 화합물 대사를 분석한다. 화합물들을 37℃에서 총 60분 동안 1uM의 농도로 HLM으로 항온처리한다. 5분, 15분, 30분 및 60분에 남아있는 화합물들의 퍼센트를 사용하여 $t_{1/2}$ (min), CL_{int} (mL/min/kg), CL_h (mL/min/kg), 및 % Q_h 를 계산한다. 상기 검정은 96웰 포맷을 기본으로 하며 플레이트당(n=1) 92개 이하의 화합물들을 수용할 수 있다.

[0781]

항온배양

[0782]

96웰 멀티-채널 헤드(multi-channel head)를 사용하여, 펠티에(Peltier) 가열 블럭/셰이커가 장착된 Biomek FX를 프로그래밍하여 다음의 단계들을 완수한다:

[0783]

1. 1.15mg/mL 마이크로솜 175uL를 96개 원뿔형 인서트(conical insert)(Analytical Sales and Products, 카탈로그 넘버 96PL05)들 각각 속으로 피펫팅하고, 상기 인서트들은 상기 펠티에 가열 블럭/셰이커의 플레이트(항온배양 플레이트) 속에 꽂는다.

[0784]

2. 화합물들 5uL를 상기 검정 플레이트로부터 상기 마이크로솜으로 첨가하고, 상기 혼합물을 600rpm에서 42.1℃에서 10분 동안 진탕시킨다(37℃에서 항온배양하기 위한 샘플에 대해, 펠티에 상에서 42.1℃로 세팅되는 것이 요구된다).

[0785]

3. 10분 후에, 사용자가 NADPH 플레이트를 테크(deck)에 가하고 NADPH 플레이트로부터 20uL를 항온배양 플레이트로 가하여 상기 반응을 개시시키는 것을 촉진한다.

- [0786] 4. 내부 표준(들)을 함유하는 100% 차가운 아세토니트릴 215uL를 0분, 5분, 15분, 30분 및 60분 "퀀치(quench)" 플레이트에 가한다.
- [0787] 5. 0분, 5분, 15분, 30분 및 60분에, 상기 항온배양물 내로, 상기 항온배양 화합물로부터 12uL를 흡인하고 여기에 퀀치액(quench solution)을 가하여 상기 반응을 중지시킨다.
- [0788] 6. HPLC 등급 물 185uL를 0분, 5분, 15분, 30분 및 60분 퀀치 플레이트들의 각각의 웰에 가하여 화합물들을 질량 분광분석기에 적절한 농도로 희석한다.
- [0789] 모든 시간 지점들이 수집된 후에, 상기 퀀치 플레이트들은 천공 가능한 96웰 플레이트 매트 또는 가열 실링 호일로 밀봉하고, 3000rpm에서 15분 동안 원심분리하여, 상기 마이크로솜을 펠렛화한다.
- [0790] 분석
- [0791] 상기 플레이트들은, 전자 분무 이온화(ESI) 및 사전에 측정된 MRM 전이(transition)들을 갖는 LC/MS/MS를 사용하여 분석한다. 상기 LC 방법은 다음의 파라미터들을 포함한다.
- [0792] 주입 용적: 5uL
- [0793] 이동상: 물 중의 0.1% 포름산(A) 및 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산(B)(HPLC 등급)
- [0794] 좌측 및 우측 온도: 35°C
- [0795] 런 타임(Run Time): 4.0분
- [0796] 컬럼: Thermo Scientific, Aquasil C18, 50×2.1mm, 5μ, 파트 넘버 77505-052130, 또는 등가물
- [0797] LC 펌프 구매:

총 시간 (min)	유속 (uL/min)	%A	%B
0	500	90.0	10.0
0.5	500	90.0	10.0
1.5	500	1.0	99.0
2.5	500	1.0	99.0
3.3	500	90.0	10.0
4.0	500	90.0	10.0

- [0798]
- [0799] 피크 형상이 불량하고 적절하게 통합될 수 없는 경우, 다음의 LC 방법이 사용될 수 있다:
- [0800] 주입 용적: 5uL
- [0801] 이동상: 2.5mM 중탄산암모늄(A) 및 100% 아세토니트릴(B)(HPLC 등급)
- [0802] 수성 워시(Aqueous Wash): 90% 물, 10% 아세토니트릴 (HPLC 등급)
- [0803] 유기 워시(Organic Wash): 90% 아세토니트릴, 10% 물 (HPLC 등급)
- [0804] 좌측 및 우측 온도: 35°C
- [0805] 런 타임: 4.5분
- [0806] 컬럼: Phenomex Luna 3u C18(2) 100A, 50×2.00mm

[0807] LC 펌프 구배:

총 시간 (min)	유속 (uL/min)	%A	%B
0	500	90.0	10.0
0.5	500	90.0	10.0
1.5	500	1.0	99.0
2.5	500	1.0	99.0
3.30	500	90.0	10.0
4.50	500	90.0	10.0

[0808]

[0809] 액티비티베이스(Activitybase)에서의 엑셀 템플레이트(Excel template)를 사용하여, 5분, 15분, 30분 및 60분에 상응하는 피크 면적들을 0분에서의 피크 면적과 비교하여, 남아있는 화합물의 퍼센트를 다음의 방정식을 사용하여 계산한다:

[0810] 남아있는 화합물의 퍼센트 = (시간 t분에서의 AUC/시간 0분에서의 AUC) × 100

[0811] 여기서, t = 5분, 15분, 30분 및 60분.

[0812] 남아있는 화합물의 퍼센트의 자연 로그(natural logarithm)(Ln)에 대해 시간(min)을 플롯팅하여 기울기를 결정한다. 상기 기울기는, 방정식 $t_{1/2} = 0.693/\text{기울기}$ 를 사용하여 $t_{1/2}(\text{min})$ 를 계산하는데 사용된다.

[0813] Cl_{int} , 내인성 청소율(Intrinsic clearance)

[0814] $\cdot 0.693/t_{1/2} * \text{평균 간 중량(g)} / \text{평균 체중(kg)} * f(u) / \text{항온배양 중의 단백질 농도(mg/mL)} * \text{mg 마이크로 슝 단백질} / \text{간(g)}$

[0815] $\cdot 0.693/t_{1/2} * 26\text{g/kg} * 1/1.0\text{mg/mL} * 45\text{mg/g}$

[0816] Cl_h , 간 청소율(Hepatic clearance)

[0817] $\cdot \text{간 유동} * f(u) * Cl_{int} / (\text{간 청소} + f(u) * Cl_{int})$

[0818] Q_h , % 간 혈류(Hepatic blood flow)

[0819] $\cdot (Cl_h/\text{Hepatic flow}) * 100$

[0820] 표 1로부터의 화합물들에 대한 대사 안정성 데이터(% Q_h)는 표 4에 나타난다. 바람직한 화합물들은 24 미만의 % Q_h 값을 갖는다.

표 4

화합물 번호	HLM (%Qh)	화합물 번호	HLM (%Qh)
1	<24	130	25
2	<24	131	28
3	<24	132	<24
4	<24	133	<24
5	<24	134	32
6	<24	135	29
7	<24	136	<24
8	<24	137	<24
9	<24	138	68
10	30	139	<24
11	47	140	<24
12	<24	141	<24
13	<24	142	<24
14	31	143	<24
15	<24	144	<24
16	<24	145	<24
17	31	146	<24
18	<24	147	<24
19	29	148	<24
20	38	149	<24
21	<24	150	<24
22	33	151	<24
23	<24	152	<24
24	<24	153	<24
25	29	154	<24
26	29	155	<24
27	<24	156	<24
28	<24	157	31
29	28	158	<24
30	<24	159	<24
31	<24	160	44
32	<24	161	<24
33	<24	162	26

[0821]

34	<24	163	<24
35	<24	164	<24
36	<24	165	<24
37	<24	166	27
38	<24	167	<24
39	<24	168	<24
40	<24	169	<24
41	<24	170	<24
42	<24	171	<24
43	26	172	<24
44	<24	173	<24
45	<24	174	<24
46	<24	175	31
47	<24	176	28
48	<24	177	<24
49	48	178	<24
50	40	179	<24
51	<24	180	<24
52	<24	181	<24
53	<24	182	<24
54	<24	183	<24
55	<24	184	<24
56	<24	185	<24
57	<24	186	<24
58	<24	187	<24
59	<24	188	<24
60	<24	189	26
61	<24	190	43
62	<24	191	<24
63	<24	192	<24
64	<24	193	<24
65	<24	194	<24
66	<24	195	<24
67	<24	196	<24
68	<24	197	<24
69	<24	198	<24
70	<24	199	<24
71	<24	200	40
72	47	201	<24
73	36	202	<24
74	<24	203	<24

[0822]

75	31	204	<24
76	<24	205	<24
77	<24	206	<24
78	<24	207	<24
79	<24	208	<24
80	<24	209	<24
81	<24	210	<24
82	<24	211	<24
83	<24	212	<24
84	<24	213	<24
85	<24	214	<24
86	<24	215	<24
87	<24	216	<24
88	<24	217	89
89	76	218	89
90	<24	219	89
91	<24	220	<24
92	<24	221	<24
93	<24	222	<24
94	<24	223	<24
95	<24	224	<24
96	30	225	<24
97	<24	226	52
98	31	227	25
99	<24	228	44
100	31	229	34
101	<24	230	<24
102	<24	231	<24
103	25	232	<24
104	26	233	26
105	<24	234	<24
106	<24	235	29
107	<24	236	<24
108	<24	237	<24
109	<24	238	<24
110	<24	239	25
111	<24	240	<24
112	<24	241	<24
113	<24	242	<24
114	<24	243	<24
115	25	244	<24

[0823]

116	<24	245	<24
117	25	246	<24
118	<24	247	<24
119	<24	248	<24
120	<24	249	<24
121	<24	250	<24
122	<24	251	<24
123	<24	252	<24
124	<24	253	<24
125	<24	254	<24
126	<24	255	<24
127	<24	256	<24
128	<24	257	<24
129	<24	258	<24

[0824]

[0825]

치료적 사용 방법

[0826]

본 명세서에 기재된 화합물들은 가용성 구아닐레이트 사이클라제를 효과적으로 활성화시킨다. 상기 가용성 구아닐레이트 사이클라제의 활성화 또는 강화는, 결함이 있는 sGC 활성화와 관련된 각종 질환들 또는 상태들을 예방 및 치료하기 위한 흥미로운 수단이다. 따라서, 본 발명의 하나의 양태에서, sGC 활성화 또는 강화에 의해 경감될 수 있는 질환의 치료 방법이 제공된다. 이들은 다음을 포함한다:

[0827]

고혈압, 죽상동맥경화증, 말초동맥 질환, 재협착증, 뇌졸중, 심부전, 관상동맥 혈관연축, 뇌 혈관연축, 허혈/재

관류 손상, 혈전색전 폐고혈압, 폐 동맥성 고혈압, 안정하거나 불안정한 협심증 및 혈전색전 장애들을 포함하는 심혈관성 질환 및 관련된 질환;

- [0828] 건선, 다발성 경화증, 관절염, 천식, 및 만성 폐쇄성 폐 질환을 포함하는 염증성 질환들;
- [0829] 면역학적 손상, 혈류역학적 효과(hemodynamic effect) 및/또는 기타 원인들에 의해 발생할 수 있는 문맥주위 섬유증과 같은, 임의의 병인의 간경변 및 간의 특정 영역들의 섬유증을 포함하지만 이에 한정되지 않는 간 섬유증 장애들;
- [0830] 사구체경화증, 국소 사구체경화증, 혈관관막 섬유증(mesangial fibrosis), 면역학적 손상과 혈류역학적 효과로 인한 간질성 섬유증(interstitial fibrosis), 당뇨병들(1형 및 2형), 당뇨병성 신장질환, IgA 신증, 루푸스 신증, 막성 신증, 고혈압, 용혈성 요독성 증후군, 다발성 사구체신염, 간질성 신염, 면역학적 원인 및 비-면역학적 원인으로 인한 세뇨관간질성 신염을 포함하지만 이에 한정되지 않는 신장 섬유증 장애들;
- [0831] 특발성 폐 섬유증, 및 독소, 화학물질, 약물로의 노출로 인한 폐 섬유증, 및 낭성 섬유증을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 면역학적 원인 및 비-면역학적 원인으로 인해 확산 및 국소화되는 폐 섬유증 장애들;
- [0832] 허혈성 심장 질환(관상 동맥 질환), 및 심장 외과와 관련되고/되거나 심폐 우회술 방법(cardiopulmonary bypass procedure)의 사용과 관련된 가능하게는 관상동맥 또는 정맥에서의 중재에 관한 하나 이상의 관상 혈관에서의 일시적 및/또는 지속적인 감소된 혈류, 및 바이러스성 원인 및 비-바이러스성 원인으로 인한 심근염, 및 잠재적으로는, 신체가 노출된 기타 항원들에 대한 교차-반응성으로 인한 면역학적으로 관련된 심근 손상을 포함하는, 면역학적 원인 및 비-면역학적 원인으로 인한 심장 섬유증 장애들;
- [0833] 신장 질환, 당뇨병들, 비뇨기 장애들(과민성 방광, 전립선 비대증, 및 발기 부전을 포함함) 및 신경 장애들(알츠하이머병, 파킨슨병 및 신경병증 통증을 포함함)과 같은, 소멸된 또는 감소된 가용성 구아닐레이트 사이클라제 활성화에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 기타 질환들.
- [0834] 이들 장애는, 사람에게서 잘 확인되어 있지만, 기타 포유동물들에서의 유사한 병인으로도 존재하고, 본 발명의 약제학적 조성물에 의해 치료될 수 있다.
- [0835] 치료적 사용을 위해, 본 발명의 화합물들은 약제학적 조성물을 통해 임의의 통상의 약제학적 투여형으로 임의의 통상의 방식으로 투여될 수 있다. 통상의 투여형은, 선택된 투여형에 특별히 적합한 약제학적으로 허용되는 담체를 전형적으로 포함한다. 투여 경로는, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 활액내 투여, 주입에 의한 투여, 설하 투여, 경피 투여, 경구 투여, 국소 투여 또는 흡입에 의한 투여를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 바람직한 투여 모드는 경구 및 정맥내이다.
- [0836] 본 발명의 화합물들은 단독으로 투여될 수 있거나, 본 발명의 화합물들은, 억제제들의 안정성을 증대시키고 특정 양태에서 이를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 가능하게 하고 증가된 용해 또는 분산을 제공하고 억제 활성을 증가시키고 부가적 치료요법을 제공하는 등의, 기타 활성 성분들을 포함하는 에주먼트들과 병용 투여될 수 있다. 하나의 양태에서, 예를 들면, 본 발명의 다수의 화합물들이 투여될 수 있다. 유리하게는, 이러한 병용 치료요법은 통상의 치료요법의 더 낮은 투여량을 활용하며, 이에 따라, 이들 제제가 단독치료요법으로서 사용되는 경우에 초래되는 가능한 유독성 및 이상 부작용을 방지한다. 본 발명의 화합물들은 통상의 치료요법들 또는 기타 에주먼트들과 단일 약제학적 조성물로 물리적으로 병용될 수 있다. 유리하게는, 상기 화합물들은 이어서 단일 투여형으로 함께 투여될 수 있다. 몇 가지 양태에서, 이러한 화합물들의 병용물을 포함하는 상기 약제학적 조성물은 적어도 약 5%(w/w), 더욱 바람직하게는 적어도 약 20%(w/w)의 화학식 I의 화합물 또는 이의 병용물을 함유한다. 본 발명의 화합물의 최적의 퍼센티지(w/w)는 가변적일 수 있으며 당해 기술분야의 숙련가들의 인식범위 내에 있다. 또는, 본 발명의 화합물 및 통상의 치료요법들 또는 기타 에주먼트들은 별도로(연속으로 또는 동시에) 투여될 수 있다. 별도로 투여하는 것은, 상기 투여 요법에 있어서 더 큰 유연성(flexibility)을 허용한다.
- [0837] 위에 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 투여형은 당해 기술분야의 숙련가에게 알려지고 상기 투여형에 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 에주먼트를 포함할 수 있다. 이들 담체 및 에주먼트는, 예를 들면, 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 완충 물질, 물, 염 또는 전해액 및 셀룰로오스계 물질을 포함한다. 바람직한 투여형은 정제, 캡슐제, 당의정, 액제, 용액제, 현탁제, 에멀전제, 로젠지제, 시럽제, 재구성될 수 있는 산제, 입제, 좌제 및 경피 패치제를 포함한다. 이러한 투여형의 제조 방법은 공지되어 있다(참조: 예를 들면, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). 본 발명의 화합물에 있어서의 투여량 수준들 및 요건들은, 당해

기술분야의 숙련가에 의해, 특정 환자에게 적합한 가능한 방법들 및 기술들로부터 선택될 수 있다. 몇 가지 양태에서, 투여량 수준은 70kg 환자의 경우 투여 1회당 약 1 내지 1000mg 범위이다. 1일 1회 투여가 충분하지만, 1일 5회 이하의 투여가 제공될 수 있다. 경구 투여를 위해, 2000mg/day 이하가 요구될 수 있다. 숙련가들이 인식하는 바와 같이, 특정한 인자들에 의존하여 더 낮거나 더 높은 투여가 요구될 수 있다. 예를 들면, 특정한 투여량 및 치료 요법은, 환자의 일반적 건강 프로파일, 환자의 장애의 중증도 및 경과 또는 이에 대한 소인 (disposition), 및 치료 의사의 판단과 같은 인자들에 의존할 것이다.