



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2018-0039669  
(43) 공개일자 2018년04월18일

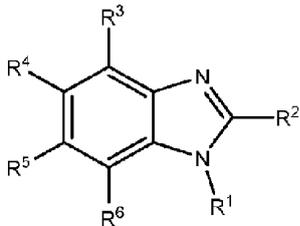
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)  
 A61K 31/4439 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
 A61P 29/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
 C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
 C07D 405/14 (2013.01)  
 A61K 31/4184 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7006581
- (22) 출원일자(국제) 2016년08월12일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년03월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/CA2016/050952
- (87) 국제공개번호 WO 2017/024412  
 국제공개일자 2017년02월16일
- (30) 우선권주장  
 62/204,178 2015년08월12일 미국(US)  
 62/358,101 2016년07월04일 미국(US)
- (71) 출원인  
 네오메드 인스티튜트  
 캐나다 몬트리올 (퀘벡) 에이치4에스 1제트9 뒤  
 프레드릭-벤팅 7171
- (72) 발명자  
 포우라스라프, 메르나즈  
 캐나다 퀘벡 에이치4에스 1제트9 몬트리올 프레드  
 릭 벤팅 7171  
 자크모트, 기욤  
 캐나다 퀘벡 에이치4에스 1제트9 몬트리올 프레드  
 릭 벤팅 7171  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 81 항

(54) 발명의 명칭 **치환된 벤즈이미다졸, 그의 제조법 및 제약으로서의 그의 용도**

**(57) 요약**

본 출원은 브로모도메인의 억제가 지시되는 질환 및 상태의 치료에서 치환된 벤즈이미다졸, 그를 포함하는 조성물 및 그의 용도에 관한 것이다. 예를 들어, 본 출원은 브로모도메인 억제제로서의 치환된 벤즈이미다졸 및 그의 용도에 관한 것이다. 본 출원은 또한 증식성 장애, 자가면역 장애, 염증성 장애, 피부 장애 및 종양 및/또는 암을 포함하는 신생물의 치료 또는 예방에 관한 것이다.



화학식 I

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4439* (2013.01)

*A61P 17/00* (2018.01)

*A61P 29/00* (2018.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07D 401/04* (2013.01)

*C07D 401/14* (2013.01)

(72) 발명자

**클라리지, 스테판**

캐나다 퀘벡 에이치4에스 1제트9 몬트리올 프레드릭 벤팅 7171

**베이라크다리안, 말켄**

캐나다 퀘벡 에이치4에스 1제트9 몬트리올 프레드릭 벤팅 7171

**존스톤, 손**

캐나다 퀘벡 에이치4에스 1제트9 몬트리올 프레드릭 벤팅 7171

**알베르트, 제프리 에스.**

캐나다 퀘벡 에이치4에스 1제트9 몬트리올 프레드릭 벤팅 7171

**그리핀, 앤드류**

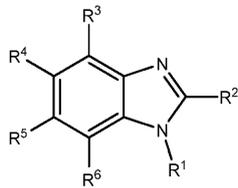
캐나다 퀘벡 에이치4에스 1제트9 몬트리올 프레드릭 벤팅 7171

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물.



화학식 I

여기서,

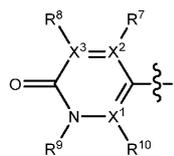
R<sup>1</sup>은

- a) 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬;
- b) 할로젠 (예컨대 플루오린), CN, NO<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, 및 SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>로부터 선택된 1개 이상의 기(들)로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬;
- c) OR<sup>11</sup>, 할로젠화 OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, SH, SR<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>11</sup>, 및 N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>11</sup>로부터 선택된 기로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬 기; 또는
- d) C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, 및 SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>로부터 선택된 기이고;

R<sup>2</sup>는 수소, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>헤테로시클로알킬, C(O)R<sup>12</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>12</sup>, N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>12</sup>, C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NHSO<sub>2</sub>NHR<sup>12</sup>, N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>NHR<sup>12</sup>, NHSO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, 및 N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기로부터 선택되고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C(O)R<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>11</sup>로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기이고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 하나는 H, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C(O)R<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, 및 NHC(O)R<sup>11</sup>로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기이고; R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 다른 것은 화학식 II의 기이고:



화학식 II

여기서,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, 및 R<sup>10</sup>은 각각 독립적으로 H, 할로젠 (예컨대 F, Cl), CN, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-

$C_6$ 시클로알킬 기,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ , 및  $N(R^{11})C(O)R^{11}$ 이고, 단  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^{10}$  중 적어도 1개는 H 이외의 것이고;

$R^9$ 는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_3$ 알킬 또는  $C_3-C_5$ 시클로알킬 기이고;

$R^{11}$ 은 각 경우에 독립적으로, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$ 알킬 기이고;

$R^{12}$ 는 각 경우에 독립적으로, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_3-C_{10}$ 시클로알킬, 및  $C_3-C_{10}$ 헤테로시클로알킬이고;

$X^1$ ,  $X^2$ , 및  $X^3$ 은 각각 N 또는 C로부터 선택되고, 여기서  $X^1$ ,  $X^2$ , 또는  $X^3$ 이 N인 경우에, 그에 부착된  $R^7$ ,  $R^8$ , 또는  $R^{10}$ 은 부재하고, 단  $X^1$ ,  $X^2$ , 및  $X^3$  중 적어도 2개는 C이고;

여기서 상기 기 중 어느 것이 알킬 기를 함유하는 경우에, 상기 알킬은 선형 또는 분지형 비-시클릭 알킬 기이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^4$ 가 화학식 II의 기인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기  $R^5$ 가 치환 또는 비치환된  $C_1-C_3$  알킬인 화합물.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, 상기  $R^5$ 가 수소 원자인 화합물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,  $R^5$ 가 화학식 II의 기인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기  $R^4$ 가 치환 또는 비치환된  $C_1-C_3$  알킬인 화합물.

#### 청구항 7

제5항에 있어서, 상기  $R^4$ 가 수소 원자인 화합물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^1$ ,  $X^2$  및  $X^3$ 이 모두 탄소 원자인 화합물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^1$ 이 질소 원자이고  $R^{10}$ 이 부재하고,  $X^2$  및  $X^3$ 이 탄소 원자인 화합물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^9$ 가 비치환된  $C_1-C_3$ 알킬 또는  $C_3-C_5$ 시클로알킬 기인 화합물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, R<sup>9</sup>가 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 시클로프로필로부터 선택된 것인 화합물.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>8</sup>이 할로겐 (예컨대 F, Cl), CN, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬 기, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, NHR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>11</sup>, 또는 N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>11</sup>인 화합물.

**청구항 13**

제8항에 있어서, 상기 R<sup>7</sup> 및 R<sup>10</sup>이 각각 수소 원자이고 R<sup>8</sup>이 Cl, CN, NHR<sup>11</sup> 및 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬 기로부터 선택된 것인 화합물.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R<sup>3</sup>이 H 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 기인 화합물.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 R<sup>3</sup>이 H인 화합물.

**청구항 16**

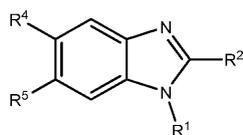
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R<sup>6</sup>이 H 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 기인 화합물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 R<sup>6</sup>이 H인 화합물.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 화학식 III의 화합물인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구 약물.

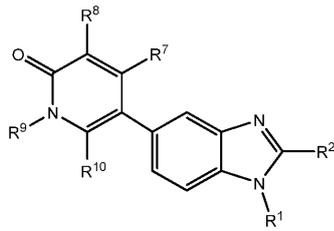


**화학식 III**

여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 제1항에 정의된 바와 같다.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 화학식 III(a)의 화합물인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구 약물.



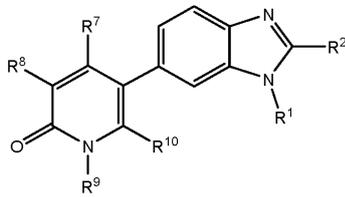
화학식 III(a)

여기서,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , 및  $R^{10}$ 은 제1항에 정의된 바와 같다.

**청구항 20**

제18항에 있어서, 화학식 III(b)의 화합물인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물.



화학식 III(b)

여기서,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , 및  $R^{10}$ 은 제1항에 정의된 바와 같다.

**청구항 21**

제19항 또는 제20항에 있어서,  $R^9$ 가 비치환된  $C_1$ - $C_3$ 알킬 또는  $C_3$ - $C_5$ 시클로알킬 기인 화합물.

**청구항 22**

제19항 또는 제20항에 있어서,  $R^9$ 가 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 시클로프로필로부터 선택된 것인 화합물.

**청구항 23**

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기  $R^7$  및  $R^{10}$ 이 각각 수소 원자이고  $R^8$ 이 Cl, CN,  $NHR^{11}$  및 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$ 알킬 또는  $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬 기로부터 선택된 것인 화합물.

**청구항 24**

제19항 또는 제20항에 있어서,  $R^8$  및  $R^9$ 가 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필 또는 디플루오로시클로프로필 기인 화합물.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 가 수소, 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_3$ - $C_{10}$ 시클로알킬 또는  $C_3$ - $C_{10}$ 헤테로시클로알킬 기로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기인 화합물.

**청구항 26**

제25항에 있어서,  $R^2$ 가 치환 또는 비치환된  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬 또는  $C_3-C_6$ 헤테로시클로알킬 기인 화합물.

**청구항 27**

제25항에 있어서,  $R^2$ 가 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 디옥솔라닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기인 화합물.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이 분지형 또는 선형 비치환된  $C_1-C_6$ 알킬인 화합물.

**청구항 29**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이, 1개 이상의 플루오린 원자(들)로 치환된 분지형 또는 선형  $C_1-C_6$ 알킬, 또는  $OC_1-C_6$ 알킬 기 또는 할로젠화  $OC_1-C_6$ 알킬 기로 치환된 분지형 또는 선형  $C_2-C_6$ 알킬인 화합물.

**청구항 30**

제29항에 있어서,  $R^1$ 이 플루오린,  $OC_1-C_6$ 알킬 및 할로젠화  $OC_1-C_6$ 알킬로부터 선택된 기로 치환된 분지형 또는 선형  $C_2-C_3$ 알킬인 화합물.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이 분지형인 화합물.

**청구항 32**

제29항에 있어서,  $R^1$ 이 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸, 2-(플루오로메톡시)에틸, 2-(디플루오로메톡시)에틸, 2-(트리플루오로메톡시)에틸, 3,3,3-트리플루오로-1-프로필, 3-메톡시-1-프로필, 3-에톡시-1-프로필, 3-(플루오로메톡시)-1-프로필, 3-(디플루오로메톡시)-1-프로필, 3-(트리플루오로메톡시)-1-프로필, 1-메톡시-2-프로필, 1-에톡시-2-프로필, 1-(플루오로메톡시)-2-프로필, 1-(디플루오로메톡시)-2-프로필, 1-(트리플루오로메톡시)-2-프로필, 2-메톡시-1-프로필, 2-에톡시-1-프로필, 2-(플루오로메톡시)-1-프로필, 2-(디플루오로메톡시)-1-프로필 또는 2-(트리플루오로메톡시)-1-프로필인 화합물.

**청구항 33**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이 2-메톡시에틸, 2-(트리플루오로메톡시)에틸, 1-메톡시-2-프로필, 1-(트리플루오로메톡시)-2-프로필, 2-메톡시-1-프로필 또는 2-(트리플루오로메톡시)-1-프로필인 화합물.

**청구항 34**

제1항에 있어서, 본원에 정의된 화합물 1 내지 67로부터 선택된 화합물인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물.

**청구항 35**

제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

**청구항 36**

브로모도메인 억제제가 지시되는 질환 또는 상태의 치료를 위한 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합

물의 용도.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 질환 또는 상태가 자가면역 장애, 염증성 장애, 피부 장애 또는 암인 용도.

**청구항 38**

제36항에 있어서, 질환 또는 상태가 자가면역 장애인 용도.

**청구항 39**

제36항에 있어서, 질환 또는 상태가 염증성 장애인 용도.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 염증성 장애가 류마티스 관절염, 과민성 장 증후군 또는 건선인 용도.

**청구항 41**

제36항에 있어서, 질환 또는 상태가 암인 용도.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 암이 뇌암, 췌장암, 유방암, 폐암 또는 전립선암인 용도.

**청구항 43**

제41항에 있어서, 암이 뇌암인 용도.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 뇌암이 다형성 교모세포종인 용도.

**청구항 45**

브로모도메인 억제제가 지시되는 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 46**

제45항에 있어서, 질환 또는 상태가 자가면역 장애, 염증성 장애, 피부 장애 또는 암인 용도.

**청구항 47**

제45항에 있어서, 질환 또는 상태가 자가면역 장애인 용도.

**청구항 48**

제45항에 있어서, 질환 또는 상태가 염증성 장애인 용도.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 염증성 장애가 류마티스 관절염, 과민성 장 증후군 또는 건선인 용도.

**청구항 50**

제45항에 있어서, 질환 또는 상태가 암인 용도.

**청구항 51**

제50항에 있어서, 암이 뇌암, 췌장암, 유방암, 폐암 또는 전립선암인 용도.

**청구항 52**

제50항에 있어서, 암이 뇌암인 용도.

**청구항 53**

제52항에 있어서, 뇌암이 다형성 교모세포종인 용도.

**청구항 54**

제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약이 경구 의약인 용도.

**청구항 55**

자가면역 장애, 염증성 장애, 피부 장애 및 신생물로부터 선택된 질환 또는 상태의 치료를 위한 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 질환 또는 상태가 자가면역 장애인 용도.

**청구항 57**

제55항에 있어서, 질환 또는 상태가 염증성 장애인 용도.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 염증성 장애가 류마티스 관절염, 과민성 장 증후군 또는 건선인 용도.

**청구항 59**

제55항에 있어서, 질환 또는 상태가 신생물인 용도.

**청구항 60**

제59항에 있어서, 신생물이 뇌암, 췌장암, 유방암, 폐암 또는 전립선암인 용도.

**청구항 61**

제59항에 있어서, 신생물이 뇌암인 용도.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 뇌암이 다형성 교모세포종인 용도.

**청구항 63**

브로모도메인 억제제가 지시되는 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 브로모도메인 억제제가 지시되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 방법.

**청구항 64**

제63항에 있어서, 질환 또는 상태가 자가면역 장애, 염증성 장애, 피부 장애 또는 암인 방법.

**청구항 65**

제63항에 있어서, 질환 또는 상태가 자가면역 장애인 방법.

**청구항 66**

제63항에 있어서, 질환 또는 상태가 염증성 장애인 방법.

**청구항 67**

제66항에 있어서, 염증성 장애가 류마티스 관절염, 과민성 장 증후군 또는 건선인 방법.

**청구항 68**

제63항에 있어서, 질환 또는 상태가 암인 방법.

**청구항 69**

제68항에 있어서, 암이 뇌암, 췌장암, 유방암, 폐암 또는 전립선암인 방법.

**청구항 70**

제68항에 있어서, 암이 뇌암인 방법.

**청구항 71**

제70항에 있어서, 뇌암이 다형성 교모세포종인 방법.

**청구항 72**

제63항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량의 화합물을 경구로 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 73**

브로모도메인을 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 브로모도메인을 억제하는 방법.

**청구항 74**

자가면역 장애, 염증성 장애, 피부 장애 및 신생물로부터 선택된 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 장애, 염증성 장애, 피부 장애 및 신생물로부터 선택된 질환 또는 상태를 치료하는 방법.

**청구항 75**

제74항에 있어서, 질환 또는 상태가 자가면역 장애인 방법.

**청구항 76**

제74항에 있어서, 질환 또는 상태가 염증성 장애인 방법.

**청구항 77**

제76항에 있어서, 염증성 장애가 류마티스 관절염, 과민성 장 증후군 또는 건선인 방법.

**청구항 78**

제74항에 있어서, 질환 또는 상태가 신생물인 방법.

**청구항 79**

제78항에 있어서, 신생물이 뇌암, 췌장암, 유방암, 폐암 또는 전립선암인 방법.

**청구항 80**

제79항에 있어서, 신생물이 뇌암인 방법.

**청구항 81**

제80항에 있어서, 뇌암이 다형성 교모세포종인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] <관련 출원>

[0002] 본 출원은 2015년 8월 12일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/204,178, 및 2016년 7월 4일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/358,101을 우선권 주장하며, 모든 목적을 위해 그의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] <기술 분야>

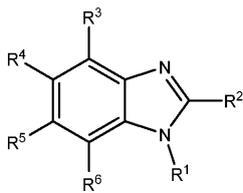
[0004] 기술 분야는 일반적으로 화합물, 조성물 및 브로모도메인의 억제가 지시되는 질환 및 상태의 치료에서의 그의 용도이다. 예를 들어, 본 출원은 벤즈이미다졸, 그를 포함하는 제약 조성물, 및 브로모도메인 억제제로서의 그의 용도에 관한 것이다. 본 출원은 또한 증식성 장애, 자가면역 장애, 염증성 장애, 피부 장애 및 종양 및/또는 암을 포함하는 신생물의 치료 또는 예방에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 브로모도메인은 다양한 포유동물 DNA-결합 단백질에서 발견된다. 염색질-연관 단백질 및 히스톤 아세틸트랜스퍼라제에서 보존된 구조 모듈인 브로모도메인은 단백질 상의 아세틸-리신 잔기를 인식한다는 것이 공지되어 있다. 브로모도메인 억제제는 다양한 질환 또는 상태, 예컨대 암뿐만 아니라 만성 자가면역 및 염증성 상태의 치료에 유용한 것으로 여겨진다. 따라서 브로모도메인을 억제할 수 있는 화합물에 대한 필요가 있다.

**발명의 내용**

[0006] 한 측면에 따르면, 본 출원은 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물에 관한 것이며,



화학식 I

[0007]

[0008] 여기서,

[0009] R<sup>1</sup>은

[0010] a) 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬;

[0011] b) 할로젠 (예컨대 플루오린), CN, NO<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, 및 SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>로부터 선택된 1개 이상의 기(들)로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬;

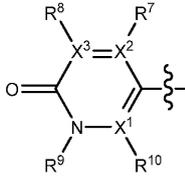
[0012] c) OR<sup>11</sup>, 할로젠화 OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, SH, SR<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>11</sup>, 및 N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>11</sup>로부터 선택된 기로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬 기; 또는

[0013] d) C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, 및 SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>로부터 선택된 기이고;

[0014] R<sup>2</sup>는 수소, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>헤테로시클로알킬, C(O)R<sup>12</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>12</sup>, N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>12</sup>, C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NHSO<sub>2</sub>NHR<sup>12</sup>, N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>NHR<sup>12</sup>, NHSO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, 및 N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기로부터 선택되고;

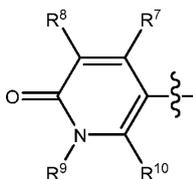
[0015] R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C(O)R<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>11</sup>, C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>11</sup>로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기이고;

[0016]  $R^4$  및  $R^5$  중 하나는 H, 또는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C(O)R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ , 및  $NHC(O)R^{11}$ 로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기이고;  $R^4$  및  $R^5$  중 다른 것은 화학식 II의 기이고:



화학식 II

- [0017]
- [0018] 여기서,
- [0019]  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠 (예컨대 F, Cl), CN, 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$ 알킬 또는  $C_3-C_6$ 시클로알킬 기,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ , 및  $N(R^{11})C(O)R^{11}$ 이고, 단  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^{10}$  중 적어도 1개는 H 이외의 것이고;
- [0020]  $R^9$ 는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_3$ 알킬 또는  $C_3-C_5$ 시클로알킬 기이고;
- [0021]  $R^{11}$ 은 각 경우에 독립적으로, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$ 알킬 기이고;
- [0022]  $R^{12}$ 는 각 경우에 독립적으로, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_3-C_{10}$ 시클로알킬, 및  $C_3-C_{10}$ 헤테로시클로알킬이고;
- [0023]  $X^1$ ,  $X^2$ , 및  $X^3$ 은 각각 N 또는 C로부터 선택되고, 여기서  $X^1$ ,  $X^2$ , 또는  $X^3$ 이 N인 경우에, 그에 부착된  $R^7$ ,  $R^8$ , 또는  $R^{10}$ 은 부재하고, 단  $X^1$ ,  $X^2$ , 및  $X^3$  중 적어도 2개는 C이고;
- [0024] 여기서 상기 기 중 어느 것이 알킬 기를 함유하는 경우에, 상기 알킬은 선형 또는 분지형 비-시클릭 알킬 기이다.
- [0025] 한 실시양태에 따르면, 화합물은  $R^4$ 가 화학식 II의 기이고, 바람직하게는 여기서 상기  $R^5$ 가 수소 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_3$  알킬인 화학식 I의 것이다. 또 다른 실시양태에 따르면, 화합물은  $R^5$ 가 화학식 II의 기이고, 바람직하게는 여기서 상기  $R^4$ 가 수소 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_3$  알킬인 화학식 I의 것이다.
- [0026] 한 실시양태에서, 화학식 II에서, 기  $X^1$ ,  $X^2$  및  $X^3$ 은 모두 탄소 원자이다. 또 다른 실시양태에서,  $X^1$ 은 질소 원자이고  $R^{10}$ 은 부재하고,  $X^2$  및  $X^3$ 은 탄소 원자이다. 예를 들어, 화학식 II의 기는 화학식 II(a)의 기로서 정의될 수 있으며:

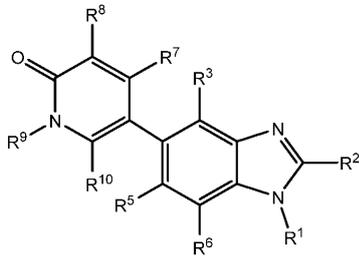


화학식 II(a)

- [0027]
- [0028] 여기서  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0029] 한 실시양태에서,  $R^9$ 는 비치환된  $C_1-C_3$ 알킬 또는  $C_3-C_5$ 시클로알킬 기, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로

필 또는 시클로프로필 기이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^7$  및  $R^{10}$ 은 각각 수소 원자이고  $R^8$ 은 Cl, CN,  $NHR^{11}$  및 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$ 알킬 또는  $C_3-C_6$ 시클로알킬 기로부터 선택된다.

[0030] 본 출원의 또 다른 실시양태는 화학식 I(a)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물에 관한 것이며:



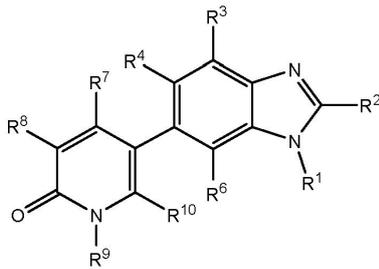
화학식 I(a)

[0031]

[0032] 여기서,

[0033]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , 및  $R^{10}$ 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0034] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 출원은 또한 화학식 I(b)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물에 관한 것이며:



화학식 I(b)

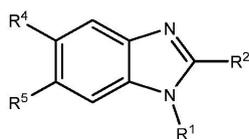
[0035]

[0036] 여기서,

[0037]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , 및  $R^{10}$ 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0038] 한 실시양태에서, 본 출원은  $R^3$ 이 H, 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$ 알킬 기이고, 바람직하게는  $R^3$ 이 H인, 본원에 정의된 바와 같은 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 출원은  $R^6$ 이 H, 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$ 알킬 기이고, 바람직하게는  $R^6$ 이 H인, 본원에 정의된 바와 같은 화합물이다.

[0039] 또 다른 실시양태에서, 본 출원은 화학식 III의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물에 관한 것이며:



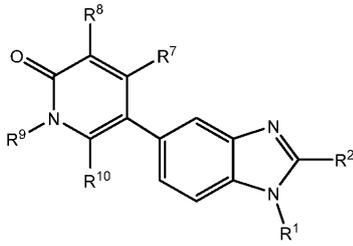
화학식 III

[0040]

[0041] 여기서,

[0042]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0043] 본 출원의 또 다른 실시양태는 화학식 III(a)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물에 관한 것이며:

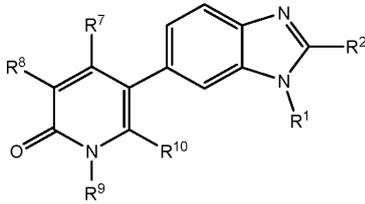


화학식 III(a)

[0044]

[0045] 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, 및 R<sup>10</sup>은 본원에 정의된 바와 같다.

[0046] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 출원은 또한 화학식 III(b)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물에 관한 것이며:



화학식 III(b)

[0047]

[0048] 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, 및 R<sup>10</sup>은 본원에 정의된 바와 같다.

[0049] 한 실시양태에 따르면, 본 출원은 R<sup>9</sup>가 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>시클로알킬 기이거나, 또는 R<sup>9</sup>가 플루오린-치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>시클로알킬 기이고, 예를 들어, R<sup>9</sup>가 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 시클로프로필로부터 선택된 것인, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III(a) 또는 III(b)의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 출원은 상기 R<sup>7</sup> 및 R<sup>10</sup>이 각각 수소 원자이고 R<sup>8</sup>이 Cl, CN, NHR<sup>11</sup> 및 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬 기로부터 선택된 것인, 화학식 III(a) 또는 III(b)의 화합물에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필 또는 디플루오로시클로프로필 기이다.

[0050] 또 다른 실시양태에서, 본 출원은 R<sup>2</sup>가 수소, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>헤테로시클로알킬 기로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기인, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I, I(a), I(b), III, III(a) 또는 III(b)의 화합물에 관한 것이다. 예를 들어, R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>헤테로시클로알킬 기이거나, 또는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 디옥솔라닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기이다.

[0051] 추가 실시양태에 따르면, 본 출원의 화합물은 R<sup>1</sup>이 플루오린, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 할로젠화 OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로부터 선택된 기로 치환된 분지형 또는 선형 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬인, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I, I(a), I(b), III, III(a) 또는 III(b)의 화합물이다. 예를 들어, R<sup>1</sup>은 플루오린, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 할로젠화 OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로부터 선택된 기로 치환된 분지형 또는 선형 C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>알킬이다. 대안적 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸, 2-(플루오로메톡시)에틸, 2-(디플루

오로메톡시)에틸, 2-(트리플루오로메톡시)에틸, 3,3,3-트리플루오로-1-프로필, 3-메톡시-1-프로필, 3-에톡시-1-프로필, 3-(플루오로메톡시)-1-프로필, 3-(디플루오로메톡시)-1-프로필, 3-(트리플루오로메톡시)-1-프로필, 1-메톡시-2-프로필, 1-에톡시-2-프로필, 1-(플루오로메톡시)-2-프로필, 1-(디플루오로메톡시)-2-프로필, 1-(트리플루오로메톡시)-2-프로필, 2-메톡시-1-프로필, 2-에톡시-1-프로필, 2-(플루오로메톡시)-1-프로필, 2-(디플루오로메톡시)-1-프로필 또는 2-(트리플루오로메톡시)-1-프로필로부터 선택된 것, 예를 들어, R<sup>1</sup>은 2-메톡시에틸, 2-(트리플루오로메톡시)에틸, 1-메톡시-2-프로필, 1-(트리플루오로메톡시)-2-프로필, 2-메톡시-1-프로필 또는 2-(트리플루오로메톡시)-1-프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, n-프로필, 3,3,3-트리플루오로-1-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다.

[0052] 추가 실시양태에서, 본 출원은 본원에 정의된 바와 같은 화합물 1 내지 67로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물, 예를 들어 개별적으로 또는 하위-군으로서 취해지는, 이들 화합물 또는 그의 이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물 중 임의의 것에 관한 것이다.

[0053] 또 다른 측면은 본 출원에 정의된 바와 같은 화합물을, 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0054] 추가 측면은 브로모도메인 억제제가 지시되는 질환 또는 상태의 치료 또는 예방에서, 본 출원에 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 용도를 위한 그러한 화합물에 관한 것이다. 유사하게, 이러한 측면은 브로모도메인 억제제가 지시되는 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 본 출원의 화합물의 용도에 관한 것이다. 이러한 측면은 또한 추가로 브로모도메인 억제제가 지시되는 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 치료 유효량의 본원에 정의된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 브로모도메인 억제제가 지시되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 브로모도메인 억제제가 지시되는 질환 또는 상태는 자가면역 장애, 염증성 장애 (예컨대 류마티스 관절염, 과민성 장 증후군 또는 건선), 피부 장애 또는 암 (예를 들어, 뇌암, 췌장암, 유방암, 폐암 또는 전립선암)이다. 예를 들어 질환 또는 상태는 뇌암, 예컨대 다형성 교모세포종이다.

[0055] 추가 측면에 따르면, 본 출원은 자가면역 장애, 염증성 장애, 피부 장애 및 신생물로부터 선택된 질환 또는 상태의 치료에서, 본원에 정의된 화합물의 용도 또는 용도를 위한 그러한 화합물에 관한 것이다. 이러한 측면은 또한 자가면역 장애, 염증성 장애, 피부 장애 및 신생물로부터 선택된 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 정의된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 장애, 염증성 장애, 피부 장애 및 신생물로부터 선택된 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 염증성 장애는 류마티스 관절염, 과민성 장 증후군 또는 건선이다. 예를 들어, 질환 또는 상태는 뇌암 (예를 들어 다형성 교모세포종), 췌장암, 유방암, 폐암 또는 전립선암인 신생물이다.

[0056] 본 발명의 화합물, 조성물, 방법 및 용도의 추가의 목적 및 특징은, 본 설명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안되는 예시적인 실시양태의 하기 비제한적 설명을 정독할 때 더욱 명백해질 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0057] 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 기술이 속하는 관련 기술 분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 편의상, 본원에 사용된 특정 용어 및 어구의 의미는 하기에 제공된다.

[0058] 본원에 참조로 포함된 간행물, 특허 및 특허 출원에서의 용어의 정의가 본 발명에 기재된 정의와 상반되는 경우, 본 발명의 정의를 따른다. 본원에 사용된 섹션 표제는 단지 조직화 목적을 위한 것이며, 개시된 대상을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0059] i. 정의

[0060] 본원에 사용된 용어는 특정 실시양태를 기재하기 위한 것일 뿐이며 제한하고자 함은 아니다. 단수 형태는 문맥에 달리 명백하게 기재되지 않는 한 복수 형태를 또한 포함한다는 것에 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"을 함유하는 조성물에 대한 언급은 2종 이상의 화합물의 혼합물을 고려한다. 또한, 용어 "또는"은 일반적으로 내용이 명백히 달리 지시하지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 의미로 이용된다는 것에 유의해야 한다. 또한, 용어 "포함하는", "포함한다", "갖는다", "갖는" 또는 그의 변형된 용어가 상세한 설명 및/또는 청구범위에서 사용되는 경우, 그러한 용어들은 용어 "포함하는"과 유사한 방식으로 포괄적인 것으로 의도된다.

[0061] 용어 "약" 또는 "대량"은 통상의 기술자에 의해 결정된 특정 값에 대해 허용가능한 오차범주 내에 있음을 의미

하고, 이는 상기 값이 어떻게 측정 또는 결정되는지, 즉 측정 시스템의 한계에 따라 부분적으로 달라질 것이다. 예를 들어, "약"은 기술 분야의 실시예에 따라 1 또는 1 초과의 표준 편차 이내임을 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 최대 20%, 바람직하게는 최대 10%, 보다 바람직하게는 최대 5%, 및 보다 더 바람직하게는 최대 1% 범위임을 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물계 또는 생물학적 과정에 관하여, 상기 용어는 값의 10배 이내, 바람직하게는 5배 이내, 및 보다 바람직하게는 2배 이내를 의미할 수 있다. 명세서 및 청구범위 중 특정 값이 기재된 곳에서, 달리 언급되지 않는 한 용어 "약"은 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 이내임을 의미하는 것으로 추정되어야 한다.

[0062] 본원에 사용된 용어 "본원에 기재된 화합물", "본 출원의 화합물" 및 등가의 표현은 본 출원에 기재된 화합물, 예를 들어 적용가능한 실시양태 중 임의로 어느 것과 관련하여 화학식 I, I(a), I(b), III, III(a), 및 III(b)를 포괄하는 것들을 지칭하고, 또한 예시적인 화합물, 예를 들어 화합물 1-36뿐만 아니라 적용가능한 경우에 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르, 및 전구약물을 포함한다. 쓰비터이온 형태가 가능한 경우에, 화합물은 실용적 목적으로 그의 중성 형태로서 도시될 수 있지만, 화합물은 그 쓰비터이온 형태 또한 포함하는 것으로 이해된다. 본원의 실시양태는 또한 1종 이상의 화합물을 배제할 수 있다. 화합물은 그의 화학 구조 또는 화학 명칭에 의해 확인될 수 있다. 화학 구조 및 화학 명칭이 상충하는 경우에, 화학 구조가 우선한다.

[0063] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 그 구조의 모든 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체 (또는 형태 이성질체)) 형태, 예를 들어 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, Z 및 E 이중 결합 이성질체, 및 Z 및 E 형태 이성질체도 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기하이성질체 (또는 형태이성질체) 혼합물은 본 설명의 범주 내에 있다. 달리 언급되지 않는 한, 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 설명의 범주 내에 포함된다. 추가로, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 1개 이상의 동위원소 농축 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중 수소에 의한 수소의 치환 또는 <sup>13</sup>C- 또는 <sup>14</sup>C-농축 탄소에 의한 탄소의 치환을 포함하는 본 발명의 구조를 갖는 화합물이 본 설명의 범주 내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 분석 도구로서, 생물학적 검정에서의 프로브로서, 또는 본 설명에 따른 치료제로서 유용하다.

[0064] 특정한 거울상이성질체가 바람직한 경우에, 일부 실시양태에서 이는 상응하는 거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 것으로서 제공될 수도 있고, 또한 "광학적으로 풍부한" 것으로서 지칭될 수도 있다. 본원에 사용된 "광학적으로-풍부한"은, 화합물이 유의하게 보다 큰 비율의 1종의 거울상이성질체로 구성된다는 것을 의미한다. 특정 실시양태에서 화합물은 적어도 약 90 중량%의 바람직한 거울상이성질체로 구성된다. 다른 실시양태에서, 화합물은 적어도 약 95 중량%, 98 중량% 또는 99 중량%의 바람직한 거울상이성질체로 구성된다. 바람직한 거울상이성질체는 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법, 예컨대 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화에 의해 라세미 혼합물로부터 분리될 수 있거나 또는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다.

[0065] 구체적 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에서 보다 상세히 기재된다. 본 설명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌 [*Handbook of Chemistry and Physics*, 75<sup>th</sup>, Ed.] 표지 뒷면에 따라 확인되며, 구체적 관능기는 일반적으로 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리뿐만 아니라 구체적 관능성 모이어티 및 반응성은 문헌 [*Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup>, Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0066] 히드로카르빌 치환기 내 탄소 원자의 개수는 접두어 "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>"에 의해 나타낼 수 있으며, 여기서 x는 치환기 내 탄소 원자의 최소 개수이고 y는 탄소 원자의 최대 개수이다. 그러나, 접두어 "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>"가 정의에 의해 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 기 (예를 들어 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등)와 연관되는 경우에, x 및 y는 각각 탄

소뿐만 아니라 헤테로원자(들)를 포함하여, 사이클 내 원자의 최소 및 최대 개수를 정의한다.

- [0067] 접두어 "할로"는 접두어가 붙여진 치환기가 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로젠 라디칼로 치환되는 것을 나타낸다. 보다 구체적으로, 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로젠"은 플루오린 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br) 및 아이오딘 (아이오도, -I)으로부터 선택된 원자를 지칭한다. 예를 들어, "할로알킬"은 적어도 1개의 수소 라디칼이 할로젠 라디칼로 대체된 알킬 치환기를 의미한다.
- [0068] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소 중 1종 이상을 의미한다 (질소, 황, 인, 또는 규소의 임의의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 4급화된 형태 또는; 헤테로시클릭 고리의 치환가능한 질소, 예를 들어 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴에서와 같음), NH (피롤리디닐에서와 같음) 또는 NR+ (N-치환된 피롤리디닐에서와 같음) 포함).
- [0069] 본원에 사용된 "직접 결합" 또는 "공유 결합"은 단일, 이중 또는 삼중 결합을 지칭한다. 특정 실시양태에서, "직접 결합" 또는 "공유 결합"은 단일 결합을 지칭한다.
- [0070] 약어는 본 출원 전반에 걸쳐 사용될 수 있으며, 달리 나타내지 않는 한, 이러한 약어는 관련 분야에서 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 이러한 약어의 예는 Me (메틸), Et (에틸), Pr (프로필), i-Pr (이소프로필), Bu (부틸), t-Bu (tert-부틸), i-Bu (이소-부틸), s-Bu (sec-부틸), c-Bu (시클로부틸), Ph (페닐), Bn (벤질), Bz (벤조일), CBz 또는 Cbz 또는 Z (카르보벤질옥시), Boc 또는 BOC (tert-부톡시카르보닐) 및 Su 또는 Suc (숙신이미드)를 포함한다. 보다 명확히 하기 위해, 본 출원에 사용된 약어의 예는 실시예 색션의 표에 열거된다.
- [0071] 본원의 화학 구조는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 표준에 따라 그려진다. 따라서, 도시된 원자, 예컨대 탄소 원자가 충족되지 않은 원자를 갖는 것으로 나타나는 경우에, 수소 원자가 반드시 명시적으로 도시되지 않더라도, 그 원자는 수소 원자에 의해 충족된다고 가정한다. 수소 원자는 화합물의 일부인 것으로 추론되어야 한다.
- [0072] 본원에 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는 직쇄 (즉, 비분지된), 분지형 또는 시클릭 (융합된, 가교 및 스피로-융합된 폴리시클릭 포함)일 수 있고 완전 포화될 수 있거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있으나 방향족이 아닌 탄화수소 모이어티를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 기는 1-6개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1-4개의 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1-3개의 탄소 원자를 함유한다. 지방족 기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 지방족 기는 선형 또는 분지형의 알킬, 알케닐 및 알키닐 기, 및 그의 혼성체, 예컨대 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0073] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 전형적으로 1 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 포화, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, w-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, n-헥실, 헵틸, 옥틸 라디칼 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0074] 용어 "알케닐"은 1개 이상의 이중 결합 및 전형적으로 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예를 들어, "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐"은 2 내지 8개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐 기는, 예를 들어 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일, 헵테닐, 옥테닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0075] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 1개 이상의 삼중 결합 및 전형적으로 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예를 들어, "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐"은 2 내지 8개의 탄소 원자를 함유한다. 대표적인 알키닐 기는, 예를 들어 에티닐, 1-프로피닐, 1-부티닐, 헵티닐, 옥티닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0076] 용어 "시클로알킬", "지환족", "카르보시클릭" 및 등가의 표현은 3 내지 15개의 고리원을 갖는 스피로 (1개의 원자를 공유함), 융합된 (적어도 1개의 결합을 공유함) 또는 가교된 (2개 이상의 결합을 공유함) 카르보시클릭 고리계를 포함하는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리계에서 포화 또는 부분 불포화 (비-방향족) 카르보시클릭 고리를 포함하는 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 예는 비제한적으로, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜텐-1-일, 시클로펜텐-2-일, 시클로펜텐-3-일, 시클로헥실, 시클로헥센-1-일, 시클로헥센-2-일, 시클로헥센-3-일, 시클로헵틸, 비시클로[4,3,0]노나닐, 노르보르닐 등을 포함한다. 용어 "시클로알킬"은 비치환된 시

클로알킬 기 및 치환된 시클로알킬 기를 둘 다 포함한다. 용어 " $C_3-C_n$ 시클로알킬"은 고리 구조 내 3 내지 "n"으로 나타낸 탄소 원자의 개수를 갖는 시클로알킬 기를 지칭한다. 탄소의 수가 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 "저급 시클로알킬" 기는, 그의 고리 구조에서 적어도 3개 내지 8개 이하의 탄소 원자를 갖는다.

[0077] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클로알킬", "헤테로시클릴", "헤테로시클릭 라디칼" 및 "헤테로시클릭 고리"는 상호교환가능하게 사용되고, 상기 정의된 바와 같이 포화 또는 부분 불포화이며, 탄소 원자뿐만 아니라, 1개 이상의, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 화학적으로 안정한 3- 내지 7-원 모노시클릭 또는 7-10-원 비시클릭 헤테로시클릭 모이어티를 지칭한다. 헤테로사이클의 고리 원자에 대한 언급에서 사용되는 경우에, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리에서, 질소는 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴에서와 같음), NH (피롤리디닐에서와 같음) 또는 +NR (N-치환된 피롤리디닐에서와 같음)일 수 있다. 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착되어 화학적으로 안정한 구조를 유발할 수 있고, 임의의 고리 원자는 임의로 치환될 수 있다. 헤테로시클로알킬 기의 예는 1,3-디옥솔라닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 테트라히드로디티에닐, 테트라히드로티에닐, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 3-아자비시클로[3,1,0]헥사닐, 3-아자비시클로[4,1,0]헵타닐, 퀴놀리지닐, 퀴놀리디닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헤테로시클릭 기는 또한 헤테로시클릭 고리가 1개 이상의 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로지방족 고리에 융합된 기, 예컨대 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 크로메닐, 페난트리디닐, 2-아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 옥타히드로인돌릴, 또는 테트라히드로퀴놀리닐을 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점이 헤테로시클릭 고리에 있다. 헤테로시클릴 기는 모노- 또는 비시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

[0078] 본원에 사용된 용어 "부분 불포화"는 방향족이 아닌, 고리 원자 사이의 적어도 1개의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 본원에 정의된 바와 같이 용어 "부분 불포화"는 다중 부위의 불포화를 갖는 고리를 포괄하도록 의도되지만, 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다.

[0079] 단독으로 또는 보다 큰 모이어티 예컨대 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"의 일부로서의 용어 "아릴"은 총 6 내지 15개의 고리원을 갖는 모노시클릭 모이어티 또는 비시클릭 또는 트리시클릭 융합 고리계를 지칭하는데, 여기서 계 내의 적어도 1개의 고리는 방향족이고, 여기서 계 내의 각각의 고리는 3 내지 7개의 고리원을 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 본 설명의 특정 실시양태에서, "아릴"은 페닐, 비페닐, 나프틸, 아줄레닐, 안트라실 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 방향족 고리계를 지칭하며, 이것은 1개 이상의 치환기를 보유할 수 있다.

[0080] 용어 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 아릴 고리에 부착된 알킬 잔기를 지칭한다. 아르알킬의 예는 벤질, 페네틸, 1-페닐에틸 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 본원에 사용된 용어 "아릴"의 범위에는 방향족 고리가 1개 이상의 비-방향족 고리에 융합된 기, 예컨대 인다닐, 인데닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 플루오레닐, 페난트리디닐 또는 테트라히드로나프틸 등이 포함된다.

[0081] 단독으로 사용되거나 보다 큰 모이어티, 예를 들어 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시"의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 5개 내지 18개의 고리 원자, 바람직하게는 5개, 6개 또는 9개의 고리 원자를 갖고 시클릭 배열로 공유된 6개, 10개 또는 14개의  $\pi$  전자를 가지며 탄소 원자에 더하여 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소 또는 황을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 임의의 산화된 형태의 질소 또는 황, 및 임의의 4급화된 형태의 염기성 질소를 포함한다. 헤테로아릴은 단일 고리 또는 2개 이상의 융합된 고리일 수 있다. 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 티에닐, 푸라닐 (푸릴), 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 푸로피리디닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프레리디닐을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 또한 헤테로방향족 고리가 1개 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되고, 여기서 라디칼 또는 부착 지점이 헤테로방향족 고리에 존재하는 기를 포함한다. 비제한적 예는 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소

인돌릴, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴 (퀴놀리닐), 이소퀴놀릴 (이소퀴놀리닐), 퀴놀로닐, 이소퀴놀로닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페난트리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 모노- 또는 비시클릭일 수 있다. 헤테로아릴 기는 임의로 치환된 고리를 포함한다.

[0082] 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬기를 지칭하고, 여기서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다. 예는 피리디닐메틸, 피리미디닐에틸 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0083] 용어 "2가 탄화수소"는 2가 포화 또는 불포화 탄화수소 기를 지칭한다. 이러한 2가 탄화수소 기는 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기를 포함한다.

[0084] 용어 "알킬렌"은 전형적으로 1 내지 20개의 탄소 원자, 보다 전형적으로 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지형 포화 히드로카르빌 쇠에서 유도된 2가 기를 지칭한다. "알킬렌"의 예는 폴리메틸렌 기, 즉  $-(CH_2)_n-$ 을 포함하거나 (여기서 n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2 또는 2 내지 3임), 또는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ , 및  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 이다. 치환된 알킬렌 쇠는 1 개 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 대체된 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환기는 치환된 지방족 기에 대해 하기 기재되는 것을 포함한다.

[0085] 용어 "알케닐렌"은 선형 또는 분지형일 수 있고 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2가 불포화 히드로카르빌 기를 지칭한다. 알케닐렌 기는 전형적으로 2 내지 20개의 탄소 원자, 보다 전형적으로 2 내지 8개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐렌 기의 비제한적 예는  $-C(H)=C(H)-$ ,  $-C(H)=C(H)-CH_2-$ ,  $-C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-$ ,  $-C(H)=C(H)-CH(CH_3)-$ , 및  $-CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-$ 을 포함한다.

[0086] 용어 "알키닐렌"은 선형 또는 분지형일 수 있고 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 2가 불포화 탄화수소 기를 지칭한다. 알키닐렌 기의 예는 비제한적으로,  $-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ ,  $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ , 및  $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_2CH_3)-$ 을 포함한다.

[0087] 본원에 기재된 바와 같이, 본 설명의 화합물은 "임의로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"가 앞에 있든 없든, 지정된 모이어티의 1개 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체된다는 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 각각의 치환가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조 내의 1개 초과 위치가 명시된 군으로부터 선택된 1개의 초과 위치로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 설명에서 고려된 치환기의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실현가능한 화합물을 형성을 유도하는 것이다. 본원에 사용된 용어 "화학적으로 안정한"은 화합물의 생성, 검출, 및 특정 실시양태에서는 화합물의 회수, 정제가 허용되는 조건 하에서 및 본원에 개시된 목적 중 하나 이상을 위해 사용되는 조건 하에서 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0088] 용어 "임의로 치환된", "임의로 치환된 알킬", "임의로 치환된 알케닐", "임의로 치환된 알키닐", "임의로 치환된 카르보시클릭", "임의로 치환된 아릴", "임의로 치환된 헤테로아릴", "임의로 치환된 헤테로시클릭" 및 임의의 본원에 사용된 다른 임의로 치환된 기는 그의 1개, 2개 또는 3개 이상의 수소 원자를 F, Cl, Br, I, OH, CO<sub>2</sub>H, 알콕시, 옥소, 티오옥소, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, 보호된 아미노, NH알킬, NH알케닐, NH알키닐, NH시클로알킬, NH아릴, NH헤테로아릴, NH헤테로시클릭, 디알킬아미노, 디아릴아미노, 디헤테로아릴아미노, O-알킬, O-알케닐, O-알키닐, O-시클로알킬, O-아릴, O-헤테로아릴, O-할로알킬, O-헤테로시클릭, C(O)알킬, C(O)알케닐, C(O)알키닐, C(O)시클로알킬, C(O)아릴, C(O)헤테로아릴, C(O)헤테로시클로알킬, CO<sub>2</sub>알킬, CO<sub>2</sub>알케닐, CO<sub>2</sub>알키닐, CO<sub>2</sub>시클로알킬, CO<sub>2</sub>아릴, CO<sub>2</sub>헤테로아릴, CO<sub>2</sub>헤테로시클로알킬, OC(O)알킬, OC(O)알케닐, OC(O)알키닐, OC(O)시클로알킬, OC(O)아릴, OC(O)헤테로아릴, OC(O)헤테로시클로알킬, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH알킬, C(O)NH알케닐, C(O)NH알키닐, C(O)NH시클로알킬, C(O)NH아릴, C(O)NH헤테로아릴, C(O)NH헤테로시클로알킬, OCO<sub>2</sub>알킬, OCO<sub>2</sub>알케닐, OCO<sub>2</sub>알키닐, OCO<sub>2</sub>시클로알킬, OCO<sub>2</sub>아릴, OCO<sub>2</sub>헤테로아릴, OCO<sub>2</sub>헤테로시클로알킬, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NH알킬, OC(O)NH알케닐, OC(O)NH알키닐, OC(O)NH시클로알킬, OC(O)NH아릴, OC(O)NH헤테로아릴, OC(O)NH헤테로시클로알킬, NHC(O)알킬, NHC(O)알케닐, NHC(O)알키닐, NHC(O)시클로알킬, NHC(O)아릴, NHC(O)헤테로아릴, NHC(O)헤테로시클로알킬,

NHCO<sub>2</sub>알킬, NHCO<sub>2</sub>알케닐, NHCO<sub>2</sub>알키닐, NHCO<sub>2</sub>시클로알킬, NHCO<sub>2</sub>아릴, NHCO<sub>2</sub>헤테로아릴, NHCO<sub>2</sub>헤테로시클로알킬, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH알킬, NHC(O)NH알케닐, NHC(O)NH알키닐, NHC(O)NH시클로알킬, NHC(O)NH아릴, NHC(O)NH헤테로아릴, NHC(O)NH헤테로시클로알킬, NHC(S)NH<sub>2</sub>, NHC(S)NH알킬, NHC(S)NH알케닐, NHC(S)NH알키닐, NHC(S)NH시클로알킬, NHC(S)NH아릴, NHC(S)NH헤테로아릴, NHC(S)NH헤테로시클로알킬, NHC(NH)NH<sub>2</sub>, NHC(NH)NH알킬, NHC(NH)NH알케닐, NHC(NH)NH알키닐, NHC(NH)NH시클로알킬, NHC(NH)NH아릴, NHC(NH)NH헤테로아릴, NHC(NH)NH헤테로시클로알킬, NHC(NH)알킬, NHC(NH)알케닐, NHC(NH)알키닐, NHC(NH)시클로알킬, NHC(NH)아릴, NHC(NH)헤테로아릴, NHC(NH)헤테로시클로알킬, C(NH)NH알킬, C(NH)NH알케닐, C(NH)NH알키닐, C(NH)NH시클로알킬, C(NH)NH아릴, C(NH)NH헤테로아릴, C(NH)NH헤테로시클로알킬, S(O)알킬, S(O)알케닐, S(O)알키닐, S(O)시클로알킬, S(O)아릴, S(O)<sub>2</sub>알킬, S(O)<sub>2</sub>알케닐, S(O)<sub>2</sub>알키닐, S(O)<sub>2</sub>시클로알킬, S(O)<sub>2</sub>아릴, S(O)헤테로아릴, S(O)헤테로시클로알킬, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH알킬, SO<sub>2</sub>NH알케닐, SO<sub>2</sub>NH알키닐, SO<sub>2</sub>NH시클로알킬, SO<sub>2</sub>NH아릴, SO<sub>2</sub>NH헤테로아릴, SO<sub>2</sub>NH헤테로시클로알킬, NHSO<sub>2</sub>알킬, NHSO<sub>2</sub>알케닐, NHSO<sub>2</sub>알키닐, NHSO<sub>2</sub>시클로알킬, NHSO<sub>2</sub>아릴, NHSO<sub>2</sub>헤테로아릴, NHSO<sub>2</sub>헤테로시클로알킬, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 카르보시클릭, 헤테로시클릭, 폴리알콕시알킬, 폴리알콕시, 메톡시메톡시, 메톡시에톡시, SH, S-알킬, S-알케닐, S-알키닐, S-시클로알킬, S-아릴, S-헤테로아릴, S-헤테로시클로알킬 또는 메틸티오메틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는 치환기로 독립적으로 대체함으로써 치환되거나 또는 비치환된다.

[0089] 특정 실시양태에서, "임의로 치환된" 기의 치환가능한 탄소 원자 상의 적합한 1가 치환기는 독립적으로 할로젠; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OR°; O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OR°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CH(OR°)<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR°; R° 로 치환될 수 있는 (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>Ph; R° 로 치환될 수 있는 (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>Ph; R° 로 치환될 수 있는 -CH=CHPh; NO<sub>2</sub>; CN; N<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R°)<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R°)C(O)R°; N(R°)C(S)R°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R°)C(O)NR°<sub>2</sub>; N(R°)C(S)NR°<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R°)C(O)OR°; N(R°)N(R°)C(O)R°; N(R°)N(R°)C(O)NR°<sub>2</sub>; N(R°)N(R°)C(O)OR°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)R°; C(S)R°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OR°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)SR°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OSiR°<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC(O)R°; OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR-, SC(S)SR°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SC(O)R°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)NR°<sub>2</sub>; C(S)NR°<sub>2</sub>; C(S)SR°, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC(O)NR°<sub>2</sub>; C(O)N(OR°)R°; C(O)C(O)R°; C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R°; C(NOR°)R°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SSR°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)<sub>2</sub>R°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>(O)<sub>2</sub>OR°; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OS(O)<sub>2</sub>R°; S(O)<sub>2</sub>NR°<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)R°; N(R°)S(O)<sub>2</sub>NR°<sub>2</sub>; N(R°)S(O)<sub>2</sub>R°; N(OR°)R°; C(NH)NR°<sub>2</sub>; P(O)<sub>2</sub>R°; P(O)R°<sub>2</sub>; OP(O)R°<sub>2</sub>; OP(O)(OR°)<sub>2</sub>; SiR°<sub>3</sub>; (직쇄형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub>알킬렌)O-N(R°)<sub>2</sub>; 또는 (직쇄형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub>알킬렌)C(O)O-N(R°)<sub>2</sub>이며, 여기서 각각의 R° 가 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있고, 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>지방족, CH<sub>2</sub>Ph, O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 고리이거나, 또는 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적인 경우의 R° 은 그에 개재된 원자(들)와 함께 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노- 또는 비시클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0090] R° (또는 2개의 독립적인 경우의 R° 와 이들의 개재 원자에 의해 함께 형성된 고리)에 대한 1가 치환기의 예는 독립적으로 할로젠, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R\*, -(할로R\*), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR\*, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CH(OR\*)<sub>2</sub>, -O(할로R'), -CN, -N<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)R\*, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OR\*, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SR\*, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHR\*, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NR\*<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SiR\*<sub>3</sub>, -OSiR\*<sub>3</sub>, -C(O)SR\* -(C<sub>1-4</sub>직쇄형 또는 분지형 알킬렌)C(O)OR\*, 또는 -SSR\*이며, 여기서 각각의 R\*는 비치환되거나, 또는 "할로"가 앞에 있는 경우에 1개 이상의 할로젠으로만 치환되고, C<sub>1-4</sub> 지방족, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분 포화, 또는 아릴 고리로부터 독립적으로 선택된다. R° 의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환기는 =O 및 =S를 포함한다.

[0091] "임의로 치환된" 기의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환기는 하기: =O, =S, =NNR\*<sub>2</sub>, =NNHC(O)R\*, =NNHC(O)OR\*, =NNHS(O)<sub>2</sub>R\*, =NR\*, =NOR\*, -O(C(R\*<sub>2</sub>))<sub>2-3</sub>-, 또는 -S(C(R\*<sub>2</sub>))<sub>2-3</sub>S-를 포함하고, 여기서 각 독립적 경우의 R\*는 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C<sub>1-6</sub> 지방족, 또는 독립적으로 질소, 산소, 또는 황

로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "임의로 치환된" 기의 이웃자리(vicinal) 치환가능한 탄소에 결합된 적합한 2가 치환기는  $-O(CR_2)_{2-30}$ 를 포함하고, 여기서 각각의 독립적 경우의 R은 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는  $C_{1-6}$ 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0092] R\*의 지방족 기에서의 예시적인 치환기는 할로젠,  $-R^*$ ,  $-(\text{할로}R^*)$ ,  $-OH$ ,  $-OR^*$ ,  $-O(\text{할로}R')$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^*$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^*$ ,  $-NR^*_2$ , 또는  $-NO_2$ 를 포함하며, 여기서 각각의 R\*는 비치환되거나 또는 "할로"가 앞에 있는 경우에는 오직 1개 이상의 할로젠으로만 치환되고, 독립적으로  $C_{1-4}$ 지방족,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다.

[0093] 표현 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비에 부합하는, 본 설명의 방법에 의해 형성된 화합물의 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 에스. 엠 베르그(S. M. Berge) 등은 문헌 [*J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977)]에서 제약상 허용되는 염을 상세히 기재한다. 염은 본 설명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내 제조하거나, 또는 개별적으로 화합물의 유리 염기 관능을 적합한 유기 또는 무기 산 (산 부가염)과 반응시킴으로써 제조하거나, 또는 화합물의 산 관능을 적합한 유기 또는 무기 염기 (염기 부가염)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 제약상 허용되는 염의 예는, 비독성 산 부가염, 또는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산으로 형성되거나 또는 이온 교환 등의 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법을 사용함으로써 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술피이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙틴에이트, 퍼술포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 염기 부가 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 염 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은, 적절한 경우에, 반대이온 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술포네이트, 포스페이트, 니트레이트, 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0094] 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합물을 지칭한다. 이러한 물리적 회합물은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 비제한적으로, 수화물, 반수화물, 에탄올레이트, 헤미에탄올레이트, n-프로판올레이트, 이소-프로판올레이트, 1-부탄올레이트, 2-부탄올레이트, 및 다른 생리학상 허용되는 용매, 예컨대 문헌 [*International Conference on Harmonization (ICH), Guide for Industry, Q3C Impurities: Residual Solvents* (1997)]에 기재된 클래스 3 용매를 포함한다. 본원에 기재된 화합물은 또한 그의 각각의 용매화물 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0095] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 에스테르"는 생체내에서 가수분해되는 본 설명의 방법에 의해 형성된 화합물의 에스테르를 지칭하며, 이는 인간 신체에서 용이하게 분해되어 모 화합물 또는 그의 염을 이탈시키는 것들을 포함한다. 적합한 에스테르 기는, 예를 들어 제약상 허용되는 지방족 카르복실산, 특히 알칸산, 알켄산, 시클로알칸산 및 알칸디오산으로부터 유도된 것들을 포함하며, 여기서 각각의 알킬 또는 알케닐 모이어티는 유리하게는 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 특정 에스테르의 예는, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸숙시네이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0096] 본원에 사용된 표현 "제약상 허용되는 전구약물"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 갖는 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 부

합하고, 의도된 용도에 효과적인 본 설명의 방법에 의해 형성된 화합물의 전구약물을 지칭한다. 본원에 사용된 "전구약물"은 대사 수단 (예를 들어 가수분해)에 의해 생체내에서 전환가능하여 짧은 설명의 화학식에 의해 묘사되는 임의의 화합물을 제공하는 화합물을 의미한다. 전구약물의 다양한 형태는 예를 들어 문헌 [Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "*Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development*", Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975); and Bernard Testa & Joachim Mayer, "*Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology*", John Wiley and Sons, Ltd. (2002)]에 기재된 바와 같이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

[0097] 본 설명에 의해 고려되는 치환기 및 가변기의 조합은 단지 안정한 화합물의 형성을 유발하는 것들이다. 본원에 사용된 용어 "안정한"은, 제조를 허용하기에 충분한 안정성을 보유하고, 본원에 상세화된 목적 (예를 들어, 대상체에 대한 치료적 또는 예방적 투여)에 유용하도록 충분한 기간 동안 화합물의 완전성을 유지하는 화합물을 지칭한다.

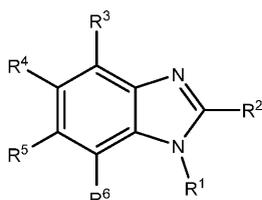
[0098] ii. 화합물

[0099] 본 출원의 화합물은 통상적인 화학적 합성, 예컨대 반응식 1 및 실시예 1 내지 60에서 예시된 합성에 의해 제조할 수 있다. 통상의 기술자가 인지할 수 있는 바와 같이, 본원의 화학식의 화합물을 합성하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 추가로, 다양한 합성 단계는 교대 순차 또는 순서로 수행되어 목적한 화합물을 제공할 수 있다. 추가로, 본원에 서술된 용매, 온도, 반응 지속시간 등은 단지 예시의 목적을 위한 것이고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 반응 조건의 변화가 본 설명의 목적 생성물을 생성할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 본원에 기재된 화합물을 합성하는 것의 합성 화학 변형 및 보호기 방법론 (보호 및 탈보호)은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 예컨대 문헌 [R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)] 및 그의 후속판에 기재된 것들을 포함한다. 합성된 화합물은 반응 혼합물로부터 분리되고, 표준 방법 예컨대 칼럼 크로마토그래피, 고압 액체 크로마토그래피, 또는 재결정과 같은 방법에 의해 추가로 정제될 수 있다.

[0100] 본 설명의 화합물은 본원에 묘사된 임의의 합성 수단을 통해 다양한 관능기를 부가함으로써 변형되어 선택적 생물학적 특성을 증진시킬 수 있다. 이러한 변형은 관련 기술분야에 있으며, 주어진 생물학적 시스템 (예를 들어, 혈액, 림프계, 중추 신경계) 내로의 생물학적 침투를 증가시키고, 경구 이용률을 증가시키고, 주사에 의한 투여를 허용하기 위해 용해도를 증가시키고, 대사를 변경하고, 배출 속도를 변경시키는 것들을 포함한다.

[0101] 본원에서 변수의 임의의 정의에서 화학 기 목록의 언급은 열거된 기의 임의의 단일 기로서 또는 그의 조합으로서 상기 변수의 정의를 포함한다. 본원에서 변수에 대한 실시양태의 언급은 임의의 단일 실시양태로서 또는 임의의 다른 실시양태 또는 그의 일부와 조합된 상기 실시양태를 포함한다. 본원에서 실시양태의 언급은 임의의 단일 실시양태로서 또는 임의의 다른 실시양태 또는 그의 일부와 조합된 상기 실시양태를 포함한다. 이와 같이, 하기 실시양태는 단독으로 또는 적용가능한 경우에 조합으로 존재한다.

[0102] 본 출원은 화학식 I의 치환된 벤즈이미다졸 화합물뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 그의 전구약물을 제공하며:

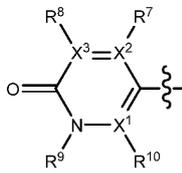


화학식 I

[0103]

[0104] 여기서,

- [0105]  $R^1$ 은
- [0106] a) 비치환된  $C_1$ - $C_6$ 알킬;
- [0107] b) 할로젠 (예컨대 플루오린), CN,  $NO_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $SO_2NHR^{11}$ , 및  $SO_2N(R^{11})_2$ 로부터 선택된 1개 이상의 기(들)로 치환된  $C_1$ - $C_6$ 알킬;
- [0108] c)  $OR^{11}$ , 할로젠화  $OC_1$ - $C_6$ 알킬, SH,  $SR^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ , 및  $N(R^{11})C(O)R^{11}$ 로부터 선택된 기로 치환된  $C_2$ - $C_6$ 알킬 기; 또는
- [0109] d)  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $SO_2R^{11}$ ,  $SO_2NHR^{11}$ , 및  $SO_2N(R^{11})_2$ 로부터 선택된 기이고;
- [0110]  $R^2$ 는 수소, 및  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_3$ - $C_{10}$ 시클로알킬,  $C_3$ - $C_{10}$ 헤테로시클로알킬,  $C(O)R^{12}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{12}$ ,  $N(R^{12})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{12}$ ,  $C(O)N(R^{12})_2$ ,  $NHC(O)R^{12}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $SO_2NHR^{12}$ ,  $SO_2N(R^{12})_2$ ,  $NHSO_2R^{12}$ ,  $N(R^{12})SO_2R^{12}$ ,  $NHSO_2NHR^{12}$ ,  $N(R^{12})SO_2NHR^{12}$ ,  $NHSO_2N(R^{12})_2$ , 및  $N(R^{12})SO_2N(R^{12})_2$ 로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기로부터 선택되고;
- [0111]  $R^3$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C(O)R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ 로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기이고;
- [0112]  $R^4$  및  $R^5$  중 하나는 H, 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C(O)R^{11}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{11}$ ,  $C(O)N(R^{11})_2$ , 및  $NHC(O)R^{11}$ 로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기이고;  $R^4$  및  $R^5$  중 다른 것은 화학식 II의 기이고:



화학식 II

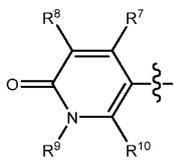
- [0113]
- [0114] 여기서,
- [0115]  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로젠 (예컨대 F, Cl), CN, 또는 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$ 알킬 또는  $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬 기,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $NHR^{11}$ ,  $N(R^{11})_2$ ,  $NHC(O)R^{11}$ , 및  $N(R^{11})C(O)R^{11}$ 이고, 단  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^{10}$  중 적어도 1개는 H 이외의 것이고;
- [0116]  $R^9$ 는 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_3$ 알킬 또는  $C_3$ - $C_5$ 시클로알킬 기이고;
- [0117]  $R^{11}$ 은 각 경우에 독립적으로, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$ 알킬 기이고;
- [0118]  $R^{12}$ 는 각 경우에 독립적으로, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_3$ - $C_{10}$ 시클로알킬, 및  $C_3$ - $C_{10}$ 헤테로시클로알킬이고;
- [0119]  $X^1$ ,  $X^2$ , 및  $X^3$ 은 각각 N 또는 C로부터 선택되고, 여기서  $X^1$ ,  $X^2$ , 또는  $X^3$ 이 N인 경우에, 그에 부착된  $R^7$ ,  $R^8$ , 또는  $R^{10}$ 은 부재하고, 단  $X^1$ ,  $X^2$ , 및  $X^3$  중 적어도 2개는 C이고;
- [0120] 여기서 상기 기 중 임의의 하나가 알킬 기를 함유하는 경우에, 상기 알킬은 선형 또는 분지형 비-시클릭 알킬

기이다.

[0121] 한 실시양태에서, R<sup>8</sup>은 할로겐 (예컨대 F, Cl), CN, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬 기, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, NHR<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>11</sup>, 또는 N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>11</sup>이다.

[0122] 한 실시양태에 따르면, R<sup>4</sup>은 화학식 II의 기일 수 있고 R<sup>5</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R<sup>5</sup>이 화학식 II의 기인 경우에, 예를 들어, R<sup>4</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이다. 한 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 수소이다.

[0123] 한 실시양태에서, 화학식 II에서, 기 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> 및 X<sup>3</sup>은 모두 탄소 원자이다. 또 다른 실시양태에서, X<sup>1</sup>은 질소 원자이고 R<sup>10</sup>은 부재하고, X<sup>2</sup> 및 X<sup>3</sup>은 탄소 원자이다. 예를 들어, 화학식 II의 기는 화학식 II(a)의 기로서 정의될 수 있으며:



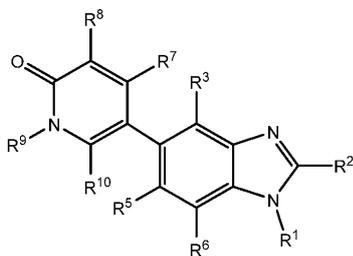
화학식 II(a)

[0124]

[0125] 여기서 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 본원에 정의된 바와 같다.

[0126] 한 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>시클로알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 또는 시클로프로필 기이고, 예를 들어 R<sup>9</sup>는 메틸 기이거나, 또는 R<sup>9</sup>는 플루오린-치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>시클로알킬 기, 예컨대 트리플루오로메틸 또는 디플루오로시클로프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>10</sup>은 각각 수소 원자이고 R<sup>8</sup>은 Cl, CN, NHR<sup>11</sup> 및 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬 기로부터 선택된다.

[0127] 또 다른 실시양태는 화학식 I(a)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물에 관한 것이며:

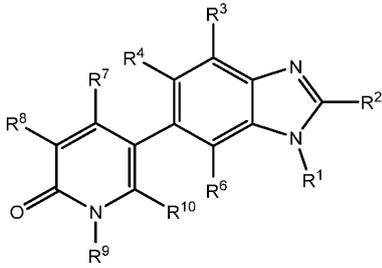


화학식 I(a)

[0128]

[0129] 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, 및 R<sup>10</sup>은 본원에 정의된 바와 같다.

[0130] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 출원은 또한 화학식 I(b)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물에 관한 것이며:



화학식 I(b)

[0131]

[0132]

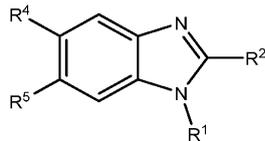
여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , 및  $R^{10}$ 은 적용가능한 실시양태 중 어느 하나에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0133]

한 실시양태에서, 본 출원은  $R^3$ 이 H 또는 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$ 알킬 기이고, 바람직하게는  $R^3$ 이 H인, 본원에 정의된 바와 같은 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 출원은  $R^6$ 이 H 또는 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$ 알킬 기이고, 바람직하게는  $R^6$ 이 H인, 본원에 정의된 바와 같은 화합물이다.

[0134]

또 다른 실시양태에서, 본 출원은 화학식 III의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물에 관한 것이며:



화학식 III

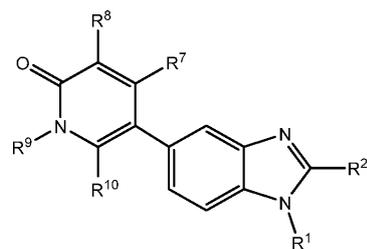
[0135]

[0136]

여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 적용가능한 실시양태 중 어느 하나에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0137]

본 출원의 또 다른 실시양태는 화학식 III(a)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물에 관한 것이며:



화학식 III(a)

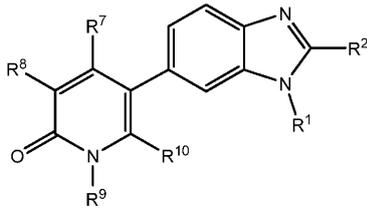
[0138]

[0139]

여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , 및  $R^{10}$ 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0140]

또 다른 실시양태에 따르면, 본 출원은 또한 화학식 III(b)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물에 관한 것이며:



화학식 III(b)

[0141]

[0142]

[0143]

[0144]

[0145]

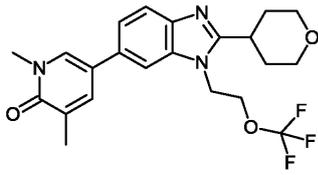
여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , 및  $R^{10}$ 은 본원에 정의된 바와 같다.

한 실시양태에 따르면, 본 출원은  $R^9$ 가 비치환된  $C_1$ - $C_3$ 알킬 또는  $C_3$ - $C_5$ 시클로알킬 기이거나,  $R^9$ 가 플루오린-치환된  $C_1$ - $C_3$ 알킬 또는  $C_3$ - $C_5$ 시클로알킬 기인, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 III(a) 또는 III(b)의 화합물에 관한 것이다. 예를 들어,  $R^9$ 는 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 시클로프로필로부터 선택되고, 예를 들어,  $R^9$ 는 메틸 기이다. 또 다른 실시양태에서, 본 출원은  $R^7$  및  $R^{10}$ 이 각각 수소 원자이고  $R^8$ 이 Cl, CN,  $NHR^{11}$  및 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$ 알킬 또는  $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬 기로부터 선택된, 화학식 III(a) 또는 III(b)의 화합물에 관한 것이다. 추가 실시양태에서,  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필 또는 디플루오로시클로프로필 기이다.

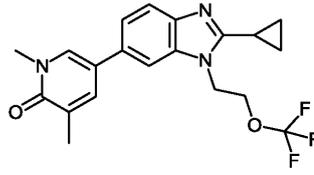
또 다른 실시양태에서, 본 출원은  $R^2$ 가 수소, 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_3$ - $C_{10}$ 시클로알킬 또는  $C_3$ - $C_{10}$ 헤테로시클로알킬 기로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기인, 적용가능한 실시양태 중 어느 하나에 대해 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I, I(a), I(b), III, III(a) 또는 III(b)의 화합물에 관한 것이다. 예를 들어,  $R^2$ 는 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬 또는  $C_3$ - $C_6$ 헤테로시클로알킬 기이거나, 또는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 디옥솔라닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐로부터 선택된 치환 또는 비치환된 기이다.

추가 실시양태에 따르면, 본 출원의 화합물은  $R^1$ 이 플루오린,  $OC_1$ - $C_6$ 알킬 및 할로겐화  $OC_1$ - $C_6$ 알킬로부터 선택된 기로 치환된 분지형 또는 선형  $C_2$ - $C_6$ 알킬인, 그의 각각의 실시양태 중 어느 하나를 포함하여 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I, I(a), I(b), III, III(a) 또는 III(b)의 화합물이다. 예를 들어,  $R^1$ 은 플루오린,  $OC_1$ - $C_6$ 알킬 및 할로겐화  $OC_1$ - $C_6$ 알킬로부터 선택된 기로 치환된 분지형 또는 선형  $C_2$ - $C_3$ 알킬이다. 대안적 실시양태에서,  $R^1$ 은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸, 2-(플루오로메톡시)에틸, 2-(디플루오로메톡시)에틸, 2-(트리플루오로메톡시)에틸, 3,3,3-트리플루오로-1-프로필, 3-메톡시-1-프로필, 3-에톡시-1-프로필, 3-(플루오로메톡시)-1-프로필, 3-(디플루오로메톡시)-1-프로필, 3-(트리플루오로메톡시)-1-프로필, 1-메톡시-2-프로필, 1-에톡시-2-프로필, 1-(플루오로메톡시)-2-프로필, 1-(디플루오로메톡시)-2-프로필, 1-(트리플루오로메톡시)-2-프로필, 2-메톡시-1-프로필, 2-에톡시-1-프로필, 2-(플루오로메톡시)-1-프로필, 2-(디플루오로메톡시)-1-프로필 또는 2-(트리플루오로메톡시)-1-프로필로부터 선택되고, 예를 들어,  $R^1$ 은 2-메톡시에틸, 2-(트리플루오로메톡시)에틸, 1-메톡시-2-프로필, 1-(트리플루오로메톡시)-2-프로필, 2-메톡시-1-프로필 또는 2-(트리플루오로메톡시)-1-프로필이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, n-프로필, 3,3,3-트리플루오로-1-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다.

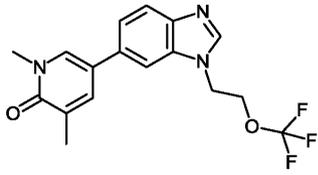
[0146] 본 출원의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물은 비제한적으로 하기를 포함한다.



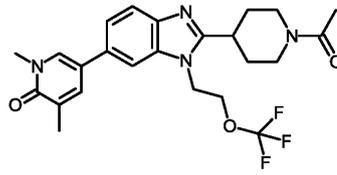
화합물 1



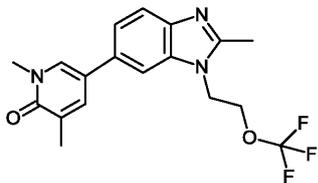
화합물 2



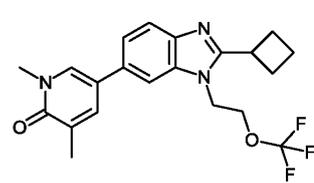
화합물 3



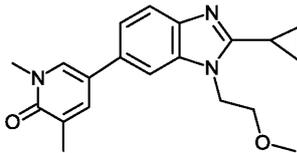
화합물 4



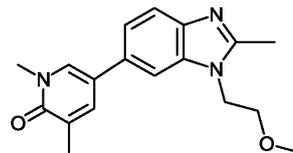
화합물 5



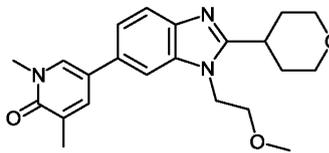
화합물 6



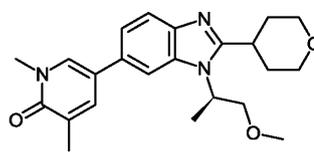
화합물 7



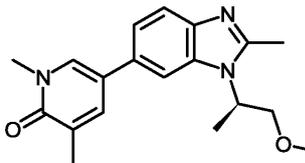
화합물 8



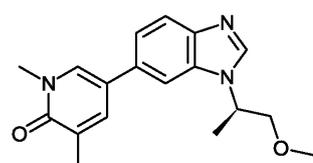
화합물 9



화합물 10

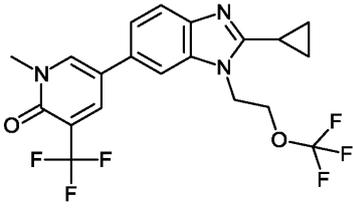


화합물 11

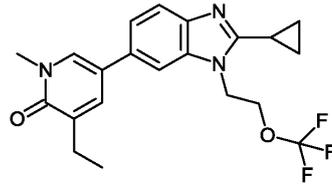


화합물 12

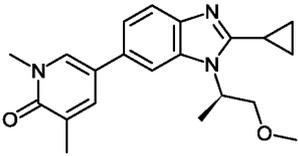
[0147]



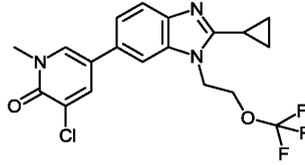
화합물 13



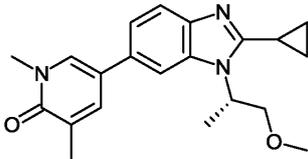
화합물 14



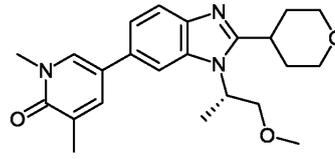
화합물 15



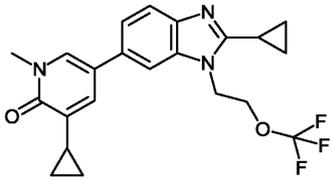
화합물 16



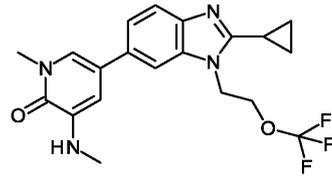
화합물 17



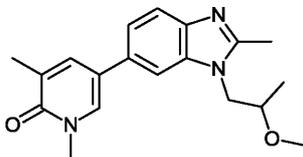
화합물 18



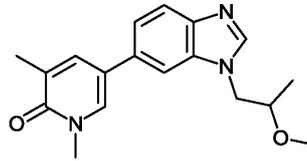
화합물 19



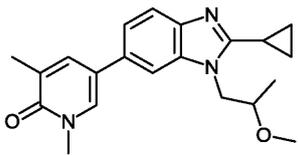
화합물 20



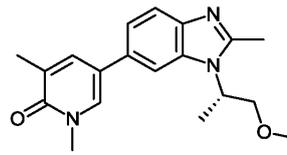
화합물 21 (및 이성질체 21a 및 21b)



화합물 22 (및 이성질체 22a 및 22b)

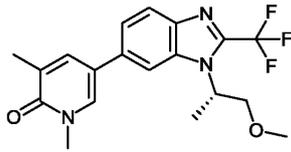


화합물 23 (및 이성질체 23a 및 23b)

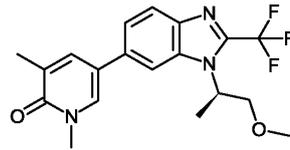


화합물 24

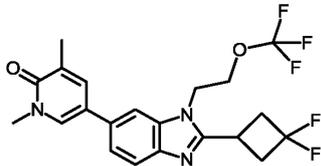
[0148]



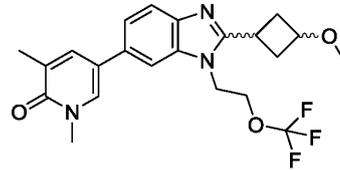
화합물 25



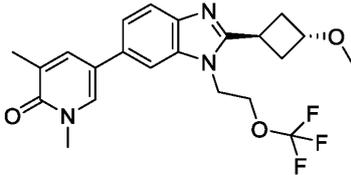
화합물 26



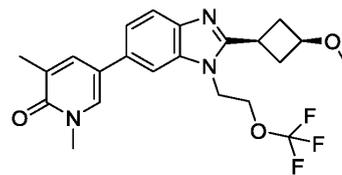
화합물 27



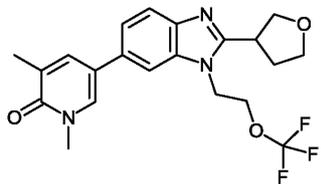
화합물 28



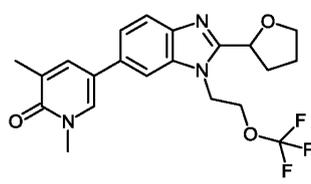
화합물 28a



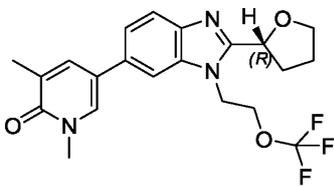
화합물 28b



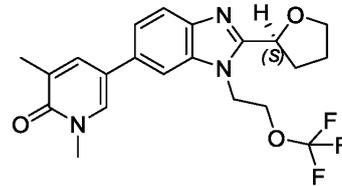
화합물 29 (및 이성질체 29a 및 29b)



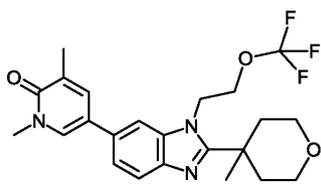
화합물 30 (R/S)



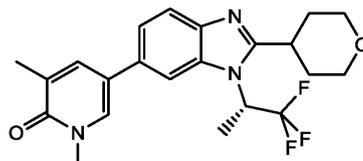
화합물 30a



화합물 30b

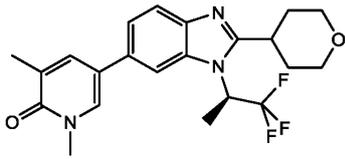


화합물 31

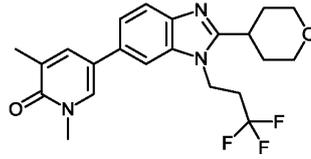


화합물 32

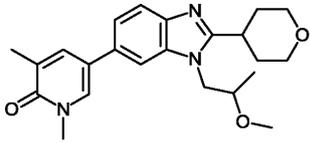
[0149]



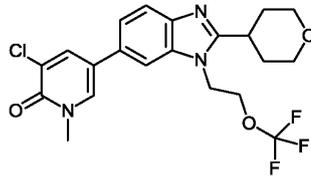
화합물 33



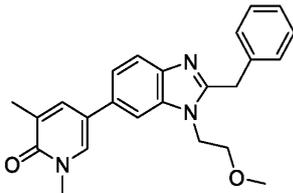
화합물 34



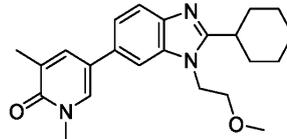
화합물 35 (및 이성질체 35a 및 35b)



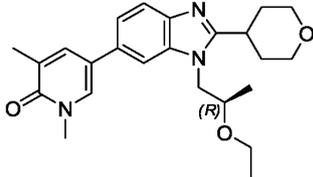
화합물 36



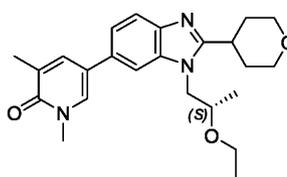
화합물 37



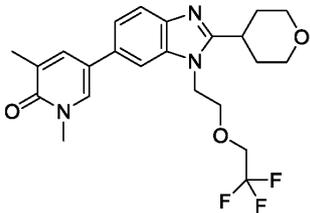
화합물 38



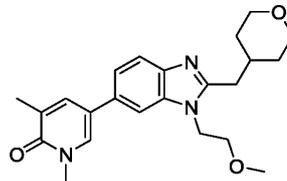
화합물 39



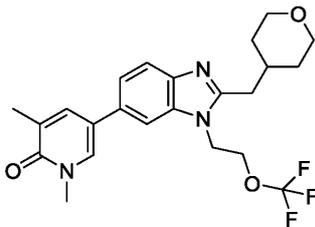
화합물 40



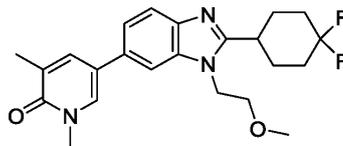
화합물 41



화합물 42

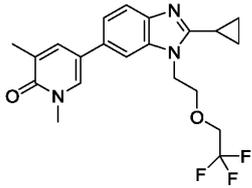


화합물 43

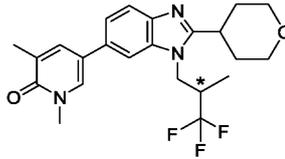


화합물 44

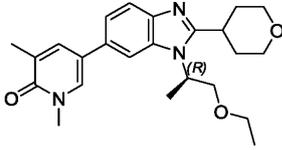
[0150]



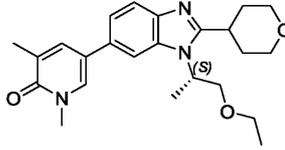
화합물 45



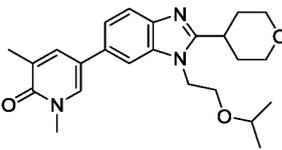
화합물 46 (및 이성질체 46a 및 46b)



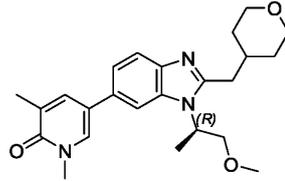
화합물 47



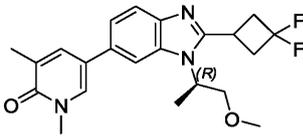
화합물 48



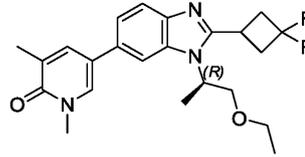
화합물 49



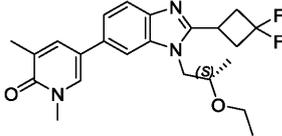
화합물 50



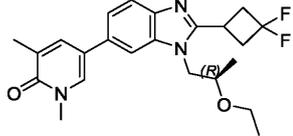
화합물 51



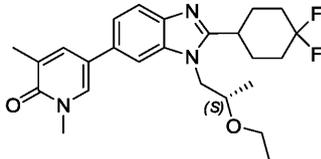
화합물 52



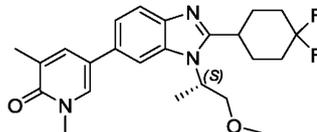
화합물 53



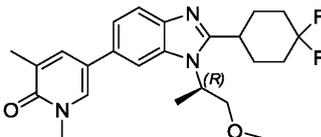
화합물 54



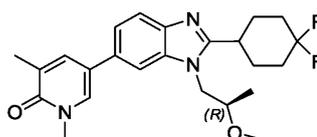
화합물 55



화합물 56

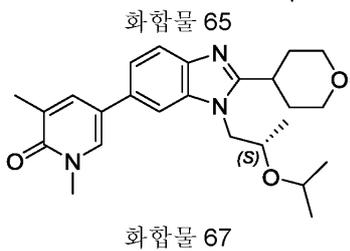
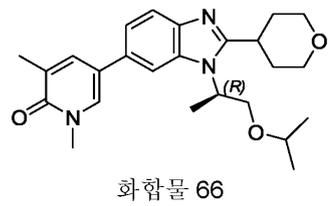
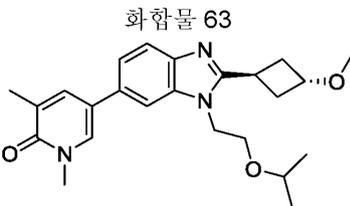
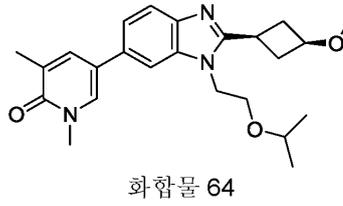
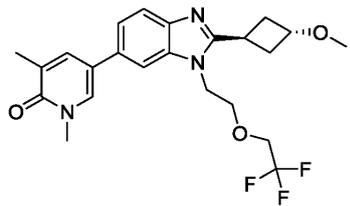
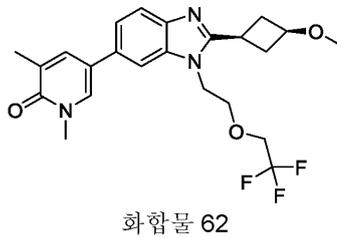
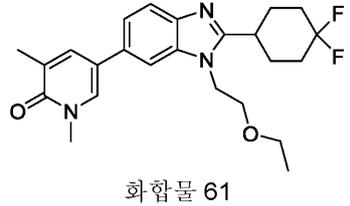
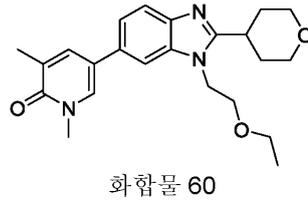
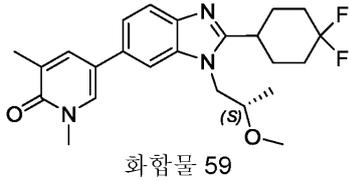


화합물 57



화합물 58

[0151]



[0152]

[0153]

추가 실시양태에서, 본 출원은 본원에 정의된 바와 같은 화합물 1 내지 67로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물에 관한 것이다.

[0154]

iii. 방법, 용도, 제제 및 투여

[0155]

본원에 사용된 용어 "유효량"은, 예를 들어 연구원 또는 임상의가 모색하는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 약물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다. 게다가, 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 제공받지 않은 상응하는 대상체에 비해, 질환, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 호전, 또는 질환 또는 장애의 진행 속도에서의 감소를 유발하는 임의의 양을 의미한다. 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 증진시키기에 유효한 양을 그의 범주 내에 포함한다.

[0156]

본원에 사용된 용어 "치료", "치료하다", 및 "치료하는"은 본원에 기재된 바와 같이, 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상을 역전하거나, 완화하거나, 개시를 지연하거나, 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 1종 이상의 증상이 발생된 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 증상의 부재하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 (예를 들어, 증상의 병력에 비추어 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 요인에 비추어) 증상의 발병 이전에 감수성 개체에게 투여될 수 있다. 치료는, 증상이 해소된 후에, 예를 들어 그의 재발을 예방 또는 지연시키기 위해 또한 계속될 수 있다.

[0157]

본원에 사용된 용어 "브로모도메인 억제제"는 브로모도메인의 그의 동족 아세틸화 단백질과의 결합을 억제하는 화합물을 나타낸다. 한 실시양태에서 브로모도메인 억제제는 아세틸화 리신 잔기에의 브로모도메인의 결합을 억제하는 화합물이다. 추가 실시양태에서 브로모도메인 억제제는 히스톤, 특히 히스톤 H3 및 H4 상의 아세틸화 리신 잔기에의 브로모도메인의 결합을 억제하는 화합물이다.

- [0158] 특정한 실시양태에서 브로모도메인 억제제는 아세틸화 리신 잔기에의 BET 패밀리 브로모도메인의 결합을 억제하는 화합물이다 (이하 "BET 패밀리 브로모도메인 억제제"로서 지칭함). 브로모도메인 함유 단백질의 BET 패밀리는 4개의 단백질 (BRD2, BRD3, BRD4 및 BRD-t)을 포함하며, 이는 아주 근접하여 2개의 아세틸화 리신 잔기에 결합할 수 있고 상호작용의 특이성을 증가시킬 수 있는 탠덤 브로모도메인을 함유한다.
- [0159] 본원에 사용된 용어 "억제제"는 측정가능한 친화성에 의해, 표적 브로모도메인-함유 단백질 (예컨대 BET 단백질, 예를 들어, BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT)에 결합하고/하거나 그를 억제하는 화합물로 정의된다.
- [0160] 본원에 사용된 용어 "측정가능한 친화성" 및 "측정가능하게 억제한다"는, 제공된 화합물 또는 그의 조성물 및 적어도 하나의 히스톤 메틸트랜스퍼라제를 포함하는 샘플과, 상기 화합물 또는 그의 조성물의 부재 하에 적어도 하나의 브로모도메인-함유 단백질을 포함하는 동등한 샘플 사이에 적어도 하나의 브로모도메인-함유 단백질의 활성에서의 측정가능한 변화를 의미한다.
- [0161] 본원에 사용된 용어 "환자 또는 대상체"는 포유동물을 지칭한다. 따라서 대상체는 예를 들어 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 기니 피그 등을 지칭한다. 바람직하게는 대상체는 인간이다. 대상체가 인간인 경우에, 대상체는 환자 또는 건강한 인간일 수 있다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 자가면역 장애, 염증성 장애, 피부 장애 또는 암일 수 있다. 일부 임의의 실시양태에서, 질환 또는 상태는 자가면역 장애일 수 있다. 일부 다른 임의의 실시양태에서, 질환 또는 상태는 염증성 장애일 수 있다. 추가의 임의의 실시양태에서, 염증성 장애는 류마티스 관절염, 과민성 장 증후군 또는 건선일 수 있다.
- [0163] 일부 다른 임의의 실시양태에서, 질환 또는 상태는 암일 수 있다. 추가의 임의의 실시양태에서, 암은 뇌암, 췌장암, 유방암, 폐암 또는 전립선암일 수 있다. 추가의 임의의 실시양태에서, 암은 뇌암일 수 있다. 추가의 임의의 실시양태에서, 뇌암은 다형성 교모세포종이다.
- [0164] 일부 실시양태에서, 암은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 뇌암 (신경교종), 교모세포종, 백혈병, 림프종, 바나안-조나나 증후군, 코우덴병, 레르미트-두크로스병, 유방암, 염증성 유방암, 윌름스 종양, 유잉 육종, 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 결장암, 위암, 방광암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 신암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 골육종, 골의 거대 세포 종양 및 갑상선.
- [0165] 일부 실시양태에서, 장애는 증식성 장애, 염증성 질환, 패혈증, 자가면역 질환 또는 바이러스 감염일 수 있다. 일부 임의의 실시양태에서, 증식성 장애는 암일 수 있다.
- [0166] 용어 "증식성 장애"는 자율 성장 능력을 갖는 세포, 즉 구조적 편성 및 정상 조직과의 기능적 조정의 부분적 또는 전체적 결여를 나타내는 독특한 물질을 일반적으로 형성하는 급속 세포 성장을 특징으로 하는 상태의 이상 상태를 지칭한다.
- [0167] 용어 "신생물", "신생물성 장애", "신생물", "암" 및 "종양"은 조직병리학적 유형 또는 침습 병기에 상관없이, 모든 유형의 전암성 및 암성 성장, 또는 종양원성 과정, 전이성 조직 또는 악성으로 형질전환된 세포, 조직 또는 기관을 포함하는 조혈 신생물 (예를 들어, 림프종 또는 백혈병)뿐만 아니라 고형 신생물 (예를 들어, 육종 또는 암종)을 포괄하는 것으로 의도된다. 조혈 신생물은 골수성, 림프성 또는 적혈구 계통으로부터 유발되는 백혈병 (혈액 및 골수 내 백혈구 (백색 혈구) 및 그의 전구체에 관한 것임), 및 림프종 (림프구에 관한 것임)을 포함하는, 조혈 구조 (적혈구의 형성에 관한 구조) 및 면역계의 성분에 영향을 미치는 악성 종양이다. 고형 신생물은 결합 조직 예컨대 근육, 연골, 혈관, 섬유성 조직, 지방 또는 골에서 유래된 악성 신생물인 육종을 포함한다. 고형 신생물은 또한 외부 상피 (예를 들어, 위장관, 폐 및 자궁경부의 피부 및 내층), 및 다양한 샘 (예를 들어, 유방, 췌장, 갑상선)을 싸고 있는 내부 상피를 포함하여, 상피 구조로부터 유발되는 악성 신생물인 암종을 포함한다. 신생물의 예는 백혈병 및 간세포성암, 육종, 혈관 내피암, 유방암, 중추 신경계 암 (예를 들어 성상세포종, 신경교육종, 신경모세포종, 핍지교종 및 교모세포종), 전립선암, 폐암 및 기관지 암, 후두 암, 식도암, 결장암, 결장직장암, 위장암, 흑색종, 난소암 및 자궁내막암, 신장암 및 방광암, 간암, 내분비 암 (예를 들어 갑상선), 및 췌장암을 포함한다.
- [0168] 일부 측면에서, 본원에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 치료되는 암의 예는, 선방 세포 암종, 청신경종, 말단 흑자 흑색종, 선단한선종, 급성 호산구성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 부신암, 선암종, 선양 양성 암종, 선종, 선종양 치원성 종양, 선편평상피 암종, 지방 조직

신생물, 부신암, 부신피질 암종, 성인 T 세포 백혈병/림프종, 공격성 NK-세포 백혈병, AIDS-연관 림프종, 폐포 횡문근육종, 폐포 연부 육종, 사기질모세포섬유종, 역형성 대세포 림프종, 역형성 갑상선암, 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 혈관근지방종, 혈관육종, 정상세포종, 비정형 기형 횡문근양 종양, 바나안-조나나 증후군, 기저 세포 암종, B-세포 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종, B-세포 전림프구성 백혈병, 담도암, 방광, 방광암, 모세포종, 골암, 뇌 (신경교종), 뇌암, 유방, 유방암, 브레너 종양, 갈색 종양, 버킷 림프종, 암종, 상피내 암 종, 암육종, 연골 종양, 시멘트종, 자궁경부암, 연골종, 척삭종, 용모막암종, 맥락종 유두종, 만성 림프구성 백혈병, 신장의 투명-세포 육종, 결장, 결장직장암, 코우덴병, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 데고스병, 결합 조직형성 소형 원형 세포 종양, 미만성 대 B-세포 림프종, 배아형성 신경상피종양, 미분화배세포종, 배아성 암종, 내분비선 신생물, 내배엽종 종양, 장병증-연관 T-세포 림프종, 상의세포종, 식도암, 유잉 육종, 태아 내 태아, 섬유종, 섬유육종, 여포성 림프종, 여포성 갑상선암, 담낭암, 신경절신경종, 위, 위암, 위장암, 생식세포 종, 임신성 용모막암종, 거대 세포 섬유모세포종, 골의 거대 세포 종양 및 갑상선, 골의 거대 세포 종양, 신경 교 종양, 다형성 교모세포종, 교모세포종, 신경교종, 대뇌 신경교종증, 글루카곤종, 생식선모세포종, 과립막 세포 종양, 음양모세포종, 털세포백혈병, 머리 및 목암, 머리 및 경부암, 혈관모세포종, 혈관주위세포종, 혈액 악성종양, 간모세포종, 간비장 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 염증성 유방암, 장암, 침습성 소엽성 암종, 신장, 신장암, 후두암, 악성 흑색점, 치사 정중선 암종, 백혈병, 백혈병, 라이디히 세포 종양, 레르미트-두크로스병, 지방육종, 간, 간암, 폐, 폐암, 림프관 육종, 림프관종, 림프상피종, 림프종, 림프종, 악성 섬유 조직구종, 악성 말초 신경초 종양, 악성 트리톤 종양, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 비만 세포 백혈병, 종격 생식세포종, 수질성 유방의 암종, 수질성 갑상선암, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 메르켈 세포암, 중피종, 전이성 요로상피 암종, 혼합 밀러 종양, 점액성 종양, 다발성 골수종, 근육 조직 신생물, 균상 식육종, 골수성 육종, 점액양 지방육종, 점액종, 점액육종, 비인두 암종, 신경초종, 신경모세포종, 신경섬유종, 신경종, 결절성 흑색종, 비-호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 안구암, 뱀지교성상세포종, 뱀지교종, 종양세포종, 시신경초 수막종, 시신경 종양, 구강암, 골육종, 난소, 난소암, 켈코스트 종양, 췌장, 췌장암, 유두상 갑상선암, 부신경 절종, 인두암, 송과체모세포종, 송과체종, 뇌하수체세포종, 뇌하수체 선종, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 다배아 종, 전구체 T-림프모구성 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 삼출 림프종, 원발성 복막암, 전립선, 전립선암, 복막 가성점액종, 직장암, 신장, 신세포 암종, 신장 수질성 암종, 망막모세포종, 횡문근종, 횡문근육종, 리히터 형질전환, 육종, 슈반세포종증, 정상피종, 세르톨리 세포 종양, 성삭-생식선 기질 종양, 세 자리병, 인환 세포 암종, 피부암, 소형 청색 원형 세포 종양, 소세포 암종, 소세포 폐암, 소장암, 연부 조직 육종, 소마토스타틴종, 검댕이 사마귀, 척수 종양, 비장 변연부 림프종, 편평세포 암종, 편평 세포 암종, 위암, 활막 육종, T-세포 림프종, 고환암, 난포막종, 인후암, 갑상선암, 이행 세포 암종, 요막관암, 비뇨생식기암, 요로상피 암종, 자궁암, 포도막 흑색종, 질암, 사마귀양 암종, 시각 경로 신경교종, 외음부암, 발덴스트롬 마크로 글로블린혈증, 와르턴 종양, 및 윌름스 종양을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0169] 일부 실시양태에서, 암은 선암종, 성인 T-세포 백혈병/림프종, 방광암, 모세포종, 골암, 유방암, 뇌암, 암종, 골수성 육종, 자궁경부암, 결장직장암, 식도암, 위장암, 다형성 교모세포종, 신경교종, 담낭암, 위암, 두경부암, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 장암, 신장암, 후두암, 백혈병, 폐암, 림프종, 간암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 중피종, 다발성 골수종, 안구암, 시신경 종양, 구강암, 난소암, 뇌하수체 종양, 원발성 중추 신경계 림프종, 전립선암, 췌장암, 인두암, 신세포 암종, 직장암, 육종, 피부암, 척수 종양, 소장암, 위암, T-세포 림프종, 고환암, 갑상선암, 인후암, 비뇨생식기암, 요로상피 암종, 자궁암, 질암 또는 윌름스 종양일 수 있다. 일부 다른 실시양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병 또는 버킷 림프종일 수 있다.

[0170] 일부 실시양태에서, 자가면역 및 염증성 질환 또는 상태는 감염에 대한 염증 반응을 박테리아, 바이러스, 진균, 기생충 또는 그의 독소뿐만 아니라 바이러스와 연관시킬 수 있다. 일부 다른 실시양태에서, 자가면역 및 염증성 질환 또는 상태는 급성 폐 손상, 급성 췌장염, 급성 신부전, ARDS (성인 호흡 곤란 증후군), 화상, 코로나바이러스, 뇌염, 내독소혈증, 전격성 간염, 단순 포진, 대상 포진, 헤르페스바이러스 반응, 말라리아 및 바이러스 감염과 연관된 SIRS, 예컨대 인플루엔자, 수막염, 다기관 기능장애 증후군, 척수염, 수술후 증후군, 사르코이드증, 패혈증, 패혈증 증후군, 패혈성 쇼크, 전신 염증 반응 증후군 (SIRS), 독성 쇼크 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0171] 일부 실시양태에서, 본 설명은 다른 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 다른 상태는 여드름, 급성 염증 반응 (예컨대 급성 호흡 곤란 증후군 및 허혈/재관류 손상, 교모세포종, 그레이브스병, HIV, HPV, 염증성 질환, 켈로이드 및 관련된 반흔형성, 폐암, 수막염 (박테리아 및 바이러스), 다발성 경화증, 신생물, 신경모세포종, 췌장암, 경피증, 피부암, 독성 쇼크, 바이러스 감염, 바이러스 감염 및 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

다.

- [0172] 일부 실시양태에서, 본 설명은 양성 증식성 장애의 치료 방법을 제공한다. 이러한 양성 증식성 장애는 양성 연부 조직 종양, 골 종양, 뇌 및 척수 종양, 안검 및 안와 종양, 육아종, 지방종, 수막종, 다발성 내분비 신생물, 비강 폴립, 뇌하수체 종양, 프로락틴선종, 가성 뇌종양, 지루성 각화증, 위 폴립, 갑상선 결절, 췌장의 낭성 신생물, 혈관종, 성대 결절, 폴립 및 낭, 케슬만병, 만성 모소 질환, 피부섬유종, 모낭, 프로락틴선종, 가성 뇌종양, 화농성 육아종, 및 소아 폴립증 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0173] 본 설명은 추가로 유효량의 제공된 화합물을 감염성 및 비감염성 염증성 사건 및 자가면역 및 다른 염증성 질환의 치료가 필요한 포유 동물, 특히 인간에게 투여함으로써 감염성 및 비감염성 염증성 사건 및 자가면역 및 다른 염증성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 치료되는 자가면역 및 염증성 질환, 장애, 및 증후군의 예는 염증성 골반 질환, 요도염, 피부 일광화상, 부비동염, 폐장염, 뇌염, 수막염, 심근염, 신염, 골수염, 근염, 간염, 위염, 장염, 피부염, 치은염, 충수염, 췌장염, 담낭염, 무감마글로불린혈증, 건선, 알레르기, 크론병, 과민성 장 증후군, 케양성 결장염, 쇼그렌병, 조직 이식편 거부, 이식된 기관의 초급성 거부, 천식, 알레르기성 비염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 자가면역 다선성 질환 (또한 자가면역 다선성 증후군으로도 공지됨), 자가면역 탈모증, 악성 빈혈, 사구체신염, 피부근염, 다발성 경화증, 경피증, 혈관염, 자가면역 용혈성 및 혈소판감소성 상태, 궤양성 증후군, 아테롬성동맥경화증, 에이즈, 파킨슨병, 알츠하이머병, 제I형 당뇨병, 패혈성 쇼크, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 소아 관절염, 골관절염, 만성 특발성 혈소판감소성 자반증, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 아토피성 피부염, 퇴행성 관절 질환, 백반증, 자가면역 뇌하수체저하증, 길랑-바레 증후군, 베체트병, 경피증, 균상 식육종, 급성 염증 반응 (예컨대 급성 호흡 곤란 증후군 및 허혈/재관류 손상), 및 그 레이브스병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 감염성 및 비감염성 염증성 사건, 자가면역 및 다른 염증성 질환의 예는, 에이즈, 무감마글로불린혈증, 알레르기성 비염, 알레르기, 알츠하이머병, 충수염, 천식, 아테롬성동맥경화증, 아토피성 피부염, 자가면역 탈모증, 자가면역 용혈성 및 혈소판감소성 상태, 자가면역 뇌하수체저하증, 자가면역 다선성 질환 (또한 자가면역 다선성 증후군으로도 공지됨), 베체트병, 담낭염, 만성 특발성 혈소판감소성 자반증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 크론병, 퇴행성 관절 질환, 피부염, 피부근염, 뇌염, 장염, 위염, 치은염, 사구체신염, 궤양성 증후군, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 간염, 이식된 기관의 초급성 거부, 염증성 골반 질환, 과민성 장 증후군, 소아 관절염, 수막염, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 균상 식육종, 심근염, 근염, 신염, 골관절염, 골수염, 췌장염, 파킨슨병, 악성 빈혈, 폐장염, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 경피증, 경피증, 패혈성 쇼크, 부비동염, 쇼그렌병, 피부 일광화상, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 조직 이식편 거부, 제I형 당뇨병, 케양성 결장염, 요도염, 혈관염, 백반증, 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 본 설명은 유효량의 제공된 화합물을 전신 염증 반응 증후군 예컨대 LPS 유도 내독소성 쇼크 및/또는 박테리아-유도된 패혈증의 치료가 필요한 포유 동물, 특히 인간에게 투여함으로써 전신 염증 반응 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0175] 본 설명은 추가로 유효량의 제공된 화합물을 바이러스 감염 및 질환의 치료가 필요한 포유 동물, 특히 인간에게 투여함으로써 바이러스 감염 및 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 치료되는 바이러스 감염 및 질환의 예는 인간 유두종바이러스, 헤르페스바이러스, 엡스타인-바르 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, B형 간염 바이러스 및 C형 간염 바이러스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 에피솜-기반 DNA 바이러스를 포함한다.
- [0176] 본 설명은 추가로 상기 언급된 상태, 질병, 장애 또는 질환 중 하나를 앓는 대상체, 예컨대 인간을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 브로모도메인을 억제함으로써, 및 일반적으로 유전자 발현을 조정하여 다양한 세포 효과 (특히 유전자 발현의 유도 또는 억제, 세포 증식 정지, 세포 분화 유도 및/또는 아포토시스 유도)를 유도함으로써 기능하는 치료 유효량의 1종 이상의 제공된 화합물을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0177] 본 설명은 상기 언급된 질환에 대한 요법을 필요로 하는 대상체에게 약리학적으로 활성이고 치료 유효량의 1종 이상의 제공된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 언급된 질환, 특히 암, 염증성 질환 및/또는 바이러스성 질환에서의 생체내 단백질 메틸화, 유전자 발현, 세포 증식, 세포 분화 및/또는 아포토시스를 조정하는 치료 방법을 추가로 제공한다.
- [0178] 본 설명은 세포를 제공된 화합물과 접촉시킴으로써 내인성 또는 이종 프로모터 활성을 조절하는 방법을 추가로

제공한다.

- [0179] 특정 실시양태에서, 본 설명은 장애 (본원에 기재된 바와 같음)의 치료를 필요로 하는 것으로 확인된 대상체에 게 본 설명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 상기 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본원에 기재된 장애의 치료를 필요로 하는 환자의 확인은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 및 지식 내에서 용이하다. 상기 장애가 발병할 위험에 처해 있으며 대상 방법에 의해 치료될 수 있는 환자를 확인하기 위한 특정 방법, 예컨대 가족력 및 대상 환자에서 그 질환 상태 발병과 연관된 위험 인자의 존재 여부는 의학 분야에서 이해되고 있다. 관련 기술분야의 통상의 임상의는 이러한 후보 환자를, 예를 들어, 임상 시험, 신체 검사 및 병력/가족력의 사용에 의해 용이하게 확인할 수 있다.
- [0180] 대상체에서 치료의 효능을 평가하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법 (예를 들어, 세포 증식성 장애가 암인 경우에 종양 크기를 결정하거나 종양 마커를 스크리닝하는 것)에 의해 치료 전의 장애 정도를 결정한다. 다음, 대상체에 치료 유효량의 본 설명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 화합물의 투여 후 적절한 시간 주기 (예를 들어, 1일, 1주, 2주, 1개월, 6개월) 후에, 장애 정도는 다시 결정된다. 장애 정도 또는 침습성의 조정 (예를 들어, 감소)은 치료 효능을 나타낸다. 장애 정도 또는 침습성은 치료 전체에 걸쳐 주기적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 장애 정도 또는 침습성은 수시간, 수일 또는 수주마다 조사되어 치료의 추가적 치료 효능을 평가할 수 있다. 장애 정도 또는 침습성 감소는 치료가 효과적이라는 것을 나타낸다. 기재된 방법은 본 설명의 화합물로의 치료가 이룰 수 있는 환자를 스크리닝하거나 선택하는데 사용될 수 있다.
- [0181] 한 측면에 따르면, 화합물이 브로모도메인의 그의 동족 아세틸화 단백질과의 결합을 억제할지를 결정하는 단계 를 포함하는, 자가 면역 및 염증성 질환 또는 상태의 치료에서의 화합물의 용도를 확인하는 방법을 제공한다.
- [0182] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 조성물을 사용하여 브로모도메인-함유 단백질 (예컨대 BET 단백질, 예를 들어, BRD2, BRD3, BRD4, 및/또는 BRDT)을 억제하는 방법을 제공한다. 제공된 조성물 중 본 설명의 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 1종 이상의 브로모도메인-함유 단백질 (예컨대 BET 단백질, 예를 들어, BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT) 또는 그의 돌연변이체를 측정가능하게 억제하는데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 제공된 조성물 중 본 설명의 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 1종 이상의 브로모도메인-함유 단백질 (예컨대 BET 단백질, 예를 들어, BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT) 또는 그의 돌연변이체를 측정가능하게 억제하는데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 제공된 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자 에게 투여하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 제공된 조성물은 대상체에게 경구 투여를 위해 제제화된다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 본원에 정의된 화합물은 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클과 혼합되어 환자에게 투여될 수 있다.
- [0184] 표현 "제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비히클" 및 등가의 표현은 제제화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 아주반트, 또는 비히클을 지칭한다. 본 개시내용의 조성물에서 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이온아트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0185] "제약상 허용되는 유도체"는 수용자에게 투여 시, 본 설명의 화합물 또는 그의 억제 활성 대사물 또는 잔류물을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 설명의 화합물의 임의의 비독성 염, 에스테르, 에스테르의 염, 전구약물, 전구약물의 염 또는 다른 유도체를 의미한다.
- [0186] 본원에 사용된 용어 "그의 억제 활성 대사물 또는 잔류물"은 그의 대사물 또는 잔류물이 또한 1종 이상의 브로모도메인-함유 단백질(들) (예컨대 BET 단백질, 예를 들어, BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT) 또는 그의 돌연변이체의 억제제임을 의미한다.
- [0187] 본원에 기재된 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로 또는 이식된 저장기를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 다른 투여 방식

은 또한 피내 또는 경피 투여를 포함한다.

- [0188] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 활성 화합물뿐만 아니라, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에 통상적으로 사용된 불활성 희석제 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로프루피릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 또한 아주반트 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 피프제를 포함할 수 있다.
- [0189] 주사가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 관련 기술분야에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액과 같이 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 특히, 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 지방산 예컨대 올레산은 주사제의 제조에 사용된다.
- [0190] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-잔류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해되거나 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.
- [0191] 제공된 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 둔화시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 화합물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지고, 또한, 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사가능한 데포 형태는 생분해성 중합체 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비, 및 사용된 특정한 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출의 속도가 제어될 수 있다.
- [0192] 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 주사가능한 데포 제제는 또한 화합물을 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀전 중에 포획함으로써 제조된다.
- [0193] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 본 설명의 화합물을 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이며, 이는 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이고, 따라서 직장 또는 질강 내에서 용용되어 활성 화합물을 방출한다.
- [0194] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논 (PVP), 수크로스 및 아카시아, c) 함습제 예컨대 글리세롤, d) 봉해제 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정한 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0195] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셀 예컨대 장용 코팅 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅에 의해 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고, 또한 장관의 특정 부분에서, 임의로, 지연된 방식으로 오직 활성 성분(들)만을 방출하거나 또는 이를 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당뿐

만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다.

- [0196] 제공된 화합물은 상기 언급된 바와 같은 1종 이상의 부형제로 마이크로-캡슐화된 형태로 또한 있을 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셀 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅에 의해 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 활성 화합물은 불활성 희석제 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분 중 적어도 하나와 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 통상의 실시에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어, 정제화 윤활제 및 다른 정제화 보조제 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 또한 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충제를 또한 포함할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고, 또한 장관의 특정 부분에서, 임의로, 지연된 방식으로 오직 활성 성분(들)만을 방출하거나 또는 이를 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0197] 본 설명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태에는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체, 및 요구될 수 있는 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제, 점이제 및 점안제는 또한 본 설명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 추가적으로, 본 발명은, 신체로의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 부가된 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질 중에 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제가 또한 사용되어 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시킬 수 있다. 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0198] 본원에 제공된 제약상 허용되는 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여 염수 중 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0199] 본원에 제공된 제약상 허용되는 조성물은 경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 제약상 허용되는 조성물은 음식물 없이 투여된다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 제약상 허용되는 조성물은 음식물과 함께 투여된다.
- [0200] 단일 투여 형태로 조성물을 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 제공된 화합물의 양은 치료될 환자 및 특정한 투여 방식에 따라 다양할 것이다. 제공된 조성물은 이들 조성물을 투여받는 환자에게 억제제 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 투여량이 투여될 수 있도록 제제화되어야 한다.
- [0201] 임의의 특정한 환자에 대한 구체적 투여량 및 치료 요법은 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합물, 치료 의사의 판단, 및 치료되는 특정한 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것으로 또한 이해되어야 한다. 조성물 중 제공된 화합물의 양은 조성물 중 특정한 화합물에 따라 또한 달라질 것이다.
- [0202] 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 본원에 고려된 장애 또는 질환의 중증도를 치료하거나 완화시키는데 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 요구되는 정확한 양은 대상체의 중, 연령 및 전반적 상태, 감염의 중증도, 특정한 작용제, 그의 투여 방식 등에 따라 대상체에 따라 달라질 것이다. 제공된 화합물은 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 단위 투여 형태로 제제화된다. 본원에 사용된 표현 "단위 투여 형태"는 치료될 환자에게 적절한 작용제의 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 그러나, 본 개시내용의 화합물 및 조성물의 총 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정한 환자 또는 유기체에 대한 구체적 유효 용량 수준은 치료될 장애 및 장애의 중증도; 이용된 구체적 화합물의 활성; 이용된 구체적 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로 및 이용된 구체적 화합물의 배출 속도; 치료 지속기간; 이용된 구체적 화합물과 조합되어 또는 동시에 사용되는 약물, 및 의학 기술분야에 널리 공지되어 있는 유사 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0203] 본 개시내용의 제약상 허용되는 조성물은, 치료될 감염의 중증도에 따라, 경구로, 직장으로, 비경구로, 수조내로, 질내로, 복강내로, 국소로 (분말, 연고, 또는 점적제에 의해서와 같이), 협측으로, 경구 또는 비강 스프레이 등으로서, 인간 및 다른 동물에게 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 목적하는 치료 효과를 얻기 위해, 하루에 1일 1회 이상, 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25

mg/kg 대상체 체중의 투여량 수준으로 경구로 또는 비경구로 투여될 수 있다.

- [0204] 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 일반적으로 후성적 조절에 수반되는 하나 이상의 단백질의 활성의 억제에 유용하다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 설명은 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 후성적 조절에 수반되는 하나 이상의 단백질, 예컨대 브로모도메인으로도 공지된 아세틸-리신 인지 모티프를 함유하는 단백질 (예를 들어, BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT)을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0205] 본원에 기재된 화합물 및 조성물에 의해 억제되고, 본원에 기재된 방법에 대해 유용한 단백질의 예는, 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT 또는 이소형 또는 그의 돌연변이체를 포함한다.
- [0206] 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT 또는 이소형 또는 그의 돌연변이체의 억제제로서 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 활성은 시험관내, 생체내, 또는 세포주에서 검정할 수 있다. 시험관내 검정은 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT 또는 그의 돌연변이체의 억제를 결정하는 검정을 포함한다. 대안적으로, 억제제 결합은, 제공된 화합물이 표지되거나 또는 비표지된 공지된 리간드에 결합된 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4, 및/또는 BRDT와 함께 인큐베이션되는 경쟁 실험을 실행함으로써 결정될 수 있다. 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4, 및/또는 BRDT 또는 그의 돌연변이체의 억제제로서의 제공된 화합물을 검정하기 위한 상세한 조건.
- [0207] 본 설명은 하기를 포함하는, MYC-의존성 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다: 치료를 필요로 하는 대상체를 확인하는 단계; 대상체에 BET 억제제를 투여하는 단계; MYC mRNA 발현, MYC 단백질 발현 및 종양 덩이 중 적어도 하나를 결정하는 단계, 및 여기서 투여 후에 MYC mRNA 발현, MYC 단백질 발현 및 종양 덩이 중 적어도 하나에서의 감소가 있으며, 그로 인해 질환을 치료하는 단계.
- [0208] 한 실시양태에서, 확인 단계는 대상체가 MYC 전위, MYC의 유전적 재배열, MYC 증폭, MYC 과다 발현 중 적어도 하나 및 세포 및/또는 종양 성장을 용이하게 하는 적어도 하나의 세포 기능을 갖는지, 및 MYC mRNA 또는 단백질 발현의 감소 시 변경되는지를 결정하는 것을 포함한다.
- [0209] 본 설명은 또한 하기를 포함하는, MYC-의존성 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다: MYC mRNA 발현, MYC 단백질 발현 및 종양 덩이 중 적어도 하나를 결정하는 단계; 대상체에 BET 억제제를 투여하는 단계; 및 BET 억제제의 투여 전후에 대상체에서 MYC mRNA 발현, MYC 단백질 발현 및 종양 덩이 중 적어도 하나를 비교하는 단계.
- [0210] 본 설명은 또한 하기를 포함하는, MYC-의존성 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다: MYC mRNA 발현, MYC 단백질 발현 및 종양 덩이 중 적어도 하나를 감소시킬 수 있는 것이라고 확인된 BET 억제제를 대상체에게 투여하는 단계; 및 MYC mRNA 발현, MYC 단백질 발현 및 종양 덩이 중 적어도 하나를 결정하는 단계; 여기서 투여 후에, MYC mRNA 발현, MYC 단백질 발현 및 종양 덩이 중 적어도 하나의 감소가 있으며, 그로 인해 질환을 치료하는 단계.
- [0211] 본 설명은 또한 하기를 포함하는, 질환을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다: MYC mRNA 발현, MYC 단백질 발현 및 종양 덩이 중 적어도 하나를 감소시킬 수 있는 것이라고 확인된 BET 억제제를 투여하는 단계, 여기서 투여 후에, MYC mRNA 발현, MYC 단백질 발현 및 종양 덩이 중 적어도 하나의 감소가 있으며, 그로 인해 질환을 치료하는 단계.
- [0212] 아세틸화 히스톤 인지 및 브로모도메인-함유 단백질 (예컨대 BET 단백질)은 증식성 질환에 연루된 바 있다. BRD4 녹아웃 마우스는 이식 직후에 사망하고, 내세포괴를 유지하는 능력이 손상되고, 이형접합체는 감소된 증식 속도와 연관된 출생 전후 성장 결함을 나타낸다. BRD4는 M/G1 동안 발현된 유전자, 예컨대 성장 관련 유전자를 조절하고, 세포 주기 전체에 걸쳐 염색질에 결합된 상태로 남아있다 (Dey, et al. (2009) *Mol. Biol. Cell* 20:4899-4909). BRD4는 또한 매개체 및 P-TEFb (CDK9/시클린 T1)와 물리적으로 회합되어 전사 신장을 용이하게 한다 (Yang, et al. (2005) *Oncogene* 24:1653-1662; Yang, et al. (2005) *Mol. Cell* 19:535-545). CDK9는 만성 림프구성 백혈병 (CLL)에서 유효 표적이고, c-MYC-의존성 전사에 연결된다 (Phelps, et al. *Blood* 113:2637-2645; Rahl, et al. (2010) *Cell* 141:432-445).
- [0213] BRD4는 인간 편평세포 암종의 공격적 형태인 치사 정중선 암종을 갖는 환자에서 NUT 단백질로 전위된다 (French, et al. (2001) *Am. J. Pathol.* 159:1987-1992; French, et al. (2003) *Cancer Res.* 63:304-307). RNAi를 사용한 시험관내 분석은 이러한 재배성 t(15;19) 염색체 전위에서 BRD4에 대한 원인 역할을 지지한다.

BRD4 브로모도메인의 약리학적 억제제는 시험관내 및 생체내에서 BRD4-NUT 세포주의 성장 정지/분화를 초래한다 (Filippakopoulos, et al. "Selective Inhibition of BET Bromodomains," *Nature* (2010년 9월 24일에 온라인 공개됨)).

- [0214] 브로모도메인-함유 단백질 (예컨대 BET 단백질)은 또한 염증성 질환에 연루된 바 있다. BET 단백질 {예를 들어, BRD2, BRD3, BRD4, 및 BRDT}은 염증성 유전자 발현을 제어하는 히스톤 아세틸화-의존성 염색질 복합체의 어셈블리를 조절한다 (Hargreaves, et al. (2009) *Cell* 138:129-145; LeRoy, et al. (2008) *Mol. Cell* 30:51-60; Jang, et al. (2005) *Mol. Cell* 19:523-534; Yang, et al. (2005) *Mol. Cell* 19:535-545). 주요한 염증성 유전자 (2차 반응 유전자)는 BET 서브패밀리의 브로모도메인 억제 시 하향 조절되고, 비-반응성 유전자 (1차 반응 유전자)는 전사를 위해 준비된다. BET 브로모도메인 억제제는 생체내 LPS-유발 내독소성 쇼크 및 박테리아-유발 패혈증에 대해 보호한다 (Nicodeme, et al. "Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic," *Nature* (2010년 11월 10에 온라인 공개됨)).
- [0215] 브로모도메인-함유 단백질 (예컨대 BET 단백질)은 또한 바이러스성 질환에서 역할을 한다. 예를 들어, BRD4는 인간 유두종 바이러스 (HPV)에 연루된다. 기저 상피의 HPV 감염의 1차 상에서, 바이러스 게놈은 염색체외 에피솜에서 유지된다. HPV의 일부 균주에서, HPV E2 단백질에 결합한 BRD4는 바이러스 게놈을 염색체에 테더링하도록 기능한다. E2는 E6/E7의 억제 및 HPV 바이러스 유전자의 활성화 둘 다에 대해 중요하다. BRD4 또는 BRD4-E2 상호작용의 파괴는 E2-의존성 유전자 활성화를 차단한다. BRD4는 또한 바이러스 게놈의 다른 클래스를 숙주 염색질 (예를 들어, 헤르페스바이러스, 엡스타인-바르 바이러스)에 테더링하도록 기능한다.
- [0216] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 하나 이상의 BRD2, BRD3, BRD4, BRDT 및/또는 브로모도메인-함유 단백질의 또 다른 구성원 또는 그의 돌연변이체를 억제한다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 2개 이상의 BRD2, BRD3, BRD4, BRDT 및/또는 브로모도메인-함유 단백질의 또 다른 구성원 또는 그의 돌연변이체를 억제한다. 제공된 화합물은 하나 이상의 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT의 억제제이고, 따라서 하나 이상의 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT의 활성화와 연관된 하나 이상의 장애를 치료하는 데 유용하다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본 설명은 브로모도메인-함유 단백질-매개 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물을 투여함으로써, 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4, 및/또는 BRDT 또는 그의 돌연변이체를 억제하는 단계를 포함하는, 브로모도메인-함유 단백질-매개 장애, 예컨대 BET-매개, BRD2-매개, BRD3-매개, BRD4-매개 장애, 및/또는 BRDT-매개 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0217] 본원에 사용된 용어 "브로모도메인-함유 단백질-매개", "BET-매개", "BRD2-매개", "BRD3-매개", "BRD4-매개", 및/또는 "BRDT-매개" 장애 또는 상태는 임의의 질환 또는 다른 유해 상태를 의미하며, 여기서 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT, 또는 그의 돌연변이체 중 1종 이상이 역할을 하는 것으로 공지되어 있다.
- [0218] 일부 실시양태에서, BET 패밀리 브로모도메인은 BRD2, BRD3 또는 BRD4일 수 있다.
- [0219] 따라서, 본 설명의 또 다른 실시양태는 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT, 또는 그의 돌연변이체 중 1종 이상이 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 하나 이상의 질환의 중증도를 치료 또는 감소시키는 것에 관한 것이다.
- [0220] 본 설명의 방법에 따라 치료가능한 질환 및 상태는 암 및 다른 증식성 장애, 염증성 질환, 패혈증, 자가면역 질환 및 바이러스 감염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 따라서 한 측면은 대상체에게 본원의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환, 장애 또는 그의 증상을 갖는 대상체를 치료하는 방법이다. 한 실시양태에서, 인간 환자는 본 설명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클로 치료되며, 여기서 상기 화합물은 환자에서 브로모도메인-함유 단백질 활성화 (예컨대 BET 단백질, 예를 들어, BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT)을 측정가능하게 억제하는 양으로 존재한다.
- [0221] 본 설명은 추가로 본원에 언급된 질환, 장애, 질병 및/또는 상태의 치료 및/또는 예방 및/또는 호전을 위해 이용되는 제약 조성물의 제조를 위한, 제공된 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0222] 본 설명은 추가로 브로모도메인-함유 단백질의 억제에 반응성이거나 민감한 질환 및/또는 장애, 특히 상기 언급된 질환, 예컨대 예를 들어 암, 염증성 질환, 바이러스성 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 사용되는 제약 조성물의 제조를 위한, 제공된 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0223] 일부 실시양태에 따르면, 본 설명은 상기 생물학적 샘플을 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 접촉시키는 단계

를 포함하는, 생물학적 샘플에서 브로모도메인-함유 단백질을 억제하는 방법에 관한 것이다.

- [0224] 일부 실시양태에 따르면, 본 설명은 상기 생물학적 샘플을 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플에서의 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT, 또는 그의 돌연변이체, 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0225] 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은 비제한적으로, 세포 배양물 또는 그의 추출물, 포유동물로부터 얻은 생검 물질 또는 그의 추출물, 및 혈액, 타액, 소변, 분변, 정액, 누액, 또는 다른 체액 또는 그의 추출물을 포함한다.
- [0226] 생물학적 샘플에서 단백질, 예를 들어, 브로모도메인-함유 단백질 예컨대 BET 단백질 (예를 들어 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT) 또는 그의 돌연변이체의 활성의 억제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예는 수혈, 장기 이식 및 생물학적 표본 저장, 및 생물학적 검정을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0227] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 설명은 상기 환자에게, 제공된 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4, 및/또는 BRDT 또는 그의 돌연변이체의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 본 설명은 브로모도메인-함유 단백질에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 하나 이상의 브로모도메인-함유 단백질, 예컨대 BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4, 및/또는 BRDT 또는 그의 돌연변이체에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 장애는 본원에 상세히 기재된다.
- [0228] 치료하기 위한 특정한 상태 또는 질환에 따라, 그 상태를 치료하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 치료제는 또한 본 개시내용의 조성물 중에 존재할 수 있거나, 투여 요법의 일부로서 개별적으로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정한 질환 또는 상태를 치료하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료될 질환 또는 상태에 적절하다"고 공지되어 있다.
- [0229] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 조성물 또는 화합물은 추가의 치료제와 조합하여 존재할 수 있다.
- [0230] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 후성적 약물이다. 본원에 사용된 용어 "후성적 약물"은 후성적 조절제를 표적화하는 치료제이다. 후성적 조절제의 예는 히스톤 리신 메틸트랜스퍼라제, 히스톤 아르기닌 메틸 트랜스퍼라제, 히스톤 데메틸라제, 히스톤 데아세틸라제, 히스톤 아세틸라제 및 DNA 메틸트랜스퍼라제를 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 억제제는 보리노스타트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0231] 다른 요법, 화학요법제 또는 다른 항증식제는 증식성 질환 및 암을 치료하기 위해 제공된 화합물과 조합될 수 있다. 본원에 기재된 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 요법 또는 항암제의 예는 수술, 방사선요법 (예를 들어, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접요법 및 전신 방사성 동위원소), 내분비 요법, 생물학적 반응 조절제 (예를 들어, 인터페론, 인터류킨, 종양 괴사 인자 (TNF), 고열 요법 및 동결요법, 임의의 유해 효과를 감소시키기 위한 작용제 (예를 들어, 항구토제), 및 임의의 다른 승인된 화학요법 약물을 포함한다.
- [0232] 제공된 화합물은 또한 하나 이상의 항증식성 화합물과 조합하여 유리하게 사용될 수 있다. 이러한 항증식성 화합물은 아로마타제 억제제; 항에스트로겐; 항안드로겐; 고나도렐린 효능제; 토포이소머라제 I 억제제; 토포이소머라제 II 억제제; 미세관 활성제; 알킬화제; 레티노이드, 카로티노이드 또는 토크페롤; 시클로옥시게나제 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제; 항대사물; 플라틴 화합물; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 비스포스포네이트; 항증식성 항체; 헤파라나제 억제제; Ras 종양원성 이소형의 억제제; 텔로머라제 억제제; 프로테아솜 억제제; 혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물; F1t-3 억제제; Hsp90 억제제; 키네신 스핀들 단백질 억제제; MEK 억제제; 항종양 항생제; 니트로소우레아; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화하거나 감소시키는 화합물, 단백질 또는 지질 포스포타제 활성을 표적화하거나 감소시키는 화합물 또는 임의의 추가의 항혈관신생 화합물을 포함한다.
- [0233] 예시적인 아로마타제 억제제는 스테로이드, 예컨대 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄, 및 비-스테로이드, 예컨대 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스토라톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함한다.
- [0234] 예시적인 항에스트로겐은 타목시펜, 플베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 히드로클로라이드를 포함한다. 항안

드로젠은 비칼루타미드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 고나도렐린 효능제는 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0235] 예시적인 토포이소머라제 I 억제제는 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토테신 및 그의 유사체, 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148을 포함한다. 토포이소머라제 II 억제제는 안트라시클린 예컨대 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0236] 예시적인 미세관 활성제는 탁산, 예컨대 파클리탁셀 및 도세탁셀; 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈블라스틴 또는 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 또는 빈크리스틴 술페이트 및 비노렐빈; 디스코테르몰리드; 콜키신 및 에포틸론 및 그의 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 미세관 안정화, 미세관 불안정화 화합물 및 마이크로튜불린 중합 억제제를 포함한다.
- [0237] 예시적인 알킬화제는 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴 및 로무스틴을 포함한다.
- [0238] 예시적인 시클로옥시게나제 억제제는 Cox-2 억제제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레콕시브, 로페콕시브, 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예컨대 루미라콕시브를 포함한다.
- [0239] 예시적인 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제 ("MMP 억제제")는 콜라겐 펩티드모방체 및 비-펩티드모방체 억제제, 테트라시클린 유도체, 바티마스타트, 마리마스타트, 프리노마스타트, 메타스타트, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 및 AAJ996을 포함한다.
- [0240] 예시적인 mTOR 억제제는 포유동물 라파마이신 표적 (mTOR)을 억제하고, 항증식 활성 예컨대 시롤리무스, 에베롤리무스, CCI-779 및 ABT578을 보유하는 화합물을 포함한다.
- [0241] 예시적인 항대사물은 5-플루오로우라실 (5-FU), 카페시타빈, 겐시타빈, DNA 탈메틸화 화합물, 예컨대 5-아자시타딘 및 데시타빈, 메토티렉세이트 및 에다트렉세이트, 및 폴산 길항제 예컨대 페메트렉세드를 포함한다.
- [0242] 예시적인 플라틴-함유 화합물은 카르보플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴 및 옥살리플라틴을 포함한다.
- [0243] 예시적인 메티오닌 아미노펩티다제 억제제는 벤가미드 또는 그의 유도체 및 PPI-2458을 포함한다.
- [0244] 예시적인 비스포스포네이트는 에티드론산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함한다.
- [0245] 예시적인 항증식성 항체는 트라스투주맙, 트라스투주맙-DM1, 세톡시맙, 베바시주맙, 리톡시맙, PR064553 및 2C4를 포함한다. 용어 "항체"는 그들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 무손상 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 적어도 2종의 무손상 항체로부터 형성된 다중특이적 항체 및 항체 단편을 포함하도록 의도된다.
- [0246] 예시적인 헤파라나제 억제제는 헤파린 술페이트, 예컨대 PI- 88 및 OGT2115의 분해를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다.
- [0247] 본원에 사용된 용어 "Ras 종양원성 이소형의 억제제", 예컨대 H-Ras, K-Ras, 또는 N-Ras는 Ras의 종양원성 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 예를 들어, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 예컨대 L-744832, DK8G557, 티피파르닙 및 로나파르닙을 지칭한다.
- [0248] 예시적인 텔로머라제 억제제는 텔로머라제, 예컨대 텔로머라제 수용체, 예컨대 텔로메스타틴을 억제하는 화합물의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다.
- [0249] 예시적인 프로테아솜 억제제는 보르테조미드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 프로테아솜의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다.
- [0250] 본원에 사용된 어구 "혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물"은 FMS-유사 티로신 키나제 억제제, 예를 들어 FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (Flt-3R)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 인터페론, I-β-D-아라비노푸란실시토신 (ara-c) 및 비술판; 및 역형성 림프종 키나제를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물인 ALK 억제제를 포함한다.
- [0251] 예시적인 Flt-3 억제제는 PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518을 포함한다.

- [0252] 예시적인 HSP90 억제제는 HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 유비퀴틴 프로테오솜 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해, 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다. HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체 예컨대 17-알릴아미노, 17-테메톡시켈다나마이신 (17AAG), 켈다나마이신 유도체; 다른 켈다나마이신 관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 억제제이다.
- [0253] 본원에 사용된 어구 "단백질 또는 지질 키나제 활성; 또는 단백질 또는 지질 포스파타제 활성을 표적화/감소시키는 화합물; 또는 임의의 추가의 항혈관신생 화합물"은 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나제 억제제 또는 지질 키나제 억제제, 예컨대 a) 혈소판-유래 성장 인자-수용체 (PDGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 PDGFR의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예컨대 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111; b) 섬유모세포 성장 인자-수용체 (FGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; c) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I (IGF-IR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 IGF-IR의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; d) Trk 수용체 티로신 키나제 패밀리 또는 예프린 B4 억제제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; e) Ax1 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; f) Ret 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; g) 키트/SCFR 수용체 티로신 키나제, 예컨대 이마티닙의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; h) c-Kit 수용체 티로신 키나제, 예컨대 이마티닙의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; i) c-Ab1 패밀리의 구성원, 그의 유전자-융합 생성물 (예를 들어 Bcr-Ab1 키나제) 및 돌연변이체, 예컨대 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예컨대 이마티닙 또는 닐로티닙; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 또는 다사티닙의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; j) 단백질 키나제 C (PKC)의 구성원 및 세린/트레오닌 키나제의 Raf 패밀리, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt의 구성원, 및 Ras/MAPK 패밀리 구성원, 및/또는 시클린-의존성 키나제 패밀리 (CDK)의 구성원, 예컨대 US 5,093,330에 개시된 스타우로스포린 유도체, 예컨대 미도스타우린의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 추가의 화합물의 예는 UCN-01, 사핀골, BAY 43-9006, 브리오스타틴 1, 페리포신; 일모포신; RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; ISIS 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물; 파르네실 트랜스퍼라제 억제제; PD184352 또는 QAN697 또는 AT7519; k) 단백질-티로신 키나제, 예컨대 이마티닙 메실레이트 또는 티르포스틴 예컨대 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44 (+) 거울상이성질체; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-{ [(2,5- 디히드록시페닐)메틸] 아미노} -벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; l) 수용체 티로신 키나제 (동중이량체 또는 이종이량체로서의 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 그의 돌연변이체, 예컨대 CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; 트라스투주맙, 세톡시맙, 게피티닙, 예를로티닙, OSI-774, C1-1033, EKB-569, GW-2016, 항체 E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.1 1, E6.3 및 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체의 표피 성장 인자 패밀리의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 및 m) c-Met 수용체의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다.
- [0254] 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 예시적인 화합물은 포스파타제 1, 포스파타제 2A 또는 CDC25의 억제제, 예컨대 오키다산 또는 그의 유도체를 포함한다.
- [0255] 추가의 항혈관신생 화합물은 단백질 또는 지질 키나제 억제제와 비관련된, 그의 활성에 대한 또 다른 메커니즘을 갖는 화합물, 예를 들어 탈리도미드 및 TNP-470을 포함한다.
- [0256] 그의 1종 이상이 제공된 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 추가의 예시적인 화학요법 화합물은 하기를 포함한다: 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP- 16, 테니포시드, 미톡산트론, 이다루비신, 카르보플라티늄, PKC412, 6-메르캅토피린 (6-MP), 플루다라빈 포스페이트, 옥트레오티드, SOM230, FTY720, 6-티오구아닌, 클라드리빈, 6-메르캅토피린, 펜토스타틴, 히드록시우레아, 2-히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체, I- (4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 그의 제약상 허용되는 염, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 숙시네이트, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 안트라닐산 아미드, ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668, 베바시주맙, rhuMAb, rhuFab, 마큐젠; FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgG1 항체, RPI 4610, 베바시주맙, 포르피머 소듐, 아네코르타브, 트리암시놀론, 히드로코르티손, 11 $\alpha$ -에피히드로코티솔, 코르텍솔론, 17 $\alpha$ -히드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 테스옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론, 텍사메타손, 플루오시놀론, 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및/또는 길항제, 생물학적 반응 조절제, 예컨대 림포카인 또는 인터페론, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 유도체, shRNA 또는 siRNA, 또는 기타 화합물 또는 다른 또는 미지의 작용 메커니즘을 갖는 화합물.

- [0257] 업데이트된 암 요법의 보다 포괄적 논의를 위해 문헌 [The Merck Manual, 17<sup>th</sup> Ed, 1999]을 참조한다. FDA 승인된 종양학 약물의 목록을 위해 국립 암 연구소 (NCI) 웹사이트 (www.nci.nih.gov) 및 미국 식품 의약품국 (FDA) 웹사이트를 또한 참조한다.
- [0258] 그의 하나 이상이 제공된 화합물과 조합될 수 있는 추가의 치료제의 다른 예는 하기를 포함한다: 알츠하이머병을 위한 치료, 예컨대 도네페질 및 리바스티그민; 파킨슨병을 위한 치료, 예컨대 L-도파/카르비도파, 엔타카폰, 로피니롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골리드, 트리헥시페니딜, 및 아만타딘; 다발성 경화증 (MS)의 치료를 위한 작용제, 예컨대 베타 인터페론 {예를 들어, 아보넥스® 및 레비프®}, 글라티라머 아세테이트, 및 미톡산트론; 천식을 위한 치료, 예컨대 알부테롤 및 몬테루카스트; 정신분열증의 치료를 위한 작용제, 예컨대 지프렉사, 리스페르달, 세로쿠엘, 및 할로페리돌; 항염증제 예컨대 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 시클로포스파미드, 및 술폰살라진; 면역억제제를 포함한 면역조정제, 예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 및 술폰살라진; 신경영양 인자 예컨대 글루타메이트 길항제, MAO 억제제, 인터페론, 항-경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸, 또는 항-파킨슨 작용제; 심혈관 질환을 치료하기 위한 작용제, 예컨대 베타-차단제, ACE 억제제, 이노제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제, 또는 스타틴; 간 질환 치료제 예컨대 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항-바이러스 작용제; 혈액 장애 치료제 예컨대 코르티코스테로이드, 항-백혈병성 작용제, 또는 성장 인자; 또는 면역결핍 장애 치료제 예컨대 감마 글로불린.
- [0259] 그의 하나 이상이 제공된 화합물과 조합될 수 있는 상기 언급된 화합물은 관련 기술분야에 기재된 바와 같이 제조되고 투여될 수 있다.
- [0260] 제공된 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 치료 화합물과 조합되어 투여될 수 있고, 가능한 조합 요법으로는 고정된 조합물 형태, 또는 제공된 화합물 및 1종 이상의 다른 치료 화합물을 서로 번갈아 또는 독립적으로 투여하는 형태, 또는 고정된 조합물과 1종 이상의 다른 치료 화합물을 조합하여 투여하는 형태가 있다. 제공된 화합물은 특히 종양 요법에 있어서, 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 광선요법, 외과적 개입, 또는 이들의 조합과 함께 나란히 또는 추가로 투여될 수 있다. 장기 요법이 상기 기재된 바와 같은 다른 치료 전략과 관련하여 아주반트 요법과 동일하게 가능하다. 다른 가능한 치료는 종양 퇴행 후에 환자의 상태를 유지하기 위한 요법, 또는 심지어 예를 들어 위험에 처한 환자에서의 화학예방 요법이다.
- [0261] 이러한 추가의 작용제는 다중 투여 요법의 일부로, 제공된 화합물을 함유하는 조성물로부터 개별적으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 그러한 작용제는 단일 조성물 중 제공된 화합물과 함께 혼합된 단일 투여 형태의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법의 일부로서 투여되는 경우에, 2종의 활성제는 동시에, 순차적으로 또는 통상적으로 서로 5시간 내의 서로의 시간 주기 내에 적용될 수 있다.
- [0262] 대상체의 상태 개선시에, 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합물의 유지 용량이 필요한 경우에 투여될 수 있다. 후속적으로, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 이들 둘 다는 증상의 함수로서 개선된 상태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있으며, 증상이 목적하는 수준으로 완화된 경우에 치료는 중지되어야 한다. 그러나, 대상체는 질환 증상의 임의의 재발 시 장기적 관점의 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0263] 그러나, 본 설명의 화합물 및 조성물의 총 1일 용량은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정한 환자에 대한 구체적 억제 용량은 치료할 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 구체적 화합물의 활성; 사용되는 구체적 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식단; 사용되는 구체적 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료 지속기간; 사용되는 구체적 화합물과 조합되어 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의료 업계에 널리 공지되어 있는 유사 인자를 비롯한 다양한 인자에 따르면 달라질 것이다.
- [0264] 단일 또는 분할 용량에서 대상체에게 투여된 본 설명의 화합물의 총 1일 억제 용량은 소정량, 예를 들어, 0.01 내지 50 mg/kg 체중 또는 보다 통상적으로 0.1 내지 25 mg/kg 체중일 수 있다. 단일 용량 조성물은 1일 용량을 구성하도록 하는 양 또는 그의 약수의 양을 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 설명에 따른 치료 요법은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 1일 당 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 본 설명의 화합물(들)을 단일 또는 다중 용량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0265] 본원에 사용된 용어 "조합", "조합된" 및 관련 용어는 본 설명에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 제공된 화합물은 또 다른 치료제와 함께 동시에 또는 개별적 단위 투여 형태에서 순차적으로 또는 단일 단위 투여 형태에서 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 설명의 한 실시양태는 본 설명의 방법에 사용

하기 위해 제공된 화합물, 추가의 치료제 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여 형태를 제공한다.

- [0266] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 (상기에 기재된 바와 같은 추가의 치료제를 포함하는 그러한 조성물에서) 제공된 화합물 및 추가의 치료제 둘 다의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 다양할 것이다. 바람직하게는, 조성물은 제공된 화합물의 0.01-100 mg/kg 체중/일의 투여량이 투여될 수 있도록 제제화된다.
- [0267] 추가의 치료제를 포함하는 그러한 조성물에서, 상기 추가의 치료제 및 제공된 화합물은 상승작용적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물 내의 추가의 치료제의 양은 상기 치료제만을 사용하는 단독요법에서 요구되는 양 미만일 것이다. 이러한 조성물에서 추가의 치료제의 0.01 - 1,000 g/kg 체중/일의 투여량이 투여될 수 있다.
- [0268] 본 개시내용의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 투여되는 양 이하일 것이다. 바람직하게는 본원에 개시된 조성물 중 추가의 치료제의 양은 작용제를 유일한 치료 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.
- [0269] 제공된 화합물 또는 그의 제약 조성물은 또한 이식가능한 의료 장치, 예컨대 인공삼입물, 인공 판막, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터를 코팅하기 위한 조성물에 혼입될 수 있다. 혈관 스텐트는 예를 들어 재협착 (손상 후에 혈관 벽의 재협착)을 극복하는데 사용되었다. 그러나, 스텐트 또는 다른 이식가능한 장치를 사용하는 환자는 혈병 형성 또는 혈소판 활성화의 위험이 있다. 이들 원치않는 효과는 제공된 화합물을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 갖는 장치를 예비-코팅함으로써 방지되거나 완화된다. 본 설명의 화합물로 코팅된 이식가능한 장치는 본 설명의 또 다른 실시양태이다.
- [0270] 또 다른 측면에서, 본 설명은 본원의 임의의 화학식의 화합물을 합성하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 본원에 묘사된 반응 중 임의의 것, 또는 그의 조합을 사용하여, 본원의 화학식의 화합물을 제조하는 방법이다. 방법은 본원에 묘사된 1종 이상의 중간체 또는 화학 시약의 사용을 포함한다.
- [0271] 본원에서 변수의 임의의 정의에서 화학 기 목록의 언급은 열거된 기의 임의의 단일 기로서 또는 그의 조합으로서 상기 변수의 정의를 포함한다. 본원에서 변수에 대한 실시양태의 언급은 임의의 단일 실시양태로서 또는 임의의 다른 실시양태 또는 그의 일부와 조합된 상기 실시양태를 포함한다. 본원에서 실시양태의 언급은 임의의 단일 실시양태로서 또는 임의의 다른 실시양태 또는 그의 일부와 조합된 상기 실시양태를 포함한다.
- [0272] 실시예
- [0273] 본원에 기재된 실시예는 특정의 예시적인 화합물을 위해 수득된 합성 및 실험 결과를 제공한다. 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용되는 성분의 양, 반응 조건, 농도, 특성, 안정성 등을 표현하는 모든 수치는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 적어도 각 수치 파라미터는 보고된 유효 숫자의 수 관점에서, 및 통상적인 라운딩 기술을 적용함으로써 최소한 구축되어야 한다. 따라서, 반대로 표시되지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 파라미터는 수득해야 하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사값이다. 실시양태의 넓은 범주를 기재하는 수치 범위 및 파라미터는 근사치이지만, 구체적 예에서 기재된 수치는 가능한 정확하게 보고된다. 하지만, 모든 수 값은 실험, 시험 측정, 통계 분석 등에서의 변이로부터 유발되는 일정 오차를 함유할 수 있다.
- [0274] 하기는 단지 예시적인 것으로서 해석되어야 하고, 어떠한 식으로도 상기 개시내용을 제한하지 않는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 반응물 및 반응 조건 및 기술 모두에 관해 절차로부터의 적절한 변화를 신속하게 인지할 것이다. 일부 경우에, 출발 물질 또는 중간체는 상업적으로 입수가능할 수 있다. 상업적 물질은 일반적으로 공지된 공급원, 예를 들어, 시그마-알드리치, 바켄, 랭커스터, 알파 에이사 등으로부터 입수가능하다.
- [0275] 예시적인 화합물의 화학적 합성
- [0276] 일반:
- [0277] 온도는 섭씨 온도 (°C)이고, 보정하지 않았다. 시약 등급 화학물질 및 무수 용매를 상업적 공급원으로부터 구입하였고, 달리 언급되지 않는 한 추가 정제 없이 사용하였다. 생성물의 명칭은 키투어 소프트웨어 AB 전자 실험실 노트북 iLabber 버전 4.11.3075.18678에 포함된 명명 소프트웨어를 사용하여 결정하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 5 내지 300 mL/분의 용리액 유량 범위, UV 검출 (254 및 280 nm)을 갖는 사전 패키징된 일회용 SiO<sub>2</sub>

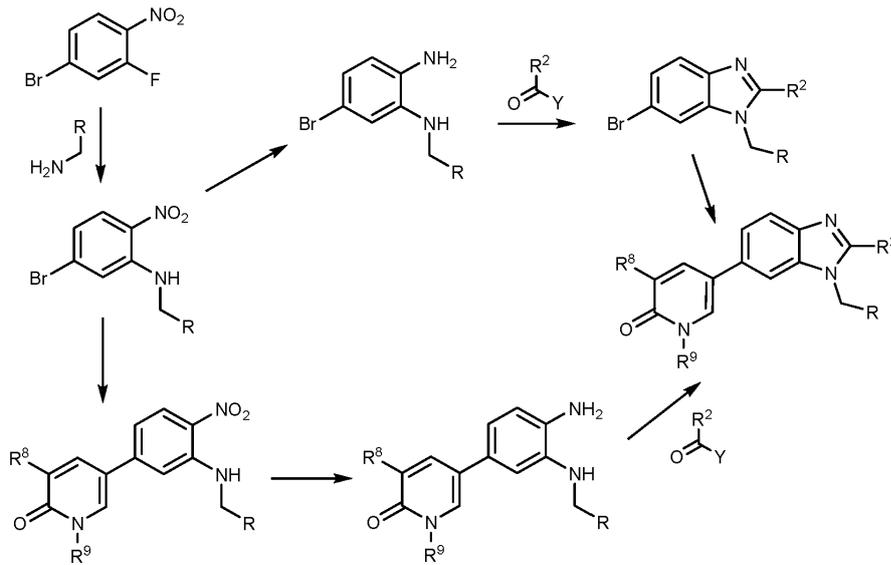
고정상 칼럼을 사용하는 텔레다인 이스코 기기에서 실행되었다. HPLC 정제는 예를 들어, 페노메넥스 제미니 칼럼, C18, 150:30 mm, 5 마이크로미터, 0.1% (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (높은 pH)를 함유하는 물 및 MeOH의 혼합물, 또는 0.1% 포름산 (낮은 pH)을 함유하는 물 및 MeCN의 혼합물로 40 mL/분에서의 용리를 갖는 길슨 HPLC에서 실행하였다. 키랄 이성질체 분리는 예를 들어, 메틀러-톨레도로부터의 미니그램 반정제용 SFC에서 실행하였다. 분석용 HPLC 크로마토그램은 애질런트 1100 시리즈 기기를 사용하여 수행하였다. 질량 스펙트럼은 120°C에서 워터스 마이크로매스 ZQ 검출기로 기록하였다. 질량 분광계는 양이온 방식에서 작동되는 전기분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였으며, 0.3초의 스캔 시간을 갖는 m/z 150-750에서 스캔하도록 설정되었다. 생성물 및 중간체는 6분 실행 동안 1mL/분에서 4.5분에 걸쳐 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 95% MeOH (0.03% (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ 0.375% NH<sub>4</sub>OH)의 높은 pH 완충제 구배를 사용하는 X-브리지 C<sub>18</sub>, (3.5 μM, 2.10 x 30 mm) 상에서 HPLC/MS에 의해 분석하였다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 브루커 울트라샬드 500 MHz/54 mm 기기 (BZH 43/500/70B, D221/54-3209) 또는 브루커 울트라샬드 아반스 400 MHz/5 mm 프로브 (BBFO)에 기록되었다. 화학적 이동은 테트라메틸실란 표준으로부터 백만분율로 보고된다.

[0278] 본원에 사용된 하기 약어들은 하기의 의미를 가질 수 있다.

약어	용어
AcOH	아세트산
CDCl <sub>3</sub>	중수소화 클로로포름
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산세슘
d	일
DCM	디클로로메탄
DEA	디에틸아민
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	N,N-디메틸 포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
Et <sub>2</sub> O	디에틸에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtMgBr	에틸 브로민화마그네슘
h	시간
HATU	(디메틸아미노)-N,N-디메틸(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메탄이미늄 헥사플루오로포스페이트
HCl	염산
HPLC	고-성능 액체 크로마토그래피
IPA	이소프로판올
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산칼륨
KOAc	아세트산칼륨
MS	질량 분광법
min	분
MeCN	아세토니트릴
MeOD	중수소화 메탄올
MeOH	메탄올
MgSO <sub>4</sub>	황산마그네슘
N <sub>2</sub>	질소
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산나트륨
NaHCO <sub>3</sub>	중탄산나트륨
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	황산나트륨
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
NMR	핵자기 공명
PdCl <sub>2</sub> (dppf)·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	디클로로메탄과의 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 착물
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
pTSA	p-톨루엔술폰산
rt	실온
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
T3P™	2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥시드

[0279]

[0280] 반응식 1. 벤즈이미다졸 코어의 제조:



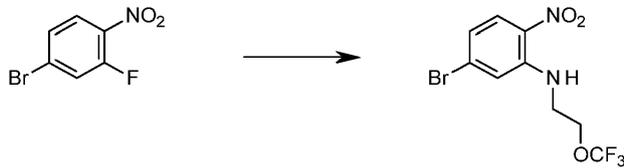
[0281]

[0282] 여기서  $R^2$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 본원에 정의된 바와 같고,  $CH_2R$ 은 예를 들어, 화학식 I의 항목 (a) 내지 (c)에서 정의된 바와 같은  $R^1$ 을 나타내고, Y는 예를 들어 H, OH, Cl이다.

[0283] 중간체 1 (4-브로모-N2-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤젠-1,2-디아민)

[0284] 단계 1

[0285] 5-브로모-2-니트로-N-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]아닐린의 제조



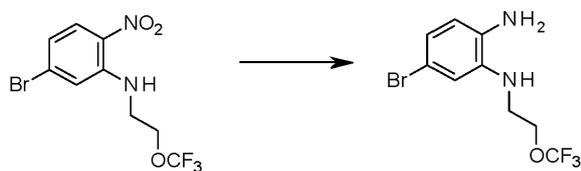
[0286]

[0287] DMSO (6 mL) 중 2-(트리플루오로메톡시)에탄아민 (0.41 g, 3.18 mmol)의 용액에, DIPEA (1.66 mL, 9.55 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (0.7 g, 3.18 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물을 첨가하였다. 대안적으로, 반응 혼합물을 얼음/물로 옮겼다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 고체를 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다 (0.86 g, 82%). MS (ESI)  $[M+H]^+$  329.1, 331.1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2 및 9.2 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 5.2 및 5.6 Hz, 2H).

[0288]

단계 2

[0289] 중간체 1의 제조



[0290]

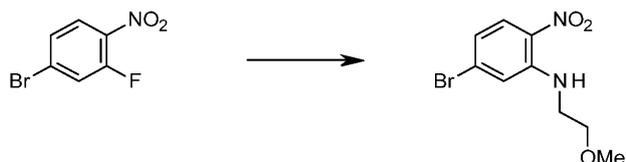
[0291] MeOH (5 mL) 중 5-브로모-2-니트로-N-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]아닐린 (0.86 g, 2.61 mmol)의 용액에 실온에서 아세트산 (0.45 mL, 7.84 mmol) 및 아연 분말 (1.71 g, 26.13 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서

45분 동안 교반한 다음, 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (15 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 중간체 1을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다 (0.77 g, 98%). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 299.1, 301.1.

[0292] 중간체 2 (5-[4-아미노-3-(2-메톡시에틸아미노)페닐]-1,3-디메틸-피리딘-2-온)

[0293] 단계 1

[0294] 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)-2-니트로-아닐린의 제조

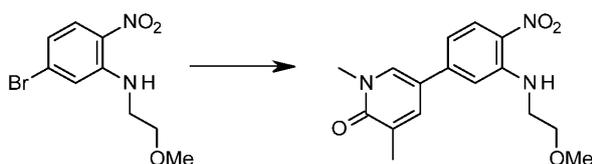


[0295]

[0296] 2-메톡시에탄아민 (1 mL, 13.64 mmol)을 DMSO (5 mL) 중에 용해시키고, DIPEA (0.79 mL, 4.55 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 4-브로모-2-플루오로-1-니트로-벤젠 (1 g, 4.55 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 고체를 여과에 의해 수집한 다음, 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (1 g, 80%)을 수득하였다. MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 275.0, 277.0.

[0297] 단계 2

[0298] 5-[3-(2-메톡시에틸아미노)-4-니트로-페닐]-1,3-디메틸-피리딘-2-온의 제조

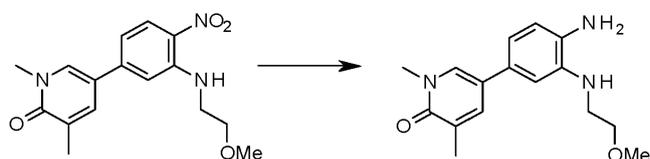


[0299]

[0300] DME (8 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)-2-니트로아닐린 (320 mg, 1.16 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온 (US20130053362에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 348 mg, 1.396 mmol)의 용액을 10분 동안 N<sub>2</sub> 버블링함으로써 탈기시켰다. 이어서, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.796 g, 2.44 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (134 mg, 0.12 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N<sub>2</sub> 버블링으로 추가 10분 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물을 85℃로 18시간 동안 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물에 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 및 EtOAc (50 mL)를 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (340 mg, 92%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 12.9, 2.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 10.6, 5.2 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 318.2.

[0301] 단계 3

[0302] 중간체 2의 제조



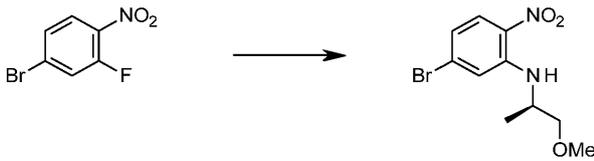
[0303]

[0304] AcOH (0.184 mL, 3.21 mmol) 및 Zn (0.70 g, 10.71 mmol)을 MeOH (7 mL) 중 5-[3-(2-메톡시에틸아미노)-4-니트로-페닐]-1,3-디메틸-피리딘-2-온 (0.34 g, 1.07 mmol)의 용액에 첨가하고, 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트™를 통해 여과하고, EtOAc (10 mL)로 세척한 다음 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에, EtOAc (50 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)을 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 2를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다 (0.29, 94%). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 288.2.

[0305] 중간체 3 (5-[4-아미노-3-[[[(1R)-2-메톡시-1-메틸-에틸]아미노]페닐]-1,3-디메틸 피리딘-2-온)

[0306] 단계 1

[0307] 5-브로모-N-[[[(1R)-2-메톡시-1-메틸-에틸]-2-니트로-아닐린]의 제조

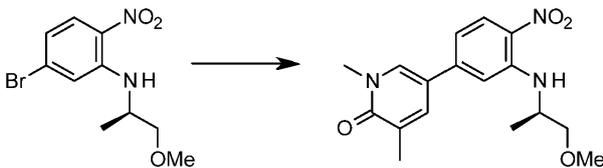


[0308]

[0309] DMSO (3 mL) 중 (2R)-1-메톡시프로판-2-아민 히드로클로라이드 (343 mg, 2.73 mmol)의 용액에, DIPEA (0.95 mL, 5.45 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, DMSO (3 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로-벤젠 (400 mg, 1.828 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 출발 물질이 여전히 관찰되었고, 추가의 (2R)-1-메톡시프로판-2-아민 히드로클로라이드 (114 mg, 0.91 mmol) 및 DIPEA (0.63 mL, 3.64 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)를 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (484 mg, 92%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 291.0.

[0310] 단계 2

[0311] 5-[3-[[[(1R)-2-메톡시-1-메틸-에틸]아미노]-4-니트로-페닐]-1,3-디메틸-피리딘-2-온의 제조



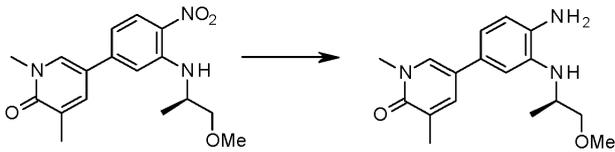
[0312]

[0313] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (194 mg, 0.167 mmol)를 DME (20 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물 중 5-브로모-N-[[[(1R)-2-메톡시-1-메틸-에틸]-2-니트로-아닐린 (484 mg, 1.674 mmol), 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온 (US20130053362에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 542 mg, 2.18 mmol), 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.36 g, 4.19 mmol)의 탈기된 용액에 N<sub>2</sub> 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C로 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)를 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 셀라이트™를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (561 mg, 99%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.43 (d, J = 4.5

Hz, 3H), 2.24 (t, J = 0.8 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 332.2.

[0314] 단계 3

[0315] 중간체 3의 제조



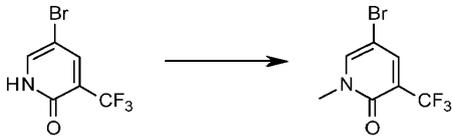
[0316]

[0317] AcOH (0.29 mL, 5.08 mmol) 및 Zn (1.11 g, 16.93 mmol)을 MeOH (10 mL) 중 5-[3-[[[(1R)-2-메톡시-1-메틸-에틸]아미노]-4-니트로-페닐]-1,3-디메틸-피리딘-2-온 (561 mg, 1.69 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트™를 통해 여과하고, EtOAc (10 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 EtOAc (50 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)을 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 3 (505 mg, 99%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 11.3, 5.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 5.1, 2.6 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: 302.2.

[0318] 중간체 4: (1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-온)

[0319] 단계 1

[0320] 5-브로모-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-온의 제조

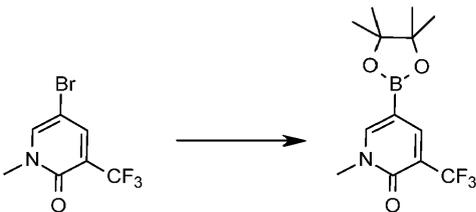


[0321]

[0322] 메틸 아이오다이드 (0.12 mL, 1.88 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.942 g, 2.89 mmol)을 DMF (3 mL) 중 5-브로모-3-(트리플루오로메틸)-1H-피리딘-2-온 (0.350 g, 1.45 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 물 (10 mL)을 잔류물에 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 에테르로 연화처리한 다음 건조시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다 (0.32 g, 86%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H).

[0323] 단계 2

[0324] 중간체 4의 제조

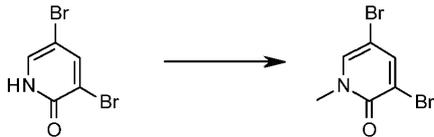


[0325]

[0326] 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.31 g, 1.23 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.07 g, 0.082 mmol) 및 KOAc (0.24 g, 2.46 mmol)를 디옥산 (7 mL) 중 5-브로모-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리

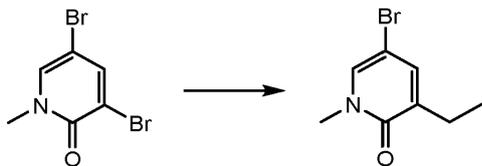
딘-2-온 (0.21 g, 0.82 mmol)의 탈기된 용액에 N<sub>2</sub> 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 20시간 동안 환류하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트™를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제한 다음, 에테르로 연화처리하여 중간체 4 (43 mg, 17%)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.31 (s, 12H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 304.2.

- [0327] 중간체 5: 3-에틸-1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온
- [0328] 단계 1
- [0329] 3,5-디브로모-1-메틸-피리딘-2-온의 제조



- [0330]
- [0331] DMF (170 ml) 중 3,5-디브로모-1H-피리딘-2-온 (5 g, 19.8 mmol)의 용액에, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.01 g, 43.5 mmol)을 첨가하고, 현탁액을 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 MeI (1.36 mL, 21.8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (200 ml)을 첨가한 다음, 수성 층을 EtOAc (3 x 200 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 Et<sub>2</sub>O로 연화처리하여 표제 화합물 2 g을 수득하였다. 여과물을 감압 하에 증발시키고, 생성물의 제2 수확물 (2.0 g)을 Et<sub>2</sub>O로 연화처리한 후 수득하였다. 여과물을 농축시키고, 이 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (총량 4.5 g, 85%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 266.01, 267.99, 269.99.

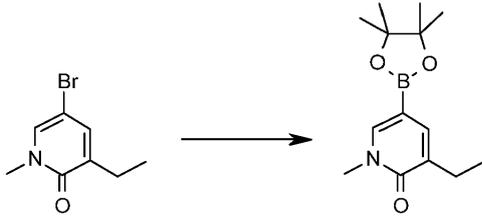
- [0332] 단계 2
- [0333] 5-브로모-3-에틸-1-메틸-피리딘-2-온의 제조



- [0334]
- [0335] 3,5-디브로모-1-메틸-피리딘-2-온 (1.2 g, 4.19 mmol) 및 Fe(acac)<sub>3</sub> (55.6 mg, 0.15 mmol)을 플라스크에 첨가하고, 공기를 N<sub>2</sub> (3x)로 배기시킨 다음, THF (25 ml) 및 NMP (5 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, EtMgBr (1.68 ml, 5.03 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 1M HCl 용액 (10 ml)을 첨가하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (275 mg, 30%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 2.49 (qd, J = 7.5, 6.6 Hz, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 3H).

- [0336] 단계 3

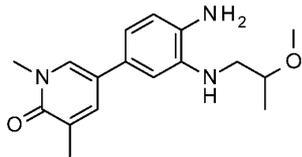
[0337] 중간체 5의 제조



[0338]

[0339] 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (352.6 mg, 1.39 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (47.2 mg, 0.058 mmol) 및 KOAc (283.9 mg, 2.89 mmol)를 디옥산 (3 mL) 중 5-브로모-3-에틸-1-메틸-피리딘-2-온 (250 mg, 1.16 mmol)의 탈기된 용액에 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였다. 용액을 밀봉된 튜브에서 90°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (20 ml) 및 물 (10 ml)을 첨가하였다. 유기 상을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 용리액으로서 EtOAc 및 헥산의 혼합물을 사용하는 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 5 (152 mg, 50%)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.55 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 12H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

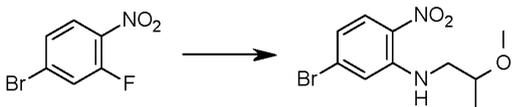
[0340] 중간체 6: 5-[4-아미노-3-(2-메톡시프로필아미노)페닐]-1,3-디메틸-피리딘-2-온



[0341]

[0342] 단계 1

[0343] 5-브로모-N-(2-메톡시프로필)-2-니트로-아닐린의 제조

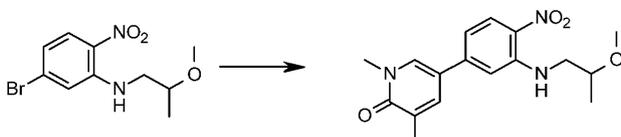


[0344]

[0345] 건조 DMF (7 ml) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로-벤젠 (752 mg, 3.41 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (945 mg, 6.84 mmol) 및 2-메톡시프로판-1-아민 (365 mg, 4.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (20 mL)로 희석하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 MeOH의 혼합물을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (852 mg, 86%)을 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.34 (ddd, J = 12.8, 5.7, 4.0 Hz, 1H), 3.21 (ddd, J = 12.8, 7.3, 4.4 Hz, 1H), 1.26 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 3H).

[0346]

[0347] 5-[3-(2-메톡시프로필아미노)-4-니트로-페닐]-1,3-디메틸피리딘-2-온의 제조

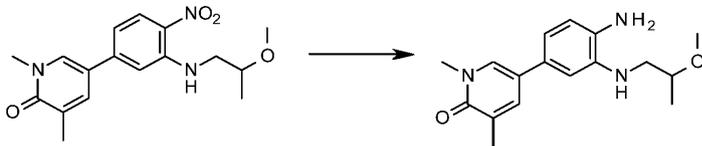


[0348]

[0349] DME (4 ml) 중 5-브로모-N-(2-메톡시프로필)-2-니트로-아닐린 (450 mg, 1.56 mmol)의 현탁액에 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온 (US20130053362에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 465 mg, 1.87 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.27 g, 3.89 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (180 mg, 0.16 mmol) 및 물 (0.5 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 버블링에 의해 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉된 튜브에서 90℃로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 고체 (466 mg, 90%)를 Et<sub>2</sub>O로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.32 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 1H), 7.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 3.67 (dddd, J = 13.2, 9.5, 7.8, 5.1 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 3.39 (ddd, J = 13.2, 6.6, 4.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 332.1.

[0350] 단계 3

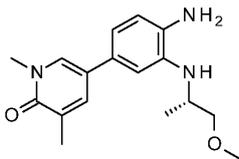
[0351] 중간체 6의 제조



[0352]

[0353] MeOH (6 mL) 중 5-[3-(2-메톡시프로필아미노)-4-니트로-페닐]-1,3-디메틸피리딘-2-온 (466 mg, 1.41 mmol)의 용액에 실온에서 아세트산 (0.24 ml, 4.21 mmol) 및 아연 분말 (919 mg, 14.06 mmol)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트™의 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (10 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 6 (389 mg, 89%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 302.3.

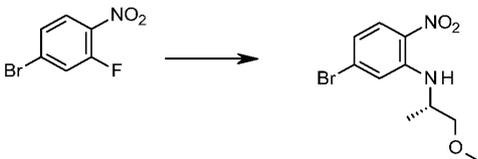
[0354] 중간체 7: 5-[4-아미노-3-[(1S)-2-메톡시-1-메틸-에틸]아미노]페닐]-1,3-디메틸 피리딘-2-온



[0355]

[0356] 단계 1

[0357] 5-브로모-N-[(1S)-2-메톡시-1-메틸-에틸]-2-니트로-아닐린의 제조



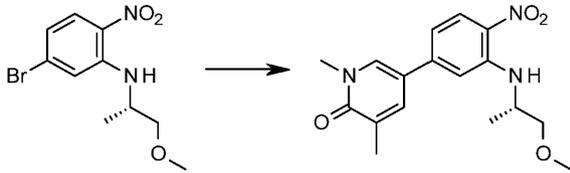
[0358]

[0359] (2S)-1-메톡시프로판-2-아민 (384 μL, 3.64 mmol)을 DMSO (3 mL) 중에 용해시키고, DIPEA (0.95 mL, 5.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, DMSO (3 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로-벤젠 (400 mg, 1.82 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (466 mg, 89%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 291.0.

[0360] 단계 2

[0361] 5-[3-[[[(1S)-2-메톡시-1-메틸-에틸]아미노]-4-니트로페닐]-1,3-디메틸 피리딘-2-온의 제조

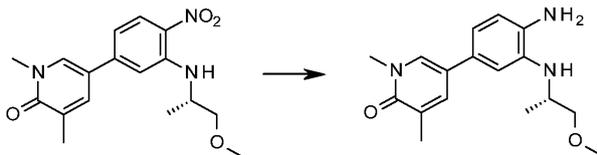


[0362]

[0363] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (186 mg, 0.161 mmol)를 DME (20 mL) 및 물 (2 mL) 중 5-브로모-N-[[[(1S)-2-메톡시-1-메틸-에틸]-2-니트로-아닐린 (466 mg, 1.61 mmol), 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온 (US20130053362에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 522 mg, 2.09 mmol), 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.31 g, 4.03 mmol)의 탈기된 용액에 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 셀라이트™를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (603 mg, 99%)을 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.24 (t, J = 0.8 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 332.2.

[0364] 단계 3

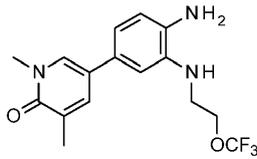
[0365] 중간체 7의 제조



[0366]

[0367] AcOH (0.28 mL, 4.84 mmol) 및 아연 (1.05 g, 16.12 mmol)을 MeOH (10 mL) 중 5-[3-[[[(1S)-2-메톡시-1-메틸-에틸]아미노]-4-니트로-페닐]-1,3-디메틸-피리딘-2-온 (534 mg, 1.61 mmol)의 용액에 첨가하고, 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트™를 통해 여과하고, EtOAc (10 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)으로 희석한 다음, 수성 상을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 7 (535 mg, 99%)을 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 - 6.65 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 5.1, 2.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.16 - 2.12 (m, 3H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 302.2.

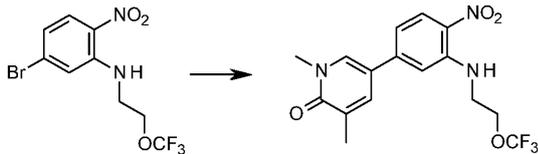
[0368] 중간체 8: 5-(4-아미노-3-((2-(트리플루오로메톡시)에틸)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온



[0369]

[0370] 단계 1

[0371] 1,3-디메틸-5-(4-니트로-3-((2-(트리플루오로메톡시)에틸)아미노)페닐)피리딘-2(1H)-온의 제조

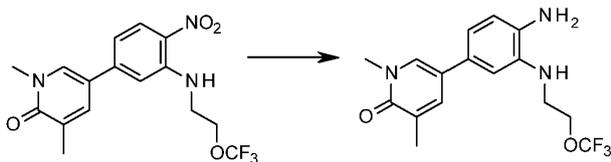


[0372]

[0373] DME (8 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 5-브로모-2-니트로-N-[(2-(트리플루오로메톡시)에틸)아닐린 (중간체 1, 단계 1; 320 mg, 1.16 mmol), 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온 (US20130053362 에서와 같이 제조됨, 348 mg, 1.40 mmol)의 용액을 버블링에 의해 10분 동안 탈기시켰다. 이어서, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.80 g, 2.44 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (134 mg, 0.116 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 탈기된 N<sub>2</sub> 버블링에 의해 추가로 10분 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 및 EtOAc (50 mL)로 희석한 다음, 수성 상을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (340 mg, 92%)을 수득하였다. MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 372.17.

[0374] 단계 2

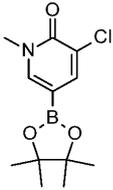
[0375] 중간체 8의 제조



[0376]

[0377] AcOH (0.184 mL, 3.21 mmol) 및 아연 분말 (0.70 g, 10.71 mmol)을 MeOH (7 mL) 중 1,3-디메틸-5-(4-니트로-3-((2-(트리플루오로메톡시)에틸)아미노)페닐)피리딘-2(1H)-온 (0.34 g, 1.07 mmol)의 용액에 첨가하고, 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트™를 통해 여과하고, EtOAc (10 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)으로 희석한 다음, 수성 상을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 8을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다 (0.29, 94%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.23 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 5H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 342.34.

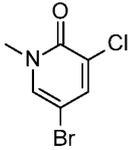
[0378] 중간체 9: 3-클로로-1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온



[0379]

[0380] 단계 1

[0381] 5-브로모-3-클로로-1-메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



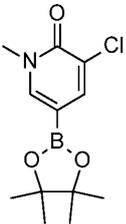
[0382]

[0383] 실온에서 MeOH (80 mL) 중 5-브로모-3-클로로피리딘-2(1H)-온 (4 g, 19.19 mmol)의 교반 용액에  $K_2CO_3$  (7.94 g, 57.57 mmol)의 첨가에 이어서 메틸 아이오다이드 (3.6 mL, 57.57 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 압력 하에 농축시키고, 물 (200 mL)로 희석하고, 수성 층을 DCM (3 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (4 g, 93%)을 고체로서 수득하였다. MS (ESI)  $[M+H]^+$  223.5.

[0384]

단계 2

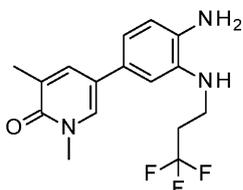
[0385] 중간체 9의 제조



[0386]

[0387] 디옥산 (80 mL) 중 5-브로모-3-클로로-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (4 g, 18 mmol) 및 아세트산칼륨 (5.3 g, 54 mmol)의 교반 용액을 질소로 15분 동안 퍼징하였다. 비스(피나콜레이트)디보란 (6.85 g, 27 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 질소로 30분 동안 다시 퍼징하였다.  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (0.73 g, 0.09 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트™를 통해 여과하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 MeOH의 구배 (0-3%)를 사용하여 정제한 다음,  $Et_2O$ 로 연화처리하여 중간체 9 (1.5 g, 31%)를 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 7.81 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.32 (s, 12H). MS (ESI)  $[M+H]^+$  270.2.

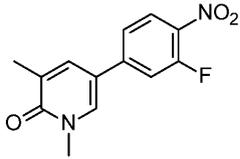
[0388] 중간체 10: 5-[4-아미노-3-(3,3,3-트리플루오로프로필아미노)페닐]-1,3-디메틸-피리딘-2-온



[0389]

[0390] 단계 1

[0391] 5-(3-플루오로-4-니트로-페닐)-1,3-디메틸-피리딘-2-온의 제조

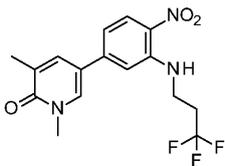


[0392]

[0393] DME (20 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (2.0 g, 9.09 mmol)의 용액에 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온 (US20130053362에서와 같이 제조됨, 4.53 g, 18.18 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.96 g, 9.09 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.05 g, 0.909 mmol) 및 물 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 80°C로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 표제 화합물 (2.2 g, 92%)을 감압 하에 건조시키고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.7, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 263.2.

[0394] 단계 2

[0395] 1,3-디메틸-5-[4-니트로-3-(3,3,3-트리플루오로프로필아미노)페닐]피리딘-2-온의 제조

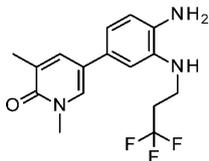


[0396]

[0397] DMF (7 mL) 중 5-(3-플루오로-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2-온 (350 mg, 1.335 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (461.1 mg, 3.34 mmol) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-아민 (196.2 mg, 1.735 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 유기 층을 물 (2 x 10 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 Et<sub>2</sub>O로 연화 처리하여 표제 화합물 (272 mg, 57%)을 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 - 8.20 (m, 2H), 7.49 (dt, J = 2.6, 1.8 Hz, 2H), 6.77 (dt, J = 5.8, 1.9 Hz, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 5H), 2.58 (dt, J = 10.5, 7.1 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 356.2.

[0398] 단계 3

[0399] 중간체 10의 제조

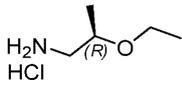


[0400]

[0401] MeOH (6 mL) 중 1,3-디메틸-5-[4-니트로-3-(3,3,3-트리플루오로프로필아미노)페닐]피리딘-2-온 (270 mg, 0.76 mmol)의 용액에 아세트산 (0.13 mL, 2.28 mmol) 및 아연 분말 (497 mg, 7.60 mmol)을 첨가하고, 현탁액을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트™를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (10 mL) 중에 용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축

시켜 중간체 10 (244 mg, 99%)을 고체로서 수득하였다. MS (ESI)  $[M+H]^+$  326.2.

[0402] 중간체 11: (R)-2-에톡시프로판-1-아민 히드록로라이드



[0403]

[0404] 단계 1

[0405] tert-부틸 (R)-(2-에톡시프로필)카르바메이트의 제조

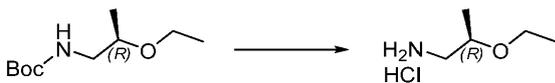


[0406]

[0407] THF (10 mL) 중 NaH (미네랄 오일 중 60%, 0.43 g, 10.7 mmol)의 현탁액에, THF (10 mL) 중 tert-부틸 (R)-(2-히드록시프로필)카르바메이트 (1.5 g, 8.56 mmol)를 0°C에서 적가하고 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 아이오도에탄 (1.7 g, 10.7 mmol)을 0°C에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (1 g, 57%)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0408] 단계 2

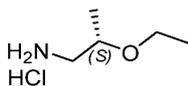
[0409] 중간체 11의 제조



[0410]

[0411] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (R)-(2-에톡시프로필)카르바메이트 (1 g, 4.92 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 10°C에서 디옥산 중 6M HCl (3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 증발시켜 중간체 11 (0.9 g)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0412] 중간체 12: (S)-2-에톡시프로판-1-아민 히드록로라이드



[0413]

[0414] 단계 1

[0415] tert-부틸 (S)-(2-에톡시프로필)카르바메이트의 제조

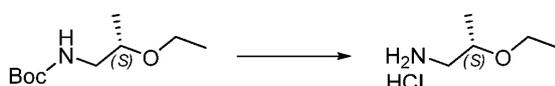


[0416]

[0417] (S)-(2-히드록시프로필)카르바메이트를 사용하여 중간체 11의 단계 1에 도시된 절차를 따라 표제 화합물 (1 g, 57%)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0418] 단계 2

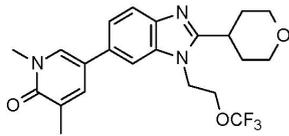
[0419] 중간체 12의 제조



[0420]

[0421] tert-부틸 (S)-(2-에톡시프로필)카르바메이트 (1 g, 4.92 mmol)를 사용하여 중간체 11의 단계 2의 절차를 따라 중간체 12 (0.8 g)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0422] 실시예 1: 1,3-디메틸-5-[2-테트라히드로피란-4-일-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-온 (화합물 1)의 합성

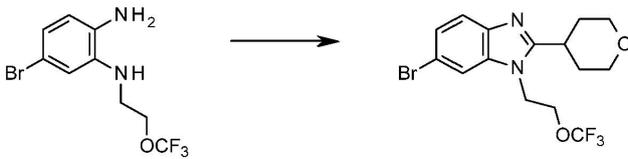


[0423]

[0424] 절차 A

[0425] 단계 1

[0426] 6-브로모-2-테트라히드로피란-4-일-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸의 제조



[0427]

[0428] DCM (5 mL) 중 4-브로모-N2-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤젠-1,2-디아민 (중간체 1, 150 mg, 0.50 mmol)의 용액에 테트라히드로피란-4-카르보닐 클로라이드 (78.2 mg, 0.527 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 물을 첨가하여 쉼팅하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 아미드를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

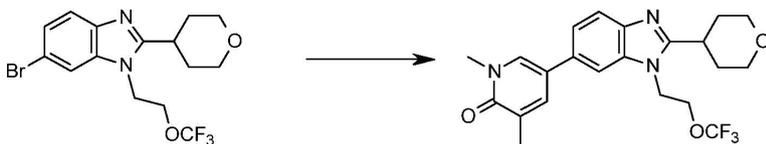
[0429] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 411.1, 413.1

[0430] 톨루엔 중 상기 화합물 (10 mL)에 pTSA (86.3 mg, 0.50 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120°C로 18 시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 물질을 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 용리액으로 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (140 mg, 64%)을 수득하였다.

[0431] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 393.1, 395.0.

[0432] 단계 2

[0433] 화합물 1의 제조



[0434]

[0435] DME (2 mL) 및 물의 혼합물 (0.2 mL) 중 6-브로모-2-테트라히드로피란-4-일-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸 (70 mg, 0.18 mmol), 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온 (US20130053362에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 53 mg, 0.21 mmol), 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (122 mg, 0.37 mmol)을 N<sub>2</sub>로 10 분 동안 버블링하여 탈기하였다. 이어서, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (21 mg, 0.018 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 10 분 동안 버블링하여 탈기하였다. 생성된 혼합물을 85°C로 3 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 및 EtOAc (30 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 헥산 중

EtOAc의 혼합물을 용리액으로 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 1 (23 mg, 30%)을 수득하였다.

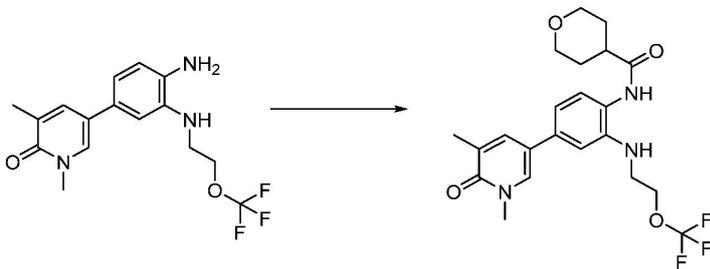
[0436]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 2.6, 1.1$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), (4.54 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.35 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.17 (dd,  $J = 11.7, 2.6$  Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (td,  $J = 11.9, 1.9$  Hz, 2H), 3.21 - 3.00 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.38 - 2.16 (m, 2H), 1.87 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H).

[0437] MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  436.2.

[0438] 절차 B

[0439] 단계 1

[0440] N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(트리플루오로메톡시)에틸)아미노)페닐)테트라히드로-2H-피란-4-카르복사미드의 제조



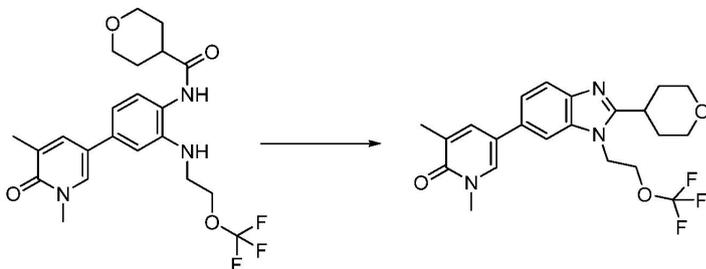
[0441]

[0442] DCM (200 mL) 중 테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산 (6.4 g, 49.2 mmol)의 교반 용액을 T3P™ (EtOAc 중 50%) (23.0 g, 61.5 mmol)에 실온에서 첨가하고 반응 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 이어서 DCM (20 mL) 중 중간체 8 (14.0 g, 41.1 mmol) 및 DIPEA (10.6 g, 82 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성물을 EtOAc (300 mL X 3)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (150 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 생성물을  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 연화처리하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (13.0 g, 63%)을 고체로서 수득하였다.

[0443]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  454.35.

[0444] 단계 2

[0445] 1,3-디메틸-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-(트리플루오로메톡시)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피리딘-2(1H)-온의 제조



[0446]

[0447] 아세트산 (320 mL) 중 N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(트리플루오로메톡시)에틸)아미노)페닐)테트라히드로-2H-피란-4-카르복사미드 (13.0 g, 28.7 mmol)의 교반 용액을  $100^\circ\text{C}$ 에서 14 시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 진공 하에 아세트산을 증발시켰다. 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액 (500 mL)을 잔류물에 첨가하여 남아있는 산을 중화시키고, EtOAc (300 mL)를 사용하여 혼합물을 추출하였다. 유기 층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. DCM 중 4% MeOH를 용리액으로 사용하여 조 생성

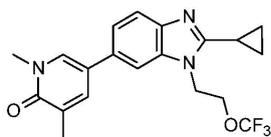
물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 11.0 g을 수득하였으며, 이를 추가로 톨루엔으로 결정화하여 화합물 1 (6.6 g, 53%)을 고체로서 수득하였다.

[0448]  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 2.6, 1.1$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), (4.54 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.35 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.17 (dd,  $J = 11.7, 2.6$  Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (td,  $J = 11.9, 1.9$  Hz, 2H), 3.21 - 3.00 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.38 - 2.16 (m, 2H), 1.87 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H).

[0449] MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  436.2.

[0450] 실시예 2

[0451] 5-[2-시클로프로필-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸피리딘-2-온 (화합물 2)

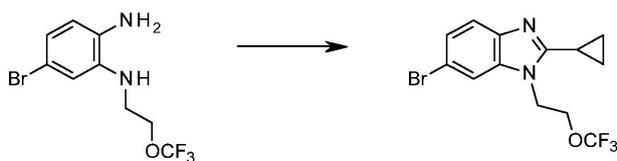


[0452]

[0453] 절차 A

[0454] 단계 1

[0455] 6-브로모-2-시클로프로필-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸의 제조



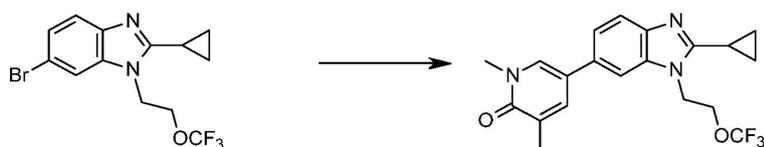
[0456]

[0457] MeOH (4 mL) 중 4-브로모-N2-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤젠-1,2-디아민 (중간체 1, 150 mg, 0.50 mmol)의 용액에 시클로프로판카르보알데히드 (35 mg, 0.502 mmol)를 신속하게 첨가하고, 이어서 아세트산 (0.143 mL, 2.51 mmol)을 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 증발시킨 다음, EtOAc (20 mL) 및 포화  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 용리액으로 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (88 mg, 45%)을 수득하였다.

[0458] MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  349.0, 351.0.

[0459] 단계 2

[0460] 화합물 2의 제조



[0461]

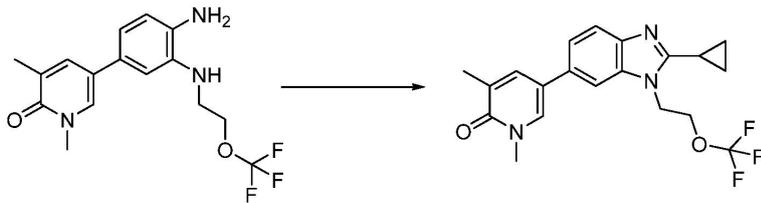
[0462] DME (2 mL) 및 물 (0.1 mL) 중 6-브로모-2-시클로프로필-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸 (88 mg, 0.252 mmol), 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온 (US20130053362에 기재된 바와 같이 제조됨, 63 mg, 0.252 mmol)의 용액을  $\text{N}_2$ 로 10 분 동안 버블링하여 탈기하였다. 이어서 혼합물에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (172 mg, 0.529 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (29 mg, 0.025 mmol)를 첨가한 다음  $\text{N}_2$ 로 10 분 동안 버블링하여 탈기하였다. 생성된 혼합물을  $85^\circ\text{C}$ 로 3 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$

(10 mL) 및 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 용리액으로 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 2 (56 mg, 57%)를 수득하였다.

[0463] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 4.59 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H).

[0464] [M+H]<sup>+</sup> 392.2.

[0465] 절차 B



[0466]

[0467] 아세트산 (560 mL) 중 중간체 8 (14.0 g, 41.0 mmol) 및 시클로프로판카르브알데히드 (3.44 g, 49.0 mmol)의 용액을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (1 L)을 잔류물에 첨가하여 남아있는 산을 중화시키고, 생성물을 EtOAc (150 mL X 3)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 3% MeOH을 사용하여 정제하였다. 합한 분획을 감압 하에 농축시켜 담황색 고체 5.2 g을 수득하였으며, 이를 아세톤으로 추가 결정화하여 (두 배치에서) 화합물 2 (총 4.68 g, 30%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0468] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 4.59 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H).

[0469] [M+H]<sup>+</sup> 392.2.

[0470] 실시예 3

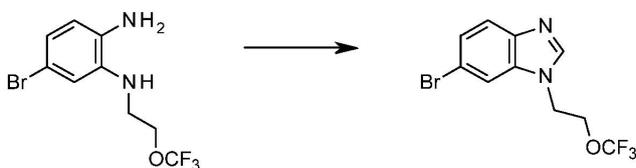
[0471] 1,3-디메틸-5-[3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-온 (화합물 3)



[0472]

[0473] 단계 1

[0474] 6-브로모-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸의 제조



[0475]

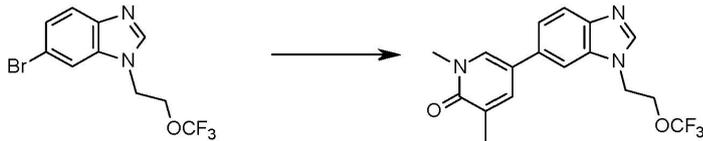
[0476] 4-브로모-N<sup>2</sup>-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤젠-1,2-디아민 (중간체 1, 150 mg, 0.502 mmol)을 트리에틸 오르토포르메이트 (10 mL) 중에 용해시키고, 용액을 5 분 동안 교반하였다. 이어서 pTSA (10 mg, 0.05 mmol)를 첨가

하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 유기 상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다 (100 mg, 65%).

[0477] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 309.1, 311.1.

[0478] 단계 2

[0479] 화합물 3의 제조



[0480]

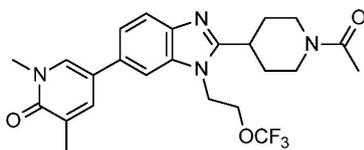
[0481] DME (2 mL) 및 물 (0.1 mL) 중 6-브로모-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸 (50 mg, 0.162 mmol), 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온 (US20130053362에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 48 mg, 0.194 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub>로 10 분 동안 버블링하여 탈기하였다. 이어서, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111 mg, 0.340 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19 mg, 0.016 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N<sub>2</sub>로 10 분 동안 버블링하여 탈기하였다. 생성된 혼합물을 85°C로 3 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 및 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 hexan 중 EtOAc의 혼합물에 이어서 DCM 중 MeOH를 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 3 (56 mg, 38%)을 수득하였다.

[0482] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.37 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

[0483] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 352.4.

[0484] 실시예 4

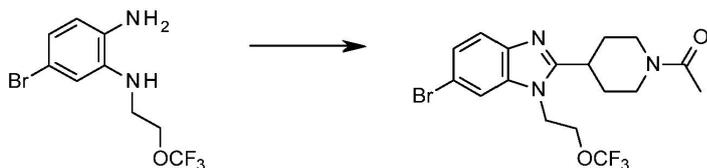
[0485] 5-[2-(1-아세틸-4-피페리딜)-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸피리딘-2-온 (화합물 4)



[0486]

[0487] 단계 1

[0488] 1-[4-[6-브로모-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-2-일]-1-피페리딜]에탄논의 제조



[0489]

[0490] DCM (5 mL) 중 4-브로모-N2-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤젠-1,2-디아민 (중간체 1, 140 mg, 0.468 mmol)의 용액에, 1-아세틸피페리딘-4-카르보닐 클로라이드 (93.1 mg, 0.491 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을

실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 물을 첨가하여 쉐킷하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 아미드를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

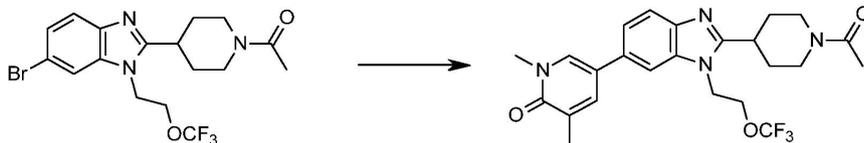
[0491] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 454.0.

[0492] 톨루엔 (10 mL) 중 상기 화합물, 및 pTSA (80 mg, 0.468 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 110°C로 18 시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 EtOAc을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (140 mg, 64%)을 수득하였다.

[0493] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 434.0, 436.0.

[0494] 단계 2

[0495] 화합물 4의 제조



[0496]

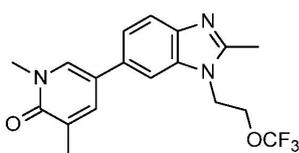
[0497] DME (2 mL) 및 물 (0.2 mL)의 혼합물 중 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온(US20130053362에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 54.8 mg, 0.246 mmol), 1-[4-[6-브로모-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-2-일]-1-피페리딘]에탄논 (89 mg, 0.21 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23.7 mg, 0.02 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (140 mg, 0.43 mmol)의 혼합물을 85°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 EtOAc (30 mL)에 이어서 포화 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물 4 (20 mg, 21%)를 수득하였다.

[0498] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.85 (dd, J = 11.1, 1.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.46 - 3.31 (m, 2H), 2.80 (td, J = 13.0, 2.4 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 1H).

[0499] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 477.3.

[0500] 실시예 5

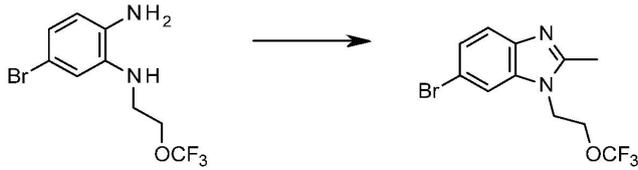
[0501] 1,3-디메틸-5-[2-메틸-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]피리딘-2-일]피리딘-2-온 (화합물 5)



[0502]

[0503] 단계 1

[0504] 6-브로모-2-메틸-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸의 제조



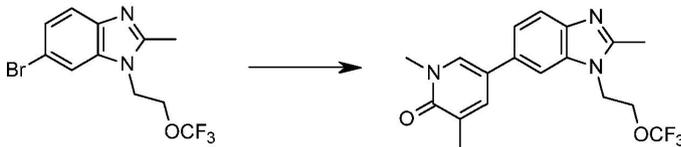
[0505]

[0506] 트리메틸 오르토아세테이트 (1.25 mL) 중 중간체 1 (67 mg, 0.224 mmol)의 용액에 6 N HCl (37  $\mu$ L, 0.224 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM (40 mL)으로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 용리액으로 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (44 mg, 55%)을 수득하였다.

[0507] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 323.0, 325.0.

[0508] 단계 2

[0509] 화합물 5의 제조



[0510]

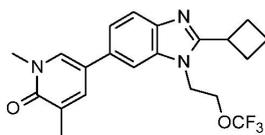
[0511] DME (2 mL) 및 물 (0.1 mL) 중 6-브로모-2-메틸-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸 (44 mg, 0.136 mmol), 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온 (US20130053362에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 41 mg, 0.163 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub>로 10 분 동안 버블링하여 탈기하였다. 이어서, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (93 mg, 0.286 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0.014 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N<sub>2</sub>로 10 분 동안 버블링하여 탈기하였다. 생성된 혼합물을 85°C로 3 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 및 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 용리액으로 헥산 중 EtOAc의 혼합물에 이어서 DCM 중 MeOH를 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 5 (7.8 mg, 16%)를 수득하였다.

[0512] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.3, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.25 (d, J = 0.5 Hz, 3H).

[0513] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 366.2.

[0514] 실시예 6

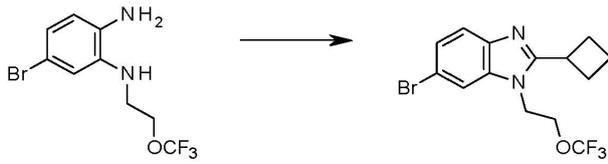
[0515] 5-[2-시클로부틸-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-피리딘-2-온 (화합물 6)



[0516]

[0517] 단계 1

[0518] 6-브로모-2-시클로부틸-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸의 제조



[0519]

[0520] DMF (2 mL), DIPEA (0.1 mL, 0.575 mmol), 시클로부탄카르복실산 (0.04 mL, 0.374 mmol) 중 중간체 1 (86 mg, 0.288 mmol)의 용액에 HATU (0.109 g, 0.288 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물에 EtOAc (20 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 아미드를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

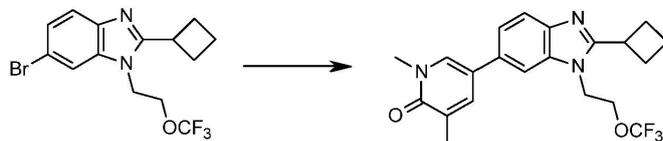
[0521] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 383.1, 383.3.

[0522] 톨루엔 (6 mL) 중 상기 잔류물에 pTSA (49 mg, 0.288)를 첨가하고, 혼합물을 100°C로 18 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시킨 다음 감압 하에 농축하였다. 잔류물에 EtOAc (20 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0523] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 363.0, 365.0.

[0524] 단계 2

[0525] 화합물 6의 제조



[0526]

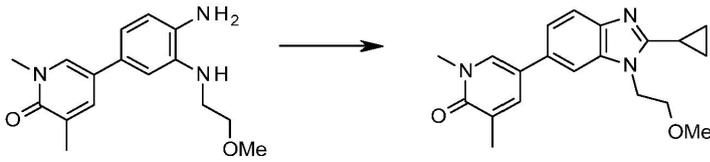
[0527] DME (2 mL) 및 물 (0.1 mL) 중 6-브로모-2-시클로부틸-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸 (50 mg, 0.162 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-온 (US20130053362에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 48 mg, 0.194 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub>로 10 분 동안 버블링하여 탈기하였다. 이어서, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111 mg, 0.340 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19 mg, 0.016 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N<sub>2</sub>로 10 분 이상 버블링하였다. 생성된 혼합물을 85°C로 3 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물에 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 및 EtOAc (30 mL)를 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 EtOAc의 혼합물에 이어서 DCM 중 MeOH를 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 혼합물을 추가로 정제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물 6 (56 mg, 38%)을 수득하였다.

[0528] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 4.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.74 - 2.52 (m, 2H), 2.52 - 2.34 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 - 1.94 (m, 2H).

[0529] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 406.1.

[0530] 실시예 7

[0531] 5-[2-시클로프로필-3-(2-메톡시에틸)벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-피리딘-2-온 (화합물 7)



[0532]

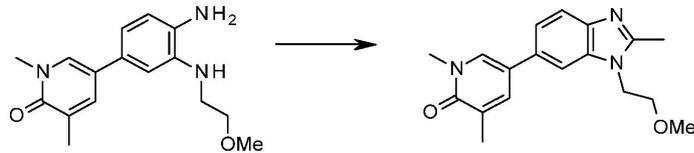
[0533] MeOH (4 mL) 중 중간체 2 (80 mg, 0.278 mmol)의 용액에 시클로프로판카르브알데히드 (0.021 mL, 0.278 mmol)를 첨가하고 이어서 아세트산 (0.08 mL, 1.39 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, EtOAc (20 mL)에 이어서 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 용리액으로 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 7 (13 mg, 14%)을 수득하였다.

[0534] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (dd, J = 8.3, 0.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.6, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 - 3.68 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.25 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.17 - 1.99 (m, 1H), 1.31 - 1.16 (m, 2H), 1.18 - 1.00 (m, 2H).

[0535] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 338.2.

[0536] 실시예 8

[0537] 5-[3-(2-메톡시에틸)-2-메틸-벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸피리딘-2-온 (화합물 8)



[0538]

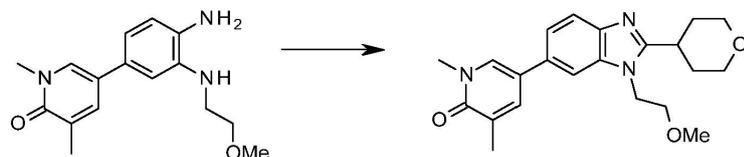
[0539] 트리메틸 오르토아세테이트 (1 mL) 중 중간체 2 (49 mg, 0.171 mmol)의 용액에 6 N HCl (0.028 mL, 0.171 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (40 mL)을 첨가하고, 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 DCM (2 x 20 mL)으로 역추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물 8 (24 mg, 41%)을 수득하였다.

[0540] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.65 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H).

[0541] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: 312.2

[0542] 실시예 9

[0543] 5-[3-(2-메톡시에틸)-2-테트라히드로피란-4-일-벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸 피리딘-2-온 (화합물 9)



[0544]

[0545] DCM (5 mL) 중 중간체 2 (56 mg, 0.195 mmol)의 용액에 테트라히드로피란-4-카르보닐 클로라이드 (30 mg, 0.21

mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 첨가하고, 이어서 EtOAc (50 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 아미드를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0546] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 400.2.

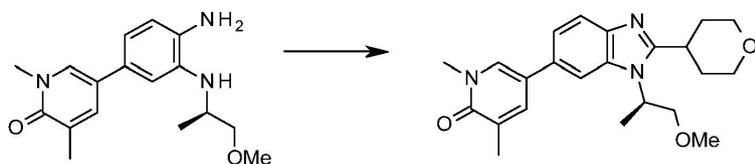
[0547] 톨루엔 (5 mL) 중 상기 화합물, 및 pTSA(33 mg, 0.195 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C로 18 시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 다음 감압 하에 농축하였다. 잔류물에 EtOAc (50 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 EtOAc의 혼합물에 이어서 EtOAc 중 MeOH를 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 물질을 정제용 HPLC에 의해 재정제하여 화합물 9 (17 mg, 20%)를 수득하였다.

[0548] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (td, J = 12.0, 1.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H).

[0549] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 382.2.

[0550] 실시예 10

[0551] 5-[3-[(1R)-2-메톡시-1-메틸-에틸]-2-테트라히드로피란-4-일-벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-피리딘-2-온 (화합물 10)



[0552]

[0553] DCM (1.5 mL) 중 중간체 3 (50 mg, 0.166 mmol)의 용액에 테트라히드로피란-4-카르보닐 클로라이드 (22 μL, 0.174 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 EtOAc (50 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 아미드를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0554] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 414.2.

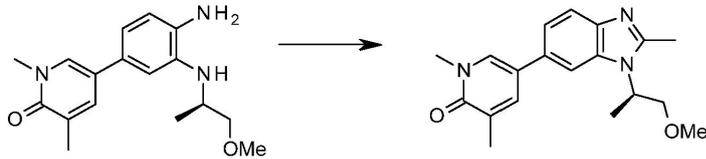
[0555] 톨루엔 중 상기 화합물의 용액 (2 mL)에 pTSA (29 mg, 0.166 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 110°C로 20 시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물, EtOAc (50 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 10 (6.9 mg, 11%)을 수득하였다.

[0556] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 9.7, 8.1 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 13.5, 1.5 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J = 13.5, 3.6, 2.0 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0557]  $[M+H]^+$  396.2.

[0558] 실시예 11

[0559] 5-[3-[(1R)-2-메톡시-1-메틸-에틸]-2-메틸-벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸 피리딘-2-온 (화합물 11)



[0560]

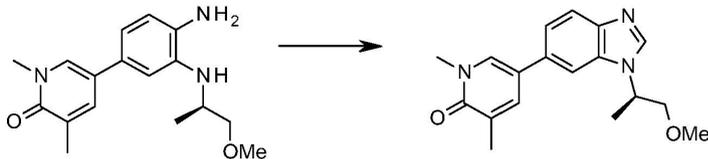
[0561] 중간체 3 (50 mg, 0.166 mmol)을 트리메틸 오르토아세테이트 (2 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. p-TSA (3.2 mg, 0.017 mmol)를 이어서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 EtOAc (30 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 용리액으로 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 11 (8 mg, 15%)을 수득하였다.

[0562] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 12.7, 7.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 9.7, 8.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0563] MS (ESI)  $[M+H]^+$  326.1.

[0564] 실시예 12

[0565] 5-[3-[(1R)-2-메톡시-1-메틸-에틸]벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-피리딘-2-온 (화합물 12)



[0566]

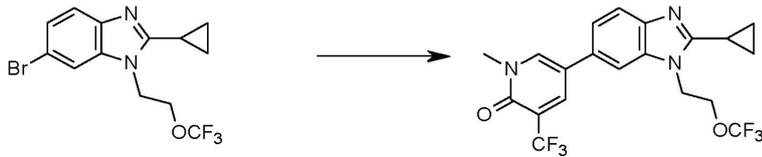
[0567] 중간체 3 (50 mg, 0.17 mmol)을 트리에틸 오르토포르메이트 (2 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서 p-TSA (3.2 mg, 0.017 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 EtOAc (30 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 용리액으로 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 12 (33 mg, 64%)를 수득하였다.

[0568] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 3.71 (ddd, J = 14.4, 9.8, 5.2 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0569] MS (ESI)  $[M+H]^+$  312.2.

[0570] 실시예 13

[0571] 5-[2-시클로프로필-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-5-일]-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-온 (화합물 13)



[0572]

[0573]

DME (2 mL) 및 물 (0.1 mL) 중 6-브로모-2-시클로프로필-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸 (실시예 2, 단계 1; 50 mg, 0.143 mmol) 및 중간체 4 (43 mg, 0.143 mmol)의 용액을 10 분 동안 버블링하여 탈기시켰다. 이어서, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0.014 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 10 분 동안 탈기하였다. 생성된 혼합물을 85°C로 3 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물에 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 및 EtOAc (10 mL)를 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 hexan 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 13 (9 mg, 14%)을 수득하였다.

[0574]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.33 - 8.24 (m, 2H), 7.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.31 - 2.09 (m, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 4H)

[0575]

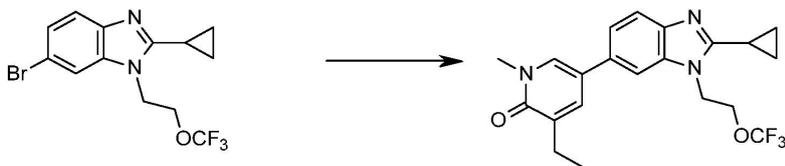
MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 446.2.

[0576]

실시예 14

[0577]

5-(2-시클로프로필-3-프로필벤즈이미다졸-5-일)-3-에틸-1-메틸피리딘-2-온 (화합물 14)



[0578]

[0579]

디옥산 (1.2 ml) 중 6-브로모-2-시클로프로필-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸 (실시예 2, 단계 1, 50 mg, 0.143 mmol)의 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (116.6 mg, 0.36 mmol), 중간체 5 (53.5 mg, 0.215 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16.6 mg, 0.014 mmol) 및 물 (0.1 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 버블링에 의해 탈기한 다음, 생성된 혼합물을 80°C로 18 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 감압 하에 농축하였다. 잔류물에 EtOAc (20 ml)를 첨가하고, 유기 층을 물 (5 ml)로 세척하였다. 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 hexan 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 14 (8.5 mg, 15%)을 수득하였다.

[0580]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.60 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.66 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.00 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 1.27 (dt, J = 14.9, 6.1 Hz, 5H), 1.19 - 1.10 (m, 2H).

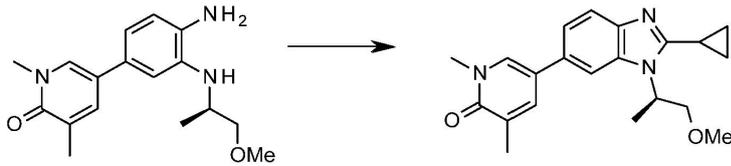
[0581]

MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 406.2.

[0582]

실시예 15

[0583] 5-[2-시클로프로필-3-[(1R)-2-메톡시-1-메틸에틸]벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸 피리딘-2-온 (화합물 15)



[0584]

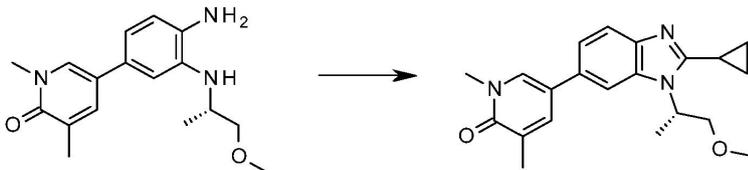
[0585] 중간체 3 (63 mg, 0.21 mmol)을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 시클로프로판카르브알데히드 (16  $\mu$ L, 0.21 mmol)을 신속하게 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (60  $\mu$ L, 1.05 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 이 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액로서 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 이용하여 정제한 다음 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 15 (21 mg, 29%)를 수득하였다.

[0586]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J$  = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 3.92 (dd,  $J$  = 9.8, 7.7 Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J$  = 9.8, 5.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.70 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.32 - 1.26 (m, 1H), 1.17 - 1.12 (m, 1H), 1.12 - 1.06 (m, 2H).

[0587] MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  352.2.

[0588] 실시예 16

[0589] 5-[2-시클로프로필-3-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에틸]벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸 피리딘-2-온 (화합물 17)



[0590]

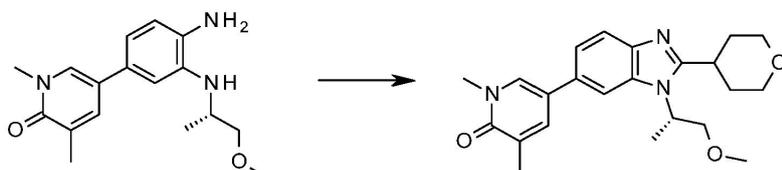
[0591] 중간체 7 (100 mg, 0.332 mmol)을 MeOH (3 mL) 중에 용해시키고, 시클로프로판카르브알데히드 (25  $\mu$ L, 0.332 mmol)을 신속하게 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (95  $\mu$ L, 1.66 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고 이어서 용리액으로 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 17 (33 mg, 29%)을 수득하였다.

[0592]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J$  = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 3.91 (dd,  $J$  = 9.8, 7.7 Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J$  = 9.8, 5.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.69 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.31 - 1.25 (m, 1H), 1.16 - 1.10 (m, 1H), 1.10 - 1.05 (m, 2H).

[0593] MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  352.2.

[0594] 실시예 17

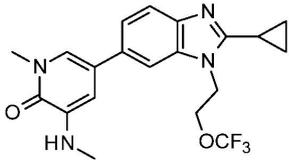
[0595] 5-[3-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에틸]-2-테트라히드로피란-4-일-벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸피리딘-2-온 (화합물 18)



[0596]



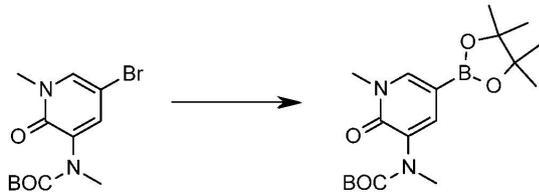
[0608] 5-[2-시클로프로필-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-5-일]-1-메틸-3-(메틸 아미노)피리딘-2-온 (화합물 20)



[0609]

[0610] 단계 1

[0611] tert-부틸 N-메틸-N-[1-메틸-2-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-피리딜]카르바메이트의 제조



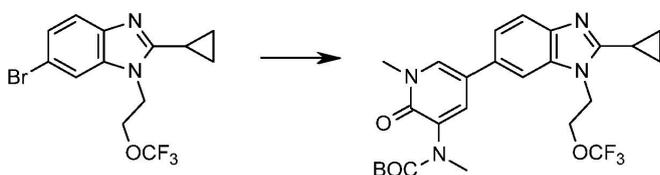
[0612]

[0613] 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (380 mg, 1.49 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (51 mg, 0.062 mmol) 및 KOAc (306 mg, 3.12 mmol)를 디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 N-(5-브로모-1-메틸-2-옥소-3-피리딜)-N-메틸-카르바메이트 (W02015058160에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 396 mg, 1.25 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 N<sub>2</sub>로 버블링하여 탈기한 다음, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 90°C로 18 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (10 ml) 및 물 (10 ml)로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 용리액으로 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (125 mg, 28%)을 고체로서 수득하였다.

[0614] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.33 - 1.16 (m, 21H).

[0615] 단계 2

[0616] tert-부틸 N-[5-[2-시클로프로필-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-5-일]-1-메틸-2-옥소-3-피리딜]-N-메틸-카르바메이트의 제조



[0617]

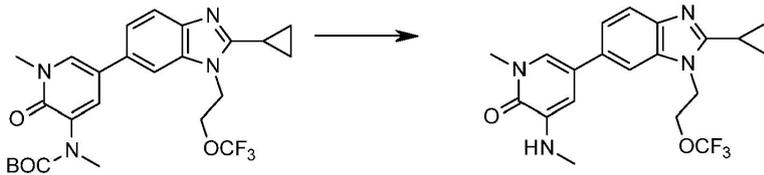
[0618] DME (2 mL) 중 6-브로모-2-시클로프로필-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸 (실시예 2, 단계 1, 50 mg, 0.143 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-메틸-N-[1-메틸-2-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-피리딜]카르바메이트 (78 mg, 0.215 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (116 mg, 0.358 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17 mg, 0.014 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 버블링하여 5 분 동안 탈기한 다음, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 90 °C에서 18 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 유기 상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 용리액으로 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (65 mg, 89 %)을 고체로서 수득하였다.

[0619]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dt,  $J$  = 9.9, 4.0 Hz, 2H), 4.53 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 4.28 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.25 - 1.12 (m, 11H), 1.12 - 1.01 (m, 2H).

[0620] MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  507.2.

[0621] 단계 3

[0622] 화합물 20의 제조



[0623]

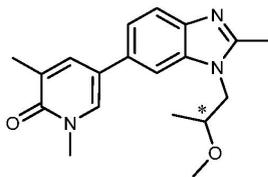
[0624] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[2-시클로프로필-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-5-일]-1-메틸-2-옥소-3-피리딜]-N-메틸-카르바메이트 (67 mg, 0.132 mmol)의 용액에 TFA (0.10 mL, 1.32 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL)으로 켄칭하고, 고체  $\text{NaHCO}_3$ 을 발포가 멈출 때까지 첨가하였다. 유기 상을 EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 수집하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 MeOH의 혼합물을 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물 20 (10.7 mg, 20%)을 수득하였다.

[0625]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (dd,  $J$  = 8.3, 0.5 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.43 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 5.11 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.60 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 4.36 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.91 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 3H), 1.99 (dd,  $J$  = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 2H), 1.19 - 1.09 (m, 2H).

[0626] MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  407.22.

[0627] 실시예 20

[0628] 5-[3-(2-메톡시프로필)-2-메틸벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸피리딘-2-온 (화합물 21a 및 21b)



[0629]

[0630] 트리메틸 오르토아세테이트 (3 mL) 중 중간체 6 (100 mg, 0.332 mmol)의 용액에 6 N 수성 HCl (0.055 mL, 0.332 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM (40 mL)으로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 MeOH의 혼합물을 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 SFC 정제 (AD 10 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$  등용 매 15% MeOH + 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 10 mL/분, 100 bar, 35 $^\circ\text{C}$ )에 의해 정제하여 화합물 21a (11.1 mg) 및 화합물 21b (4.3 mg)를 고체로서 수득하였다.

[0631] 화합물 21a: 체류 시간 = 11.75 분;

[0632]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J$  = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J$  = 10.7, 2.6 Hz, 2H), 4.04 (qd,  $J$  = 14.9, 6.1 Hz, 2H), 3.64 (ddd,  $J$  = 8.0, 6.2,

4.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.56 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0633] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 326.2.

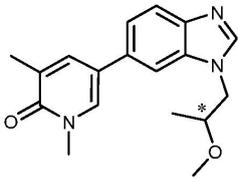
[0634] 화합물 21b: 체류 시간 = 13.12 분;

[0635] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 10.7, 2.6 Hz, 2H), 4.04 (qd, J = 14.9, 6.1 Hz, 2H), 3.64 (ddd, J = 8.0, 6.2, 4.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.56 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0636] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 326.2.

[0637] 실시예 21

[0638] 5-[3-(2-메톡시프로필)벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸피리딘-2-온 (화합물 22a 및 22b)



[0639]

[0640] 포름산 (1 mL) 중 중간체 6 (154.0 mg, 0.511 mmol)의 용액을 40°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)에 붓고, 추가의 고체 NaHCO<sub>3</sub>을 pH 7에 도달할 때까지 첨가하였다. 수성 층을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. DCM 중 MeOH의 혼합물을 용리액으로 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 SFC 정제 (1A 10 x 250 mm, 5 μm 등용매 30% EtOH + 0.1% NH<sub>4</sub>OH, 10 mL/분 100 bar, 35°C)에 의해 화합물 22a (24.8 mg; 24%) 및 화합물 22b (31.2 mg; 30%)를 고체로서 수득하였다.

[0641] 화합물 22a: 체류 시간 = 12.65 분;

[0642] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 15.2, 1.8 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.11 (qd, J = 14.7, 5.6 Hz, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0643] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 312.2.

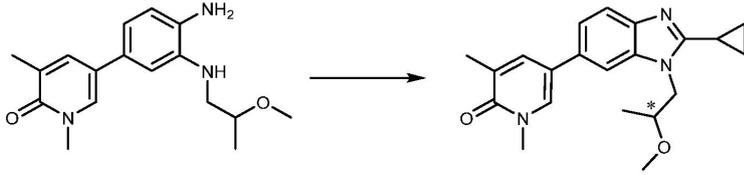
[0644] 화합물 22b: 체류 시간 = 16.75 분;

[0645] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 15.2, 1.8 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.11 (qd, J = 14.7, 5.6 Hz, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0646] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 312.2.

[0647] 실시예 22

[0648] 5-[2-시클로프로필-3-(2-메톡시프로필)벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸피리딘-2-온 (화합물 23a 및 23b)의 제조



[0649]

[0650] 중간체 6 (73 mg, 0.242 mmol)을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 시클로프로판카르브알데히드 (20  $\mu$ L, 0.266 mmol)을 신속하게 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (69  $\mu$ L, 1.211 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 용리액으로서 DCM 중 MeOH의 혼합물을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 화합물 23의 이성질체를 반정제용 SFC (조건: ID 10 x 250 mm, 5  $\mu$ M 등용매 30% IPA + 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 10 mL/분 100 bar)로 분리하여 화합물 23a (9 mg, 11%) 및 화합물 23b (9 mg, 11%)을 고체로서 수득하였다.

[0651] 화합물 23a: 체류 시간 = 23.40;

[0652]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (dd, J = 8.3, 0.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 14.9, 7.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 14.9, 4.3 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 7.9, 6.2, 4.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.36 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 3H), 1.21 - 1.09 (m, 3H).

[0653] MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  352.2.

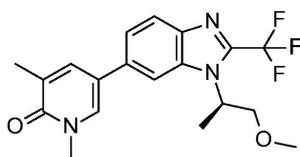
[0654] 화합물 23b: 체류 시간 = 26.11;

[0655]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 14.9, 7.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 14.9, 4.3 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 7.9, 6.2, 4.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.34 (ddd, J = 9.0, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 8.3 Hz, 3H), 1.19 - 1.06 (m, 3H).

[0656] MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  352.3.

[0657] 실시예 23

[0658] 5-[3-[(1R)-2-메톡시-1-메틸-에틸]-2-(트리플루오로메틸)벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸피리딘-2-온 (화합물 26)



[0659]

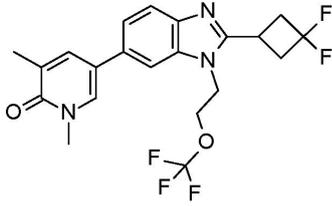
[0660] TFA (1.5 mL) 중 중간체 3 (134 mg, 0.445 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에서 70 $^\circ\text{C}$ 로 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL)에 부은 다음, 추가의 고체  $\text{NaHCO}_3$ 을 ~8의 pH에 도달할 때까지 첨가하였다. 수성 혼합물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 MeOH의 혼합물을 사용하여 수득된 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이어서  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 연화처리하여 화합물 26 (76.3 mg, 45%)을 고체로서 수득하였다.

[0661]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.76 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[0662] MS (ESI)  $[M+H]^+$  380.2.

[0663] 실시예 24

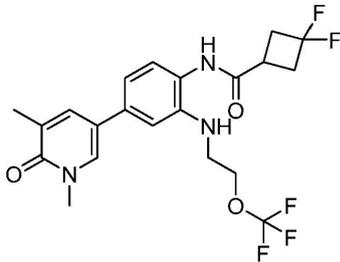
[0664] 5-[2-(3,3-디플루오로시클로부틸)-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸피리딘-2-온 (화합물 27)



[0665]

[0666] 단계 1

[0667] N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(트리플루오로메톡시)에틸)아미노)페닐)-3,3-디플루오로시클로부탄카르복사미드의 제조

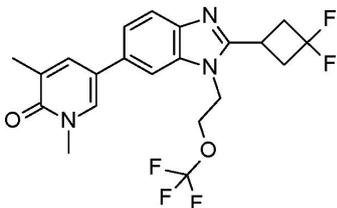


[0668]

[0669] DCM (5 mL) 중 중간체 8 (57.3 mg, 0.168 mmol)의 용액에 3,3-디플루오로시클로부탄카르보닐 클로라이드 (25.9 mg, 0.168 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (10 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL)에 이어서 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0670] 단계 2

[0671] 화합물 27의 제조



[0672]

[0673] 톨루엔 (5 mL) 중 N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(트리플루오로메톡시)에틸)아미노)페닐)-3,3-디플루오로시클로부탄카르복사미드 (이전 단계로부터 직접)의 용액에 pTSA (31.9 mg, 0.168 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 18 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. DCM 중 MeOH의 혼합물을 용리액으로 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 정제용 HPLC에 의해 화합물 27 (10.6 mg, 14%)을 고체로서 수득하였다.

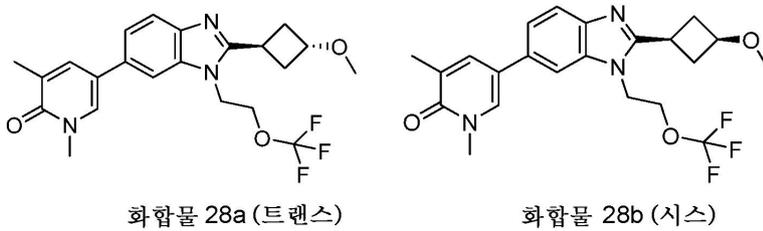
[0674]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 4.38 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 5.1

Hz, 2H), 3.59 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 3.48 (td, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.19 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

[0675] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 442.3.

[0676] 실시예 25

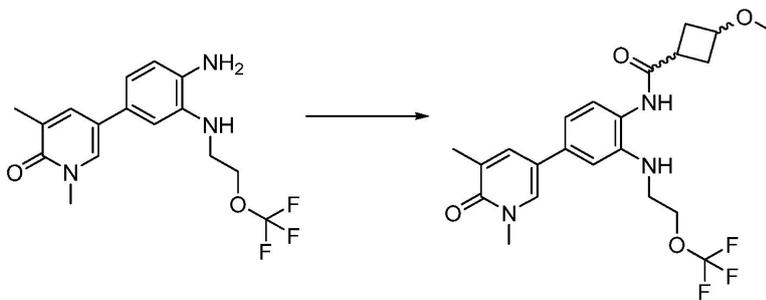
[0677] 1,3-디메틸-5-[2-(3-메톡시시클로부틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)에틸)벤즈이미다졸 -5-일]피리딘-2-온 (화합물 28a 및 28b)



[0678]

[0679] 단계 1

[0680] N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(트리플루오로메톡시)에틸)아미노)페닐)-3-메톡시시클로부탄-1-카르복사미드의 제조



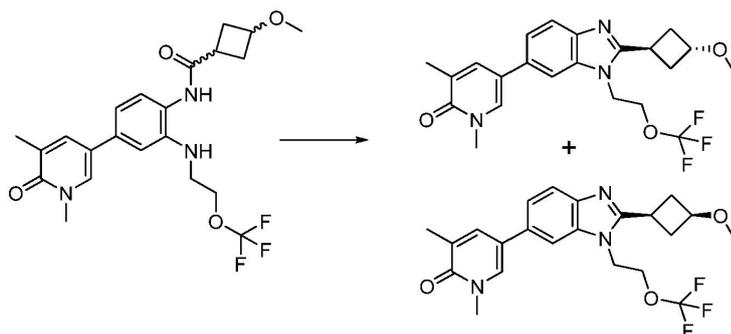
[0681]

[0682] DCM (4 mL) 중 3-메톡시시클로부탄-1-카르복실산 (0.148 g, 1.1432 mmol)의 교반 용액에 HATU (0.501 g, 1.3191 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10 분 동안 교반되도록 하고 이어서 DCM (1 mL) 중 중간체 8 (0.3 g, 0.8794 mmol) 및 DIPEA (0.3 mL, 1.7580 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (25 mL)으로 희석하고, 생성물을 DCM (20 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로 DCM 중 3-5% MeOH을 사용하여 정제하였다. 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.04 g, 93%)를 수득하였다.

[0683] [M+H]<sup>+</sup> 454.35.

[0684] 단계 2

[0685] 화합물 28a 및 28b의 제조



[0686]

[0687] 아세트산 (5 mL) 중 N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(트리플루오로메톡시)에틸)아미노)페닐)-3-메톡시클로부탄-1-카르복사미드 (0.4 g, 0.8826 mmol)의 용액을 110°C에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM (20 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 생성물을 정제용 HPLC에 의해 개질체로서 0.3% DEA를 함유하는 헥산 중 15-65% IPA:MeOH (1:1 v/v)을 사용하여 정제하여 화합물 28a (트랜스) (0.07 g) 및 화합물 28b (시스) (0.210 g, 73%)를 수득하였다. 선택적 조사를 포함하는 NMR 분석을 통해 시스/트랜스 평가를 달성하였다.

[0688] 화합물 28a (트랜스):

[0689] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.2 및 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.70-4.34 (m, 2H), 4.33-4.27 (m, 3H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.27 (s, 3H). [M+H]<sup>+</sup> 436.36

[0690] 화합물 28b (시스):

[0691] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 1.6 Hz 및 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.43-4.42 (m, 2H), 4.30-4.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.27 (s, 3H). [M+H]<sup>+</sup> 436.36

[0692] 실시예 26

[0693] 1,3-디메틸-5-[2-테트라히드로푸란-3-일-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-온 (화합물 29a 및 29b)



[0694]

[0695] 테트라히드로푸란-3-카르브알데히드 (26 mg, 0.258 mmol)를 MeOH (2 mL) 중 중간체 8 (88 mg, 0.258 mmol)의 용액에 신속하게 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (0.074 mL, 1.29 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, EtOAc (20 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 용리액으로 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 라세미 형태의 화합물 29 (90 mg)를 수득하였다. 이어서, 생성물을 역상 HPLC에 이어서 SFC 정제 (IC 10 x 250 mm, 5 μm 등용매 45% IPA + 0.1% NH<sub>4</sub>OH, 10 mL/분 100 bar) 상에서 정제하여 화합물 29a (1.24 mg) 및 화합물 29b (1.24 mg)를 수득하였다.

[0696] 화합물 29a: 체류 시간 = 14.56 분;

[0697] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 2H), 4.32 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.63 - 2.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

[0698] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 422.2.

[0699] 화합물 29b: 체류 시간 = 17.09 분;

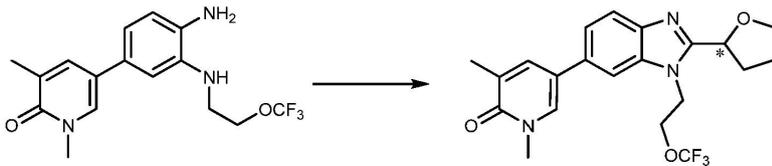
[0700]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 2.5, 1.1$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 2H), 4.32 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.27 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 4.08 (t,  $J = 16.7, 8.4$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 15.4, 7.3$  Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.55 - 2.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

[0701] MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.2.

[0702] 실시예 27

[0703] 1,3-디메틸-5-[2-테트라히드로푸란-2-일-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-온 (화합물 30a 및 30b)

[0704] 절차 A



[0705]

[0706] 중간체 8 (98 mg, 0.287 mmol)을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 테트라히드로푸란-2-카르브알데히드 (29 mg, 0.287 mmol)를 신속하게 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (82  $\mu\text{L}$ , 1.44 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, EtOAc (20 mL) 및 포화  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 EtOAc 헥산의 혼합물에 이어서 EtOAc/MeOH을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 이어서, 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제한 다음, 화합물 30의 이성질체를 반정제용 SFC (조건: ID 10x250 mm, 5  $\mu\text{M}$  등용매 30% IPA+0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 10 mL/분 100 bar)로 분리하여 화합물 30a (2.41 mg) 및 화합물 30b (1.95 mg)를 고체로서 수득하였다.

[0707] 화합물 30a: 체류 시간 = 8.00;

[0708]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.20 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.80 - 4.62 (m, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 1H), 4.39 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.04 - 3.79 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.51 - 2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H).

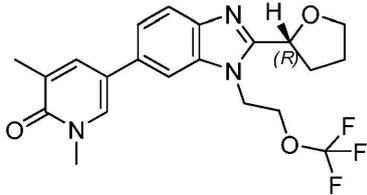
[0709] MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.2.

[0710] 화합물 30b: 체류 시간 = 10.56;

[0711]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.38 (dd,  $J = 12.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.31 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H), 5.20 (dd,  $J = 7.2, 6.3$  Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.39 (dd,  $J = 6.3, 4.8$  Hz, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H).

[0712] MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.2.

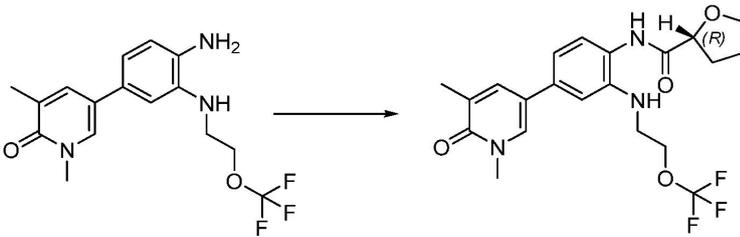
[0713] 절차 B: 화합물 30a의 제조



[0714]

[0715] 단계 1

[0716] (R)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(트리플루오로 에톡시)에틸)아미노)페닐)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드의 제조



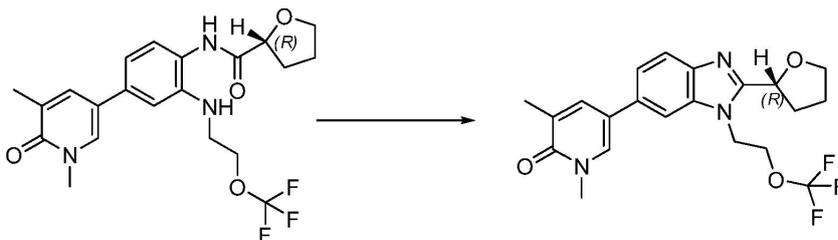
[0717]

[0718] DIPEA (0.454 g, 3.52 mmol)를 DCM (6 mL) 중 (R)-테트라히드로푸란-2-카르복실산 (0.153 g, 1.32 mmol) 및 HATU (0.669 g, 1.76 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 이어서 중간체 8 (0.3 g, 0.88 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 3% MeOH을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (0.31 g, 77%)을 고체로서 수득하였다.

[0719] [M+H]<sup>+</sup> 440.30.

[0720] 단계 2

[0721] 화합물 30a의 제조

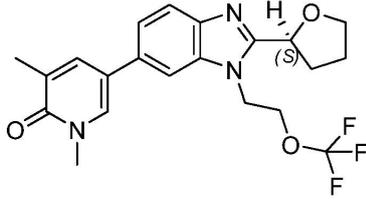


[0722]

[0723] 아세트산 (10 mL) 중 (R)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(트리플루오로메톡시)에틸)아미노)페닐)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 (0.31 g, 0.71 mmol)의 용액을 실온에서 교반한 다음, 100°C에서 14 시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, EtOAc (50 mL)를 첨가하였다. 수득한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 4% MeOH을 사용하여 정제하여 화합물 30a (0.178 g, 59%)을 고체로서 수득하였다.

[0724] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.82-4.75 (m, 2H), 4.51-4.48 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H). [M+H]<sup>+</sup> 422.20.

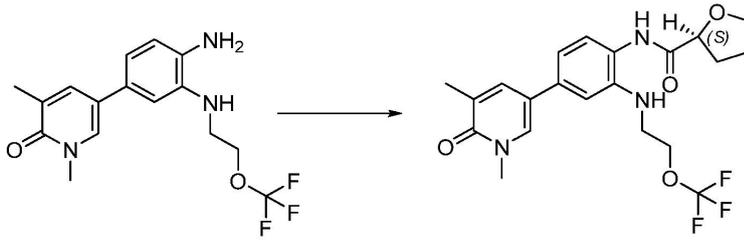
[0725] 절차 C: 화합물 30b의 제조



[0726]

[0727] 단계 1

[0728] (S)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(트리플루오로 메톡시)에틸)아미노)페닐)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드의 제조



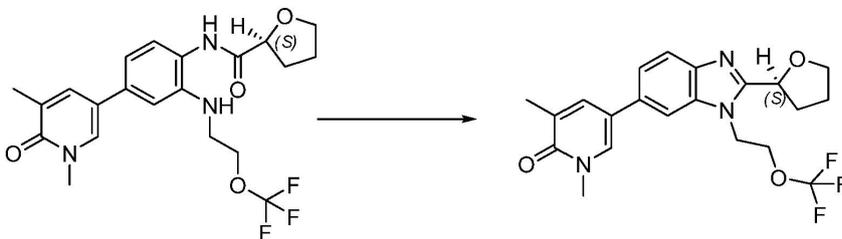
[0729]

[0730] (S)-테트라히드로푸란-2-카르복실산을 사용한 점을 제외하고는, 상기 절차 B의 단계 1을 따랐다. 정제에 의해 표제 화합물 (0.32 g, 78%)을 수득하였다.

[0731]  $[M+H]^+$  440.

[0732] 단계 2

[0733] 화합물 30b의 제조



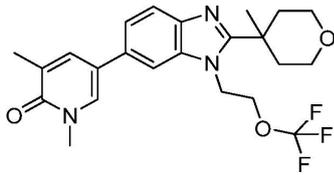
[0734]

[0735] (S)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(트리플루오로메톡시)에틸)아미노)페닐)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 (0.32 g, 0.73 mmol)를 사용한 점을 제외하고는, 상기 절차 B의 단계 2를 따랐다. 정제에 의해 화합물 30b (0.178 g, 58%)를 고체로서 수득하였다.

[0736]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 7.99 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 1.6$  및 8.4 Hz, 1H), 5.27 (t,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.78-4.67 (m, 2H), 4.51 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 1H).  $[M+H]^+$  422.40.

[0737] 실시예 28

[0738] 1,3-디메틸-5-(2-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-(트리플루오로메톡시)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피리딘-2(1H)-온 (화합물 31)



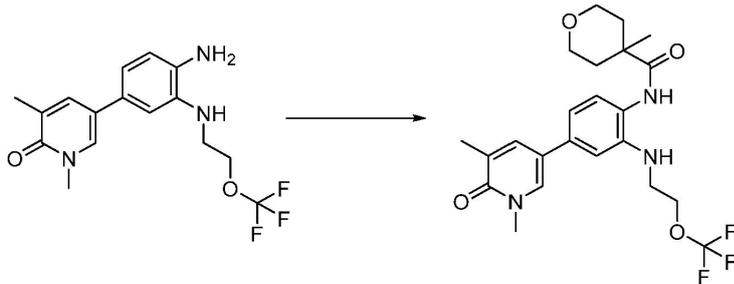
[0739]

[0740]

단계 1

[0741]

N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(트리플루오로메톡시) 에틸)아미노)페닐)-4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-카르복사미드의 제조



[0742]

[0743]

HATU (1.11 g, 2.92 mmol)를 DCM (5 mL) 중 4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산 (0.31 g, 2.19 mmol)의 실온 교반 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. DCM (5 mL) 중 중간체 8 (0.5 g, 1.46 mmol) 및 DIPEA (0.56 g, 4.39 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 증발시키고, 생성물을 DCM (20 mL X 3)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 생성된 생성물을 Et<sub>2</sub>O로 연화처리하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.35 g, 51%)을 수득하였다.

[0744]

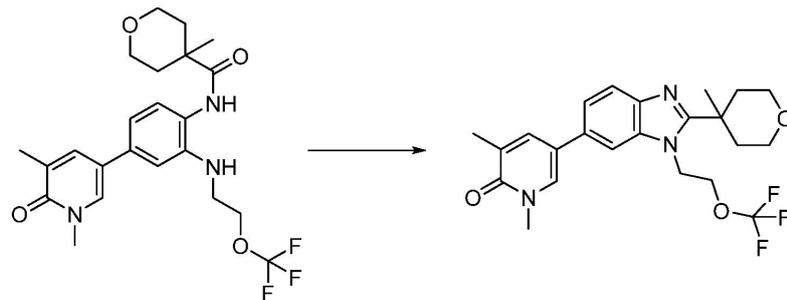
M+2 469.49

[0745]

단계 2

[0746]

화합물 31의 제조



[0747]

[0748]

아세트산 (2 mL) 중 N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(트리플루오로메톡시) 에틸)아미노)페닐)-4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-카르복사미드 (0.35 g, 0.74 mmol)의 교반 용액을 100°C에서 마이크로웨이브 조사 하에 3 시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 아세트산을 감압 하에 증발시켰다. 수득된 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)으로 중화시키고, EtOAc (100 mL)를 사용하여 추출하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 1.5% MeOH을 사용하여 정제하였다. 분획을 합하고, 농축 건조시켜 반정제된 생성물을 수득하였으며, 이를 물 중 35% MeCN을 사용하여 정제용 HPLC로 처리하여 화합물 31 (0.04 g, 12%)을 고체로서 수득하였다.

[0749]

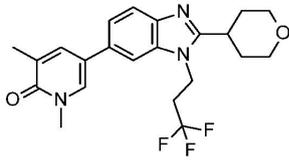
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 1.6 및 1.2 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.77-3.72

(m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

[0750] [M+H]<sup>+</sup> 450.47.

[0751] 실시예 29

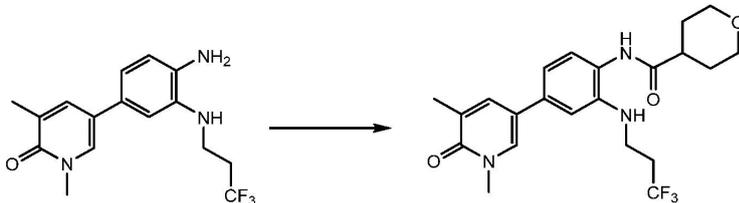
[0752] 1,3-디메틸-5-[2-테트라히드로피란-4-일-3-(3,3,3-트리플루오로프로필)벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-온 (화합물 34)



[0753]

[0754] 단계 1

[0755] N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-일아미노)페닐)테트라히드로피란-4-카르복스아미드의 제조

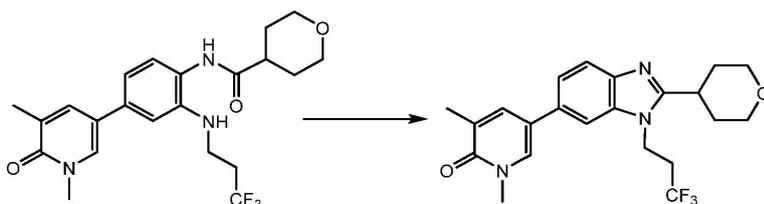


[0756]

[0757] DCM (5 mL) 중 중간체 10 (244 mg, 0.75 mmol)의 용액에 테트라히드로피란-4-카르보닐 클로라이드 (111 mg, 0.75 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석한 다음, EtOAc (5 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL)에 이어서 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 아미드 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0758] 단계 2

[0759] 화합물 34의 제조



[0760]

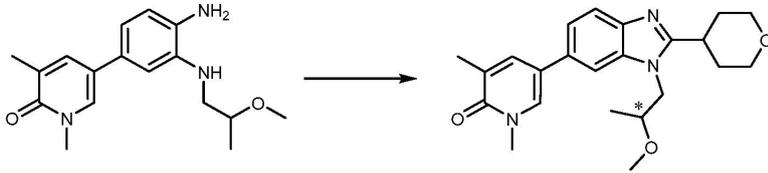
[0761] 톨루엔 (5 mL) 중 N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-일아미노)페닐)테트라히드로피란-4-카르복스아미드 (이전 단계로부터 직접)의 용액에 pTSA (143 mg, 0.75 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 18 시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (5 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로 헥산 중 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제하고, 이어서 Et<sub>2</sub>O로 연화처리하여 화합물 34 (167 mg, 53%)를 고체로서 수득하였다.

[0762] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 11.8, 10.2 Hz, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 16.6, 8.9 Hz, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 5H), 1.88 (d, J = 13.3 Hz, 2H).

[0763] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 420.2.

[0764] 실시예 30

[0765] 5-[3-(2-메톡시프로필)-2-테트라히드로피란-4-일-벤즈이미다졸-5-일]-1,3-디메틸 피리딘-2-온 (화합물 35a 및 35b)



[0766]

[0767] 중간체 6 (120 mg, 0.39 mmol)을 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, 테트라히드로피란-4-카르보닐 클로라이드 (50 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 EtOAc (10 mL)를 첨가하여 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)에 이어서 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 아미드를 수득하였으며, 이를 추가 정제하여 후속 단계에 사용하였다.

[0768] 톨루엔 (5 mL) 중 상기 아미드에 pTSA (75 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 18 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석한 다음, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 MeOH의 혼합물을 이용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 표제 화합물을 수득하였다. 반정제용 SFC (IC 10 x 250mm, 5μm등용매55% MeOH + 0.1% NH<sub>4</sub>OH, 10 mL/분 100 bar)를 사용하여 화합물 35의 이성질체를 분리하여 화합물 35a (22.5 mg, 14%) 및 화합물 35b (14.9 mg, 10%)를 고체로서 수득하였다.

[0769] 화합물 35a: 체류 시간 = 15.23,

[0770] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 2H), 4.22 - 4.06 (m, 4H), 3.71 (ddd, J = 8.3, 6.2, 3.7 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (tdd, J = 11.8, 6.1, 2.1 Hz, 2H), 3.24 (tt, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 4H), 2.15 (ddd, J = 25.2, 12.1, 4.3 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 44.7, 13.4 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 10.5 Hz, 3H).

[0771] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 396.2.

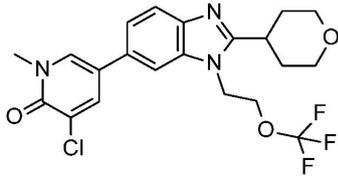
[0772] 화합물 35b: 체류 시간 = 17.47,

[0773] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 4.22 - 4.05 (m, 4H), 3.69 (ddd, J = 8.3, 6.2, 3.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 4H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 45.4, 14.2 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0774] MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 396.3.

[0775] 실시예 31

[0776] 3-클로로-1-메틸-5-[2-테트라히드로피란-4-일-3-[2-(트리플루오로메톡시)에틸] 벤즈이미다졸-5-일]피리딘-2-온 (화합물 36)



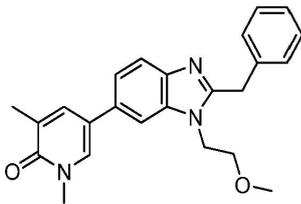
[0777]

[0778]  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (48.5 mg, 0.458 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (8.82 mg, 0.008 mmol), 및 중간체 9 (61.69 mg, 0.229 mmol)를 물 (1 mL) 및 디옥산 (5 mL)의 혼합물 중 6-브로모-2-테트라히드로피란-4-일-1-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]벤즈이미다졸 (실시예 1, 단계 1; 60 mg, 0.153 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15 분 동안 질소로 버블링하여 탈기한 다음, 110°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트™을 통해 여과하고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 EtOAc 중 MeOH의 구배 (0-20%)를 사용하여 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 이어서 정제용 HPLC에 의해 화합물 36 (20 mg, 40%)을 고체로서 수득하였다.

[0779]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.52 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.32 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.15 (dd,  $J = 11.7, 2.5$  Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.13 (tt,  $J = 11.8, 3.8$  Hz, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 1.85 (dd,  $J = 13.4, 1.7$  Hz, 2H).

[0780] 실시예 32

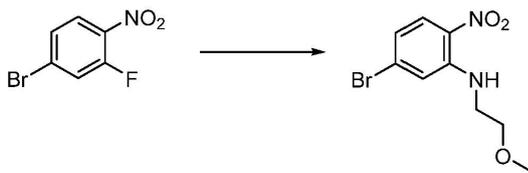
[0781] 5-(2-벤질-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 37)



[0782]

[0783] 단계 1

[0784] 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)-2-니트로아닐린의 제조



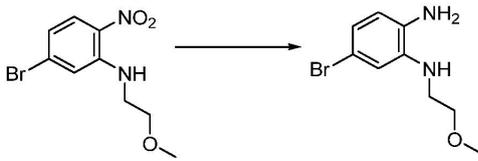
[0785]

[0786] TEA (0.9 mL, 5.90 mmol)를 에탄올 (5 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (1 g, 4.54 mmol) 및 2-메톡시에탄-1-아민 (0.5 g, 5.54 mmol)의 실온 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 20% EtOAc을 사용하여 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜 표제 화합물 (1.1 g, 89%)을 고체로서 수득하였다.

[0787]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 8.22 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J_1, J_2 = 2$  Hz, 1H), 3.60-3.51 (m, 4H), 3.32 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H).

[0788] 단계 2

[0789] 5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-메톡시에틸)벤젠-1,2-디아민의 제조



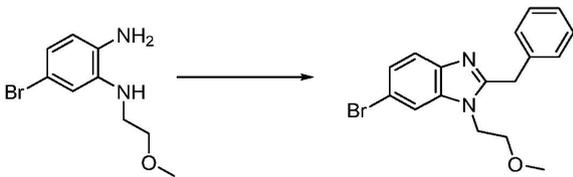
[0790]

[0791] MeOH (25 mL) 중 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)-2-니트로아닐린 (1.1 g, 4.00 mmol)의 실온 교반 용액에 아디티온 산나트륨 (5.99 g, 48.00 mmol)에 이어서 물 (10 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 50°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 15% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.60 g, 62%)을 고체로서 수득하였다.

[0792] M<sup>+2</sup> 247.12

[0793] 단계 3

[0794] 2-벤질-6-브로모-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



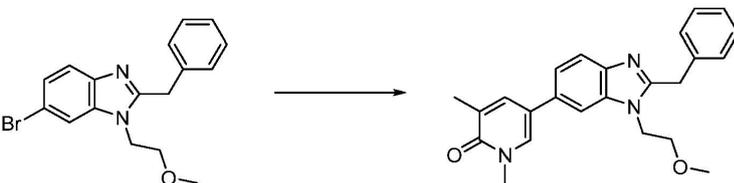
[0795]

[0796] 아세트산 (10 mL) 중 5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-메톡시에틸)벤젠-1,2-디아민 (0.30 g, 1.22 mmol) 및 2-페닐아세트알데히드 (0.18 g, 1.46 mmol)의 용액을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)으로 중화시키고, EtOAc (25 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 15% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.15 g, 36%)을 고체로서 수득하였다.

[0797] [M+H]<sup>+</sup> 345.24

[0798] 단계 4

[0799] 화합물 37의 제조



[0800]

[0801] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-벤질-6-브로모-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.15 g, 0.43 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.14 g, 0.56 mmol)의 교반 용액을 질소로 10 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.5 mL) 중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.14 g, 1.30 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 다시 질소로 10 분 동안 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.025 g, 0.02 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 90°C에서 5 시간 동안 가열하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로서 DCM 중 1.5% MeOH을 사용하여 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하

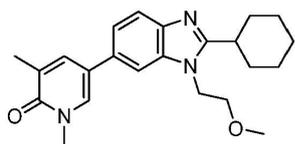
고, 농축 건조시켜 화합물 37 (0.08 g, 38%)을 고체로서 수득하였다.

[0802]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 7.97 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 6H), 4.38 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.53-3.51(m, 5H), 3.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0803]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  387.48.

[0804] 실시예 33

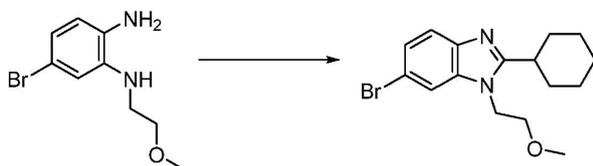
[0805] 5-(2-시클로헥실-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 38)



[0806]

[0807] 단계 1

[0808] 6-브로모-2-시클로헥실-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



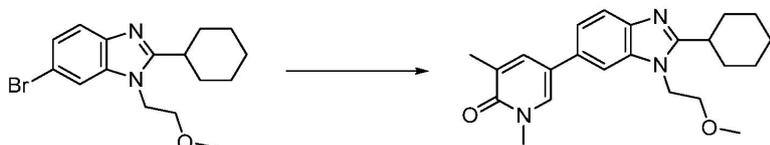
[0809]

[0810] 아세트산 (10 mL) 중 5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-메톡시에틸)벤젠-1,2-디아민 (실시예 32, 단계 2, 0.30 g, 1.22 mmol) 및 시클로헥산카르보알데히드 (0.16 g, 1.46 mmol)의 용액을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)으로 중화시키고, EtOAc (25 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 15% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.16 g, 38%)을 고체로서 수득하였다.

[0811]  $\text{M}^{+2}$  339.26.

[0812] 단계 2

[0813] 화합물 38의 제조



[0814]

[0815] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 6-브로모-2-시클로헥실-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.16 g, 0.47 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.15 g, 0.62 mmol)의 교반 용액을 질소로 10 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.5 mL) 중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.15 g, 1.42 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 다시 질소로 10 분 동안 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.028 g, 0.02 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90 °C에서 14 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL X 3)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 1.3% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜 화합물 38 (0.1 g, 56%)을 고체로서 수득하였다.

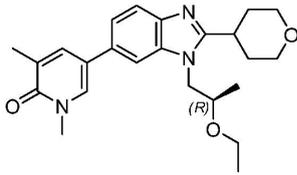
[0816]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J

= 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 4H), 1.80-1.59 (m, 3H), 1.46-1.26 (m, 3H).

[0817] [M+H]<sup>+</sup> 380.

[0818] 실시예 34

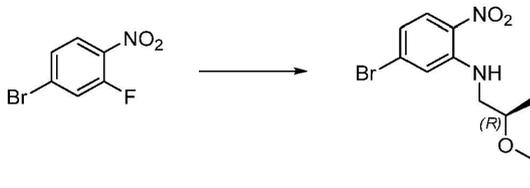
[0819] (R)-5-(1-(2-에톡시프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 39)



[0820]

[0821] 단계 1

[0822] (R)-5-브로모-N-(2-에톡시프로필)-2-니트로아닐린의 제조



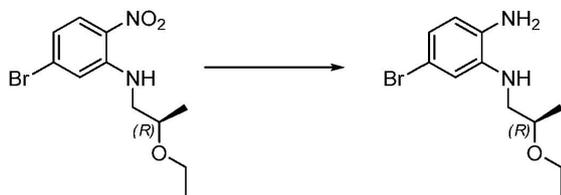
[0823]

[0824] 에탄올 (10 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (0.6 g, 2.73 mmol) 및 중간체 11 (0.57 g, 5.45 mmol)의 교반 용액을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. TEA (1.3 mL, 8.19 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 8 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 hexan 중 1-3% EtOAc의 구배를 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.275 g, 32%)을 고체로서 수득하였다.

[0825] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2 및 9.2 Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 1.16-1.13 (m, 6H).

[0826] 단계 2

[0827] (R)-5-브로모-N1-(2-에톡시프로필)벤젠-1,2-디아민의 제조



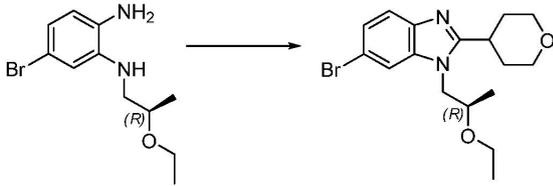
[0828]

[0829] 아디티온산나트륨 (1.51 g, 11.87 mmol)을 MeOH (10 mL) 및 물 (4 mL) 중 (R)-5-브로모-N-(2-에톡시프로필)-2-니트로아닐린 (0.3 g, 0.99 mmol)의 실온 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.2 g, 68%)을 고체로서 수득하였다.

[0830] [M+H]<sup>+</sup> 273.2

[0831] 단계 3

[0832] (R)-6-브로모-1-(2-에톡시프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



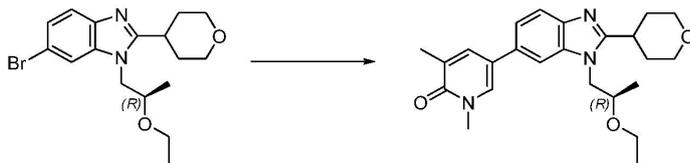
[0833]

[0834] 테트라히드로-2H-피란-4-카르보알데히드 (0.1 g, 0.88 mmol)를 아세트산 (10 mL) 중 (R)-5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-에톡시프로필)벤젠-1,2-디아민 (0.2 g, 0.73 mmol)의 실온 교반 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 동일한 온도에서 48 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 중화시키고, EtOAc (50 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 35-40% EtOAc의 구배를 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.14 g, 49%)을 고체로서 수득하였다.

[0835] [M+H]<sup>+</sup> 367.24.

[0836] 단계 4

[0837] 화합물 39의 제조



[0838]

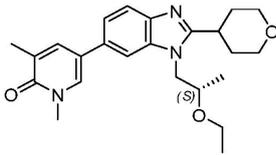
[0839] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 (R)-6-브로모-1-(2-에톡시프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.14 g, 0.38 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.145 g, 0.57 mmol)의 교반 용액을 질소로 20 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.3 mL) 중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.125 g, 1.14 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 다시 질소로 20 분 동안 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.025 g, 0.019 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 3-5% MeOH의 구배를 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜 생성물 0.09 g을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 HPLC에 의해 물 중 20-55% MeCN을 사용하여 정제하여 화합물 39 (0.031 g, 20%)을 고체로서 수득하였다.

[0840] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.19 (m, 2H), 4.01 -3.92 (m, 2H), 3.76(s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.51-3.37 (m, 4H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 3H), 1.21 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0841] [M+H]<sup>+</sup> 410.4.

[0842] 실시예 35

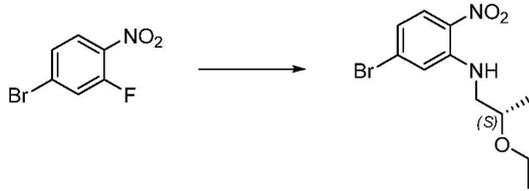
[0843] (S)-5-(1-(2-에톡시프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 40)



[0844]

[0845] 단계 1

[0846] (S)-5-브로모-N-(2-에톡시프로필)-2-니트로아닐린의 제조



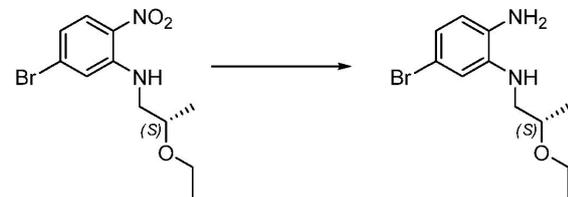
[0847]

[0848] 중간체 12 (0.57 g, 5.45 mmol)를 사용한 점을 제외하고는, 실시예 34의 단계 1의 절차를 따랐다. 용리액으로 헥산 중 1-5% EtOAc의 구배를 사용하여, 수득한 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고 농축하여 표제 화합물 (0.25 g, 30%)을 고체로서 수득하였다.

[0849]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.30 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2 및 9.2 Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0850] 단계 2

[0851] (S)-5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-에톡시프로필)벤젠-1,2-디아민의 제조



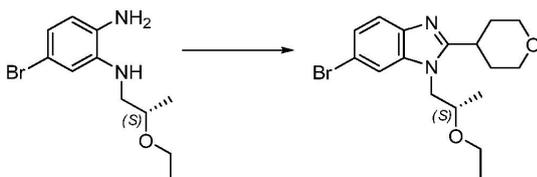
[0852]

[0853] 실시예 34의 단계 2의 조건과 유사하게, 아디티온산나트륨 (2.51 g, 19.79 mmol)을 MeOH (13 mL) 및 물 (6 mL) 중 (S)-5-브로모-N-(2-에톡시프로필)-2-니트로아닐린 (0.5 g, 1.65 mmol)의 실온 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실시예 34의 단계 2와 같이 처리하여 표제 화합물 (0.2 g, 31%)을 고체로서 수득하였다.

[0854]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  273.2.

[0855] 단계 3

[0856] (S)-6-브로모-1-(2-에톡시프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



[0857]

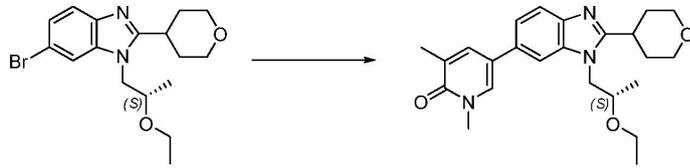
[0858] (S)-5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-에톡시프로필)벤젠-1,2-디아민을 사용한 점을 제외하고는, 실시예 34의 단계 3에 도시된 절차를 따랐다. 용리액으로 헥산 중 30-35% EtOAc의 구배를 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.12 g, 42%)을 고체로서 수득하였다.

수득하였다.

[0859]  $[M+H]^+$  367.24.

[0860] 단계 4

[0861] 화합물 40의 제조



[0862]

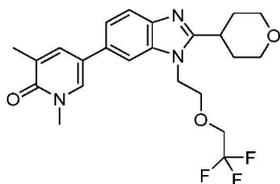
[0863] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 (S)-6-브로모-1-(2-에톡시프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.12 g, 0.33 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.13 g, 0.49 mmol)의 교반 용액을 질소로 20 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.2 mL) 중  $Na_2CO_3$  (0.11 g, 0.98 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 다시 질소로 20 분 동안 퍼징하였다.  $Pd(PPh_3)_4$  (0.02 g, 0.016 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실시예 34의 단계 4에 기재된 바와 같이 처리하고 정제하여 화합물 40 (0.026 g, 19%)을 고체로서 수득하였다.

[0864]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.95 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.22-4.20 (m, 2H), 4.01 -3.92 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.51 -3.36 (m, 4H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 3H), 1.21 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0865]  $[M+H]^+$  410.4

[0866] 실시예 36

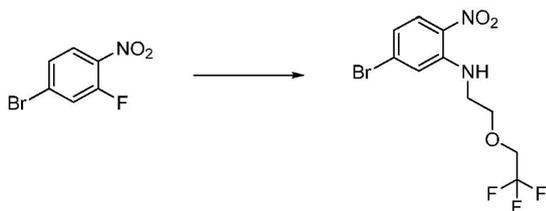
[0867] 1,3-디메틸-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피리딘-2(1H)-온 (화합물 41)



[0868]

[0869] 단계 1

[0870] 5-브로모-2-니트로-N-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아닐린의 제조



[0871]

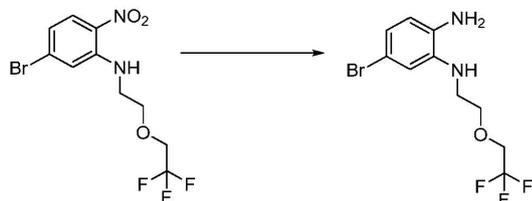
[0872] TEA (0.6 mL, 1.17 mmol)를 에탄올 (4 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (0.2 g, 0.9 mmol) 및 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에탄-1-아민 (0.19 g, 1.09 mmol)의 교반 실온 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 20% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획

을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.3g, 96%)을 고체로서 수득하였다.

[0873]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 8.25 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 2.0$  및 9.2 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.83 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H).

[0874] 단계 2

[0875] 5-브로모- $N^1$ -(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)벤젠-1,2-디아민의 제조



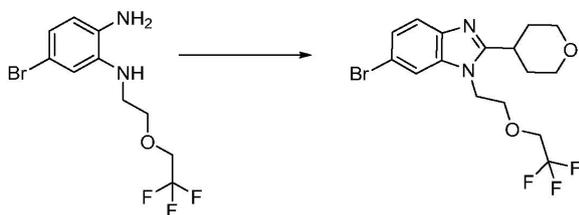
[0876]

[0877] MeOH (8 mL) 중 5-브로모-2-니트로- $N$ -(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아닐린 (0.3 g, 0.87 mmol)의 교반 실온 용액에 아디티온산나트륨 (13.32 g, 10.49 mmol)에 이어서 물 (3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C로 3 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 30% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.2 g, 73%)을 고체로서 수득하였다.

[0878]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  313.1, 315.14

[0879] 단계 3

[0880] 6-브로모-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



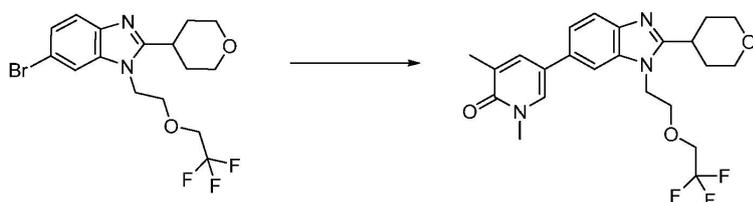
[0881]

[0882] 아세트산 (10 mL) 중 5-브로모- $N^1$ -(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)벤젠-1,2-디아민 (0.2 g, 0.63 mmol) 및 테트라히드로-2H-피란-4-카르브알데히드 (0.11 g, 0.76 mmol)의 용액을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL)을 사용하여 중화시키고, EtOAc (25 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 15% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.14 g, 54%)을 고체로서 수득하였다.

[0883]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  407.23, 409.23.

[0884] 단계 4

[0885] 화합물 41의 제조



[0886]

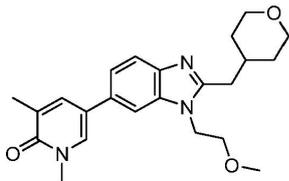
[0887] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 6-브로모-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.14 g, 0.34 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.11 g, 0.44 mmol)의 교반 용액을 질소로 10분 동안 퍼징하고 이어서 물 (0.5 mL) 중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.11 g, 1.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 10분 동안 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.02 g, 0.01 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃로 5 시간 동안 가열하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 1.5% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 농축시켜 반정제된 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 HPLC에 의해 물 중 35-45% MeCN을 사용하여 정제하여 화합물 41 (0.07 g, 45%)을 고체로서 수득하였다.

[0888] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.09-3.91 (m, 6H), 3.54 (s, 3H), 3.50-3.34 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 4H).

[0889] [M+H]<sup>+</sup> 450.35.

[0890] 실시예 37

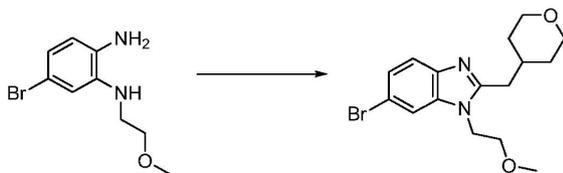
[0891] 5-(1-(2-메톡시에틸)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 42)



[0892]

[0893] 단계 1

[0894] 6-브로모-1-(2-메톡시에틸)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



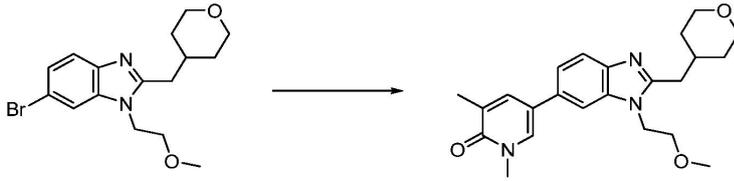
[0895]

[0896] 아세트산 (10 mL) 중 5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-메톡시에틸)벤젠-1,2-디아민 (실시예 32, 단계 2, 0.30 g, 1.22 mmol) 및 2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세트알데히드 (0.19 g, 1.46 mmol)의 용액을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)을 사용하여 중화시키고, EtOAc (25 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 10% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.18 g, 42%)을 고체로서 수득하였다.

[0897] [M+H]<sup>+</sup> 353.2, 355.26.

[0898] 단계 2

[0899] 화합물 42의 제조



[0900]

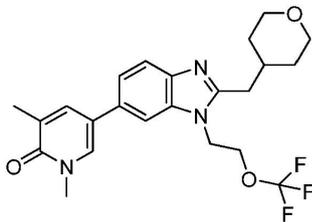
[0901] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 6-브로모-1-(2-메톡시에틸)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.18 g, 0.51 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.16 g, 0.66 mmol)의 교반 용액을 질소로 10 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.5 mL) 중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.16 g, 1.53 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 10 분 동안 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.03 g, 0.05 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃로 5 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL X 3)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로서 DCM 중 1.3% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 42 (0.07 g, 34%)를 고체로서 수득하였다.

[0902] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1 H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 2.4 및 11.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.34-3.31 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.81 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H).

[0903] [M+H]<sup>+</sup> 395.50.

[0904] 실시예 38

[0905] 1,3-디메틸-5-(2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1-(2-(트리플루오로메톡시)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피리딘-2(1H)-온 (화합물 43)



[0906]

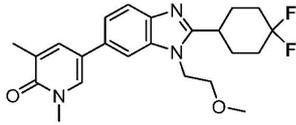
[0907] 아세트산 (10 mL) 중 중간체 8 (0.25 g, 0.73 mmol) 및 2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세트알데히드 (0.11 g, 0.88 mmol)의 용액을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 4% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 43 (0.98 g, 33%)을 고체로서 수득하였다.

[0908] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 2.8 및 11.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.30 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.67 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.37-1.26 (m, 2H).

[0909] [M+H]<sup>+</sup> 450.40.

[0910] 실시예 39

[0911] 5-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 44)

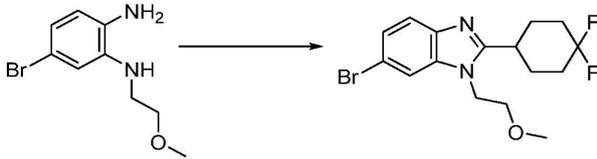


[0912]

단계 1

[0913]

[0914] 6-브로모-2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조 [d]이미다졸의 제조



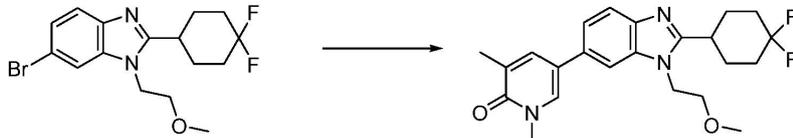
[0915]

[0916] 아세트산 (10 mL) 중 5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-메톡시에틸)벤젠-1,2-디아민 (실시예 32, 단계 2, 0.3 g, 1.22 mmol) 및 4,4-디플루오로시클로헥실카르보알데히드 (0.27 g, 1.46 mmol)의 용액을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)로 중화시키고, EtOAc (25 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 25% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.35 g, 77%)을 고체로서 수득하였다.

[0917] [M+H]<sup>+</sup> 373.2, 375.24.

[0918] 단계 2

[0919] 화합물 44의 제조



[0920]

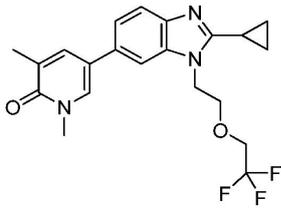
[0921] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 6-브로모-2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.2 g, 0.53 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.17 g, 0.69 mmol)의 교반 용액을 질소로 10 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.5 mL) 중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.17 g, 1.60 mmol)을 첨가 하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 10 분 동안 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.03 g, 0.02 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C로 5 시간 동안 가열하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 1.5% MeOH을 사용하여 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 44 (0.06 g, 27%)를 고체로서 수득하였다.

[0922] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.97 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 1.2 및 8.4 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.21 (s, 4H), 2.19-1.88 (m, 11H).

[0923] [M+H]<sup>+</sup> 415.48.

[0924] 실시예 40

[0925] 5-(2-시클로프로필-1-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 45)



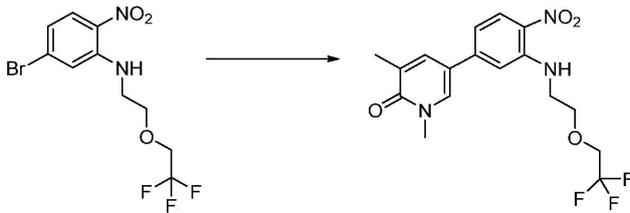
[0926]

[0927]

단계 1

[0928]

1,3-디메틸-5-(4-니트로-3-((2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)페닐) 피리딘-2(1H)-온의 제조



[0929]

[0930]

1,4-디옥산 (5 mL) 중 5-브로모-2-니트로-N-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아닐린 (실시예 36, 단계 1, 0.3 g, 0.87 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.26 g, 1.04 mmol)의 교반 용액을 질소로 10 분 동안 퍼징하고 이어서 물 (0.5 mL) 중 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.71 g, 2.18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 다시 질소로 10 분 동안 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.10 g, 0.08 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C로 16 시간 동안 가열하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 1.0% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.25 g, 74%)을 고체로서 수득하였다.

[0931]

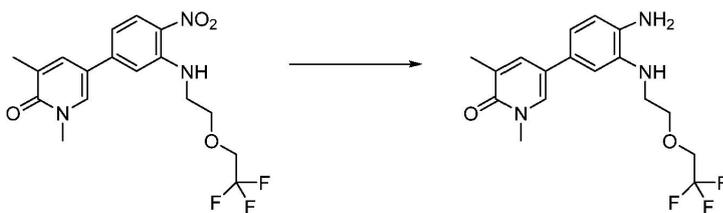
[M+H]<sup>+</sup> 386.54.

[0932]

단계 2

[0933]

5-(4-아미노-3-((2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



[0934]

[0935]

MeOH (8 mL) 중 1,3-디메틸-5-(4-니트로-3-((2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)페닐) 피리딘-2(1H)-온 (0.2 g, 0.51 mmol)의 교반 용액에 아연 (0.35 g, 10 mmol)에 이어서 아세트산 (0.08 mL, 1.53 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>로 중화시키고, 물 (40 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 1.3% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.06 g, 92%)을 고체로서 수득하였다.

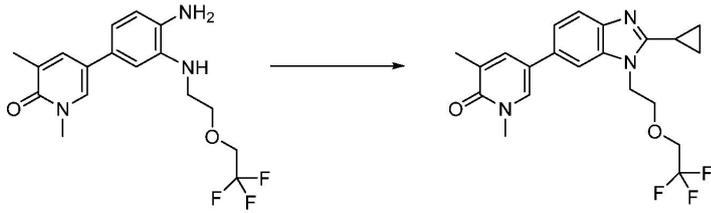
[0936]

[M+H]<sup>+</sup> 356.29.

[0937]

단계 3

[0938] 화합물 45의 제조



[0939]

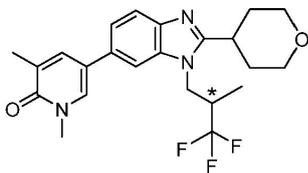
[0940] 아세트산 (10 mL) 중 5-(4-아미노-3-((2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.17 g, 0.47 mmol) 및 시클로프로판카르보알데히드 (0.04 g, 0.57 mmol)의 용액을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 용매를 진공 하에 증발시키고 포화 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)을 사용하여 중화시키고, EtOAc (25 mL X 3)로 추출하고, 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고, 생성물을 구배로 DCM 중 1.5% MeOH 중에 용리시켜 화합물 45 (0.06 g)를 희백색 고체(31% 수율)로서 수득하였다.

[0941] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.07 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.05-1.03 (m, 4H).

[0942] [M+H]<sup>+</sup> 405.42.

[0943] 실시예 41

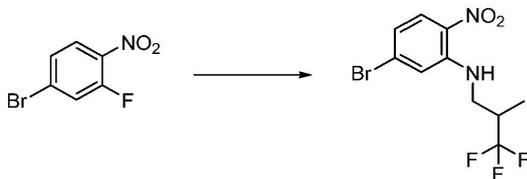
[0944] 1,3-디메틸-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피리딘-2(1H)-온 (화합물 46a 및 46b)



[0945]

[0946] 단계 1

[0947] 5-브로모-2-니트로-N-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로필)아닐린의 제조



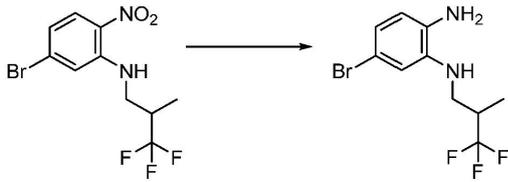
[0948]

[0949] TEA (0.24 mL, 2.48 mmol)를 에탄올 (8 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (0.4 g, 1.83 mmol) 및 3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로판-1-아민 히드로클로라이드 (0.36 g, 2.20 mmol)의 교반 실온 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 8 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 1-3% EtOAc의 구배를 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.46 g, 52%)을 고체로서 수득하였다.

[0950] MH<sup>-</sup> 326.9.

[0951] 단계 2

[0952] 5-브로모-N<sup>1</sup>-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로필)벤젠-1,2-디아민의 제조



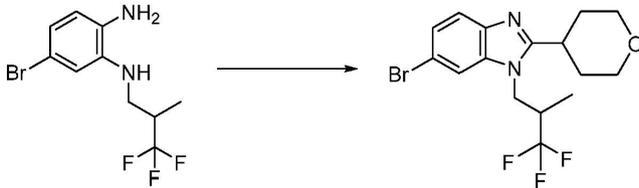
[0953]

[0954] MeOH (8 mL) 및 물 (4 mL) 중 5-브로모-2-니트로-N-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로필)아닐린 (0.46 g, 1.40 mmol)의 실온 현탁액에 아디티온산나트륨 (2.14 g, 16.88 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.3 g, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0955] [M+H]<sup>+</sup> 297.1, 299.2.

[0956] 단계 3

[0957] 6-브로모-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로필)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



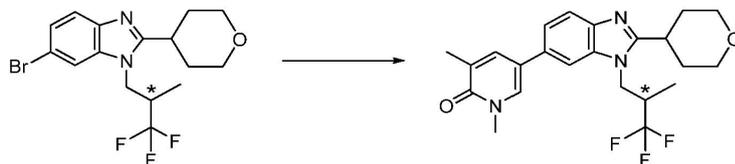
[0958]

[0959] 아세트산 (5 mL) 중 5-브로모-N<sup>1</sup>-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로필)벤젠-1,2-디아민 (0.3 g, 1.10 mmol)의 교반 용액에 테트라히드로-2H-피란-4-카르브알데히드 (0.13 g, 1.21 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>을 잔류물에 첨가하고, 수성 층을 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 35-40% EtOAc의 구배를 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.28 g, 70%)을 고체로서 수득하였다.

[0960] [M+H]<sup>+</sup> 391.1, 393.2.

[0961] 단계 4

[0962] 화합물 46a 및 46b의 제조



[0963]

[0964] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 6-브로모-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로필)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.18 g, 0.51 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.165 g, 0.66 mmol)의 교반 용액을 질소로 20 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.3 mL) 중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.162 g, 1.52 mmol)을 첨가하고, 질소로 추가로 20분 동안 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.030 g, 0.022 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 3-5% MeOH의 구배를 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그

래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 증발 건조시켜 0.09 g의 화합물 46을 라세미 생성물로서 수득하였다. 화합물 46을 키랄 정제용 HPLC (키랄팩™ AD-H (250\*21) mm, 5μ 칼럼, 유량 70.0 mL/분)에 의해 IPA 중 (A) 액체 CO<sub>2</sub> (B) 0.3% DEA; 등용매 (A):(B) = 85:15를 사용하여 추가 정제하여 제1 분획 (화합물 46a, 0.025 g) 및 제2 분획 (화합물 46b, 0.023 g)을 고체 (총 21% 수율)로서 수득하였다.

[0965] 화합물 46a:

[0966] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.6 및 2 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 7.6 및 15.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 7.6 및 15.2 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.54-3.48 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98-1.911 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0967] [M+H]<sup>+</sup> 434.4

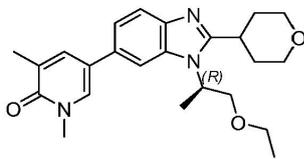
[0968] 화합물 46b:

[0969] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.6 및 2 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 7.6 및 15.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 7.6 및 15.2 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.54-3.48 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98-1.911 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0970] [M+H]<sup>+</sup> 434.4

[0971] 실시예 42

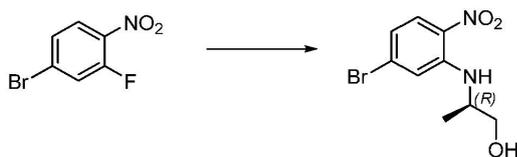
[0972] (R)-5-(1-(1-에톡시프로판-2-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 47)



[0973]

[0974] 단계 1

[0975] (R)-2-((5-브로모-2-니트로페닐)아미노)프로판-1-올의 제조



[0976]

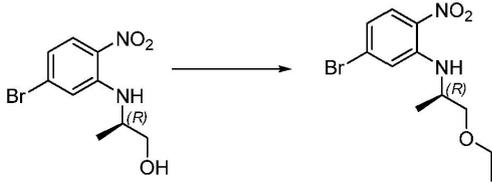
[0977] TEA (0.95 mL, 6.82 mmol)를 에탄올 (10 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (0.5 g, 2.27 mmol) 및 (R)-2-아미노프로판-1-올 (0.34 g, 4.54 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C로 3 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (70 mL)로 희석하고, EtOAc (70 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.6 g, 96%)을 고체로서 수득하였다.

[0978] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2 및 9.2 Hz, 1H), 5.08 (bs, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 2H), 1.18 (dd, J = 6.4 및 7.2 Hz, 1H),

[0979] [M+H]<sup>+</sup> 275.13.

[0980] 단계 2

[0981] (R)-5-브로모-N-(1-에톡시프로판-2-일)-2-니트로아닐린의 제조



[0982]

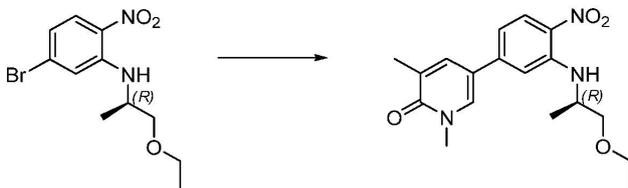
[0983] DMF (10 mL) 중 (R)-2-((5-브로모-2-니트로페닐)아미노)프로판-1-올 (0.6 g, 2.18 mmol)의 0°C 교반 현탁액에 미네랄 오일 (0.13 g, 3.27 mmol) 중 60% NaH를 첨가하고 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 아이오도에탄 (0.26 mL, 3.27 mmol)를 0°C에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (70 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (70 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 10% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.5 g, 75%)을 오일로서 수득하였다.

[0984] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2 및 9.2 Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7 Hz, 3H),

[0985] [M+H]<sup>+</sup> 303.14.

[0986] 단계 3

[0987] (R)-5-(3-((1-에톡시프로판-2-일)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



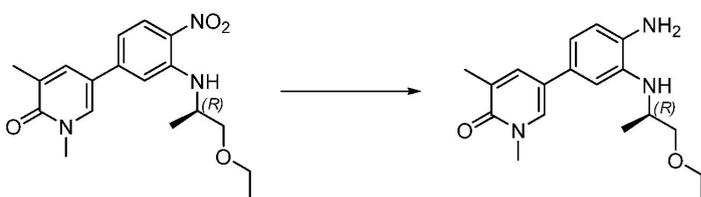
[0988]

[0989] DME (10 mL) 중 (R)-5-브로모-N-(1-에톡시프로판-2-일)-2-니트로아닐린 (0.5 g, 1.65 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.49 g, 1.98 mmol)의 교반 용액을 실온에서 질소로 15분 동안 퍼징하여고 이어서 물 (2 mL) 중 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.34 g, 4.12 mmol)를 첨가하고 추가로 15 분 동안 질소로 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.19 g, 0.16 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C로 16 시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 셀라이트™을 통해 여과하고, EtOAc (15 mL X 3)로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 1-2% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.5 g, 88%)을 고체로서 수득하였다.

[0990] [M+H]<sup>+</sup> 346.29.

[0991] 단계 4

[0992] (R)-5-(4-아미노-3-((1-에톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-1,3-디메틸 피리딘-2(1H)-온의 제조



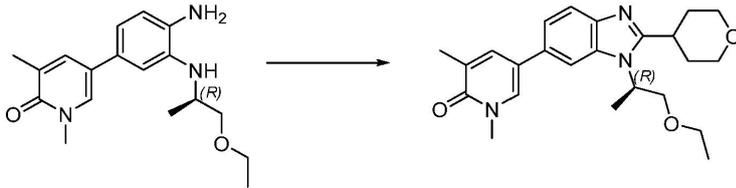
[0993]

[0994] 아디티온산나트륨 (3.34 g, 17.37 mmol)을 MeOH (20 mL) 및 물 (10 mL) 중 (R)-5-(3-((1-에톡시프로판-2-일)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.5 g, 1.45 mmol)의 실온 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃로 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.45 g, 94%)을 오일로서 수득하였다.

[0995] [M+H]<sup>+</sup> 316.34.

[0996] 단계 5

[0997] 화합물 47의 제조



[0998]

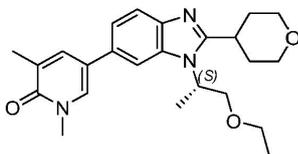
[0999] 테트라히드로-2H-피란-4-카르보알데히드 (0.11 g, 0.95 mmol)를 아세트산 (12 mL) 중 (R)-5-(4-아미노-3-((1-에톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.25 g, 0.79 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)으로 희석하고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 4% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 농축시켜 화합물 47 (0.07 g, 22%)을 고체로서 수득하였다.

[1000] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 3H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11-2.06 (m, 3H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H),

[1001] [M+H]<sup>+</sup> 410.64.

[1002] 실시예 43

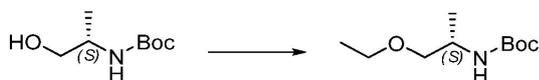
[1003] (S)-5-(1-(1-에톡시프로판-2-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 48)



[1004]

[1005] 단계 1

[1006] tert-부틸 (S)-(1-에톡시프로판-2-일)카르바메이트의 제조



[1007]

[1008] DMF (14 mL) 중 tert-부틸 (S)-(1-히드록시프로판-2-일)카르바메이트 (1.4 g, 7.99 mmol)의 현탁액의 교반 0℃ 용액에 미네랄 오일 (0.48 g, 11.98 mmol) 중 60% NaH를 첨가하고, 반응 혼합물을 이 온도에서 30 분 동안 교반 하였다. 이어서, 아이오도에탄 (0.97 mL, 11.98 mmol)을 0℃에서 적가하고, 반응을 실온에서 16 시간 동안 교 반되도록 하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물 (70 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한

유기 층을 염수 (70 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 20% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 농축 건조시켜 표제 화합물 (1.1 g, 68%)을 오일로서 수득하였다.

[1009] 단계 2

[1010] (S)-1-에톡시프로판-2-아민 히드로클로라이드의 제조

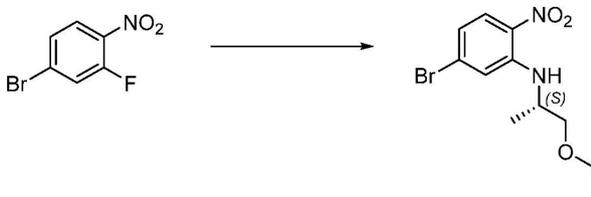


[1011]

[1012] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-(1-에톡시프로판-2-일)카르바메이트 (1.1 g, 5.41 mmol)의 10℃ 교반 용액에 디옥산 (11 mL) 중 6M HCl을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, EtOAc (5 mL)로 연화처리하여 표제 화합물 (0.7 g, 93%)을 고체로서 수득하였다.

[1013] 단계 3

[1014] (S)-5-브로모-N-(1-에톡시프로판-2-일)-2-니트로아닐린의 제조



[1015]

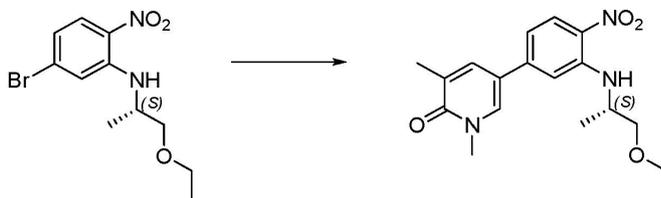
[1016] TEA (0.95 mL, 6.82 mmol)를 에탄올 (10 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (0.5 g, 2.27 mmol) 및 (S)-1-에톡시프로판-2-아민 히드로클로라이드 (0.45 g, 3.27 mmol)의 교반 실온 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃로 3 시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물 (70 mL)로 희석하고, EtOAc (70 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.65 g, 94%)을 오일로서 수득하였다.

[1017] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2 및 9.2 Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 6.8 Hz, 3H),

[1018] [M+H]<sup>+</sup> 303.14.

[1019] 단계 4

[1020] (S)-5-(3-((1-에톡시프로판-2-일)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



[1021]

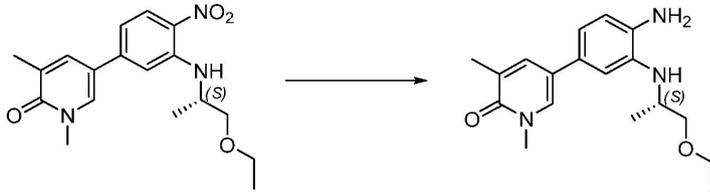
[1022] DME (13 mL) 중 (S)-5-브로모-N-(1-에톡시프로판-2-일)-2-니트로아닐린 (0.65 g, 2.14 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.64 g, 2.57 mmol)의 교반 용액을 실온에서 질소로 15 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (2 mL) 중 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.75 g, 5.36 mmol)을 첨가하고 추가로 15 분 동안 질소로 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.19 g, 0.16 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃로 16 시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 셀라이트™를 통해 여과하고, EtOAc (15 mL X 3)로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM

중 2% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.7 g, 94%)을 고체로서 수득하였다.

[1023] [M+H]<sup>+</sup> 346.29.

[1024] 단계 5

[1025] (S)-5-(4-아미노-3-((1-에톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-1,3-디메틸 피리딘-2(1H)-온의 제조



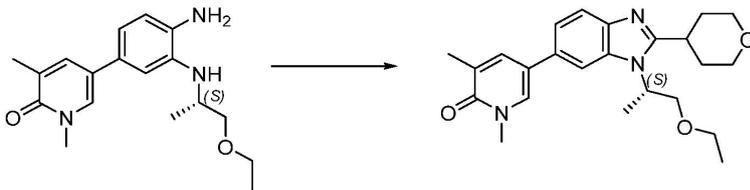
[1026]

[1027] 아디티온산나트륨 (4.67 g, 24.32 mmol)을 MeOH (20 mL) 및 물 (10 mL) 중 (S)-5-(3-((1-에톡시프로판-2-일)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.7 g, 2.03 mmol)의 실온 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C로 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.6 g, 94%)을 오일로서 수득하였다.

[1028] [M+H]<sup>+</sup> 316.34.

[1029] 단계 6

[1030] 화합물 48의 제조



[1031]

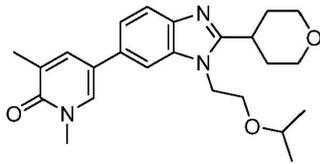
[1032] 테트라히드로-2H-피란-4-카르브알데히드 (0.13 g, 1.14 mmol)를 아세트산 (15 mL) 중 (S)-5-(4-아미노-3-((1-에톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.3 g, 0.95 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (60 mL)으로 희석하고, EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 4% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 농축시켜 화합물 48 (0.08 g, 21%)을 고체로서 수득하였다.

[1033] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.96-4.95 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 3H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 3H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1034] [M+H]<sup>+</sup> 410.64.

[1035] 실시예 44

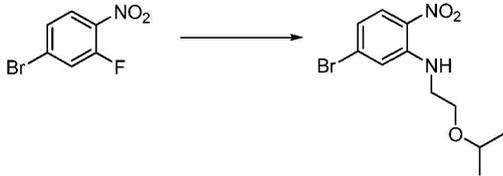
[1036] 5-(1-(2-이소프로폭시에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 49)



[1037]

[1038] 단계 1

[1039] 5-브로모-N-(2-이소프로폭시에틸)-2-니트로아닐린의 제조



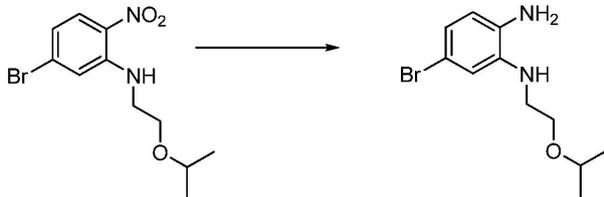
[1040]

[1041] TEA (0.3 g, 2.95 mmol)를 에탄올 (8 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (0.5 g, 2.27 mmol) 및 2-이소프로폭시에탄-1-아민 히드록로라이드 (0.38 g, 2.72 mmol)의 실온 교반 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 70°C에서 6 시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 10-30% EtOAc의 구배를 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.6 g, 57%)을 고체로서 수득하였다.

[1042] [M+H]<sup>+</sup> 303.2, 305.2.

[1043] 단계 2

[1044] 5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-이소프로폭시에틸)벤젠-1,2-디아민의 제조



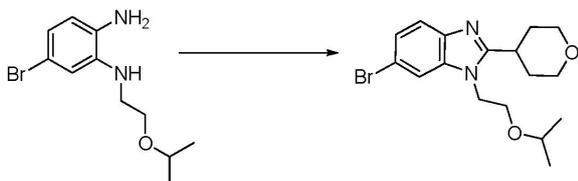
[1045]

[1046] 아디티온산나트륨 (3 g, 23.76 mmol)을 MeOH (10 mL) 및 물 (4 mL) 중 5-브로모-N-(2-이소프로폭시에틸)-2-니트로아닐린 (0.6 g, 1.98 mmol)의 실온 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.54 g, 58%)을 고체로서 수득하였다.

[1047] M<sup>+2</sup> 275.23.

[1048] 단계 3

[1049] 6-브로모-1-(2-이소프로폭시에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d] 이미다졸의 제조



[1050]

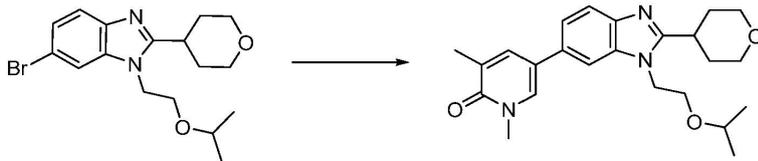
[1051] 테트라히드로-2H-피란-4-카르브알데히드 (0.25 g, 2.2 mmol)를 아세트산 (6 mL) 중 5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-이소프로폭

시에틸)벤젠-1,2-디아민 (0.5 g, 1.83 mmol)의 교반 실온 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 48 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (60 mL)을 잔류물에 첨가하고, 수성 층을 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 35-40% EtOAc의 구배를 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.28 g, 42%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1052] M<sup>+</sup> 369.24.

[1053] 단계 4

[1054] 화합물 49의 제조



[1055]

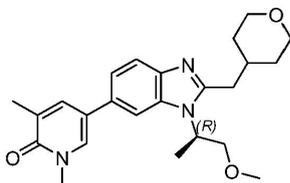
[1056] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 6-브로모-1-(2-이소프로폭시에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.27 g, 0.74 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.24 g, 0.97 mmol)의 교반 용액을 질소로 20 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.3 mL) 중 NaHCO<sub>3</sub> (0.29 g, 2.24 mmol)을 첨가하고 추가로 20분 동안 질소로 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.025 g, 0.022 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 2-3% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 농축시켜 0.13 g을 수득하였으며, 이를 물 중 20-60% MeCN을 사용하여 정제용 HPLC에 의해 추가로 정제하여 화합물 49 (0.075 g, 25%)를 고체로서 수득하였다.

[1057] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.97 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.51-3.42 (m, 3H), 3.35-3.32 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.94-1.80 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6 Hz, 6H).

[1058] [M+H]<sup>+</sup> 410.4.

[1059] 실시예 45

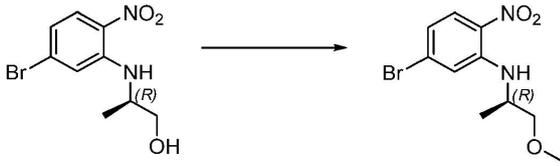
[1060] (R)-5-(1-(1-메톡시프로판-2-일)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-벤조[d] 이미다졸-6-일)-1,3-디메틸 피리딘-2(1H)-온 (화합물 50)



[1061]

[1062] 단계 1

[1063] (R)-5-브로모-N-(1-메톡시프로판-2-일)-2-니트로아닐린의 제조



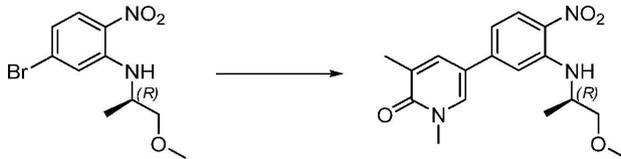
[1064]

[1065] DMF (12 mL) 중 (R)-2-((5-브로모-2-니트로페닐)아미노)프로판-1-올 (실시예 42, 단계 1, 0.6 g, 2.18 mmol)의 교반 0°C 현탁액에 미네랄 오일 (0.13 g, 3.27 mmol) 중 60% NaH를 첨가하고, 반응 혼합물을 이 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 아이오도메탄 (0.2 mL, 3.27 mmol)을 0°C에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (70 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (70 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.6 g, 95%)을 오일로서 수득하였다.

[1066] M<sup>+</sup> 291.18.

[1067] 단계 2

[1068] (R)-5-(3-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸 피리딘-2(1H)-온의 제조



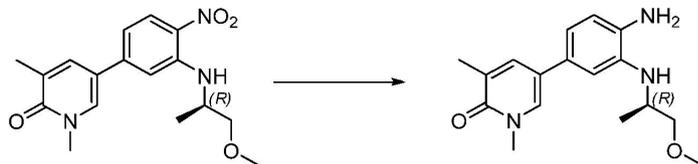
[1069]

[1070] DME (12 mL) 중 (R)-5-브로모-N-(1-메톡시프로판-2-일)-2-니트로아닐린 (0.6 g, 2.07 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.62 g, 2.49 mmol)의 교반 용액을 실온에서 질소로 15분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (3 mL) 중 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.69 g, 5.19 mmol)을 첨가하고 추가로 15 분 동안 질소로 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.24 g, 0.21 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C로 4 시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 셀라이트™을 통해 여과하고, EtOAc (15 mL X 3)로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 1-2% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 그의 용매를 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.4 g, 58%)을 고체로서 수득하였다.

[1071] [M+H]<sup>+</sup> 332.29.

[1072] 단계 3

[1073] (R)-5-(4-아미노-3-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



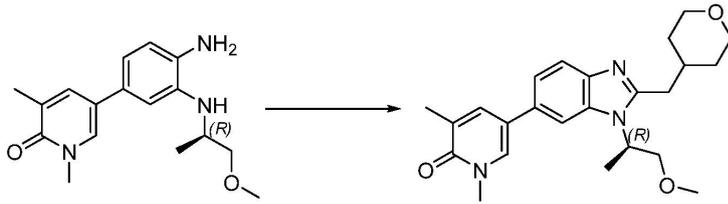
[1074]

[1075] 아디티온산나트륨 (2.8 g, 14.48 mmol)을 MeOH (15 mL) 및 물 (8 mL) 중 (R)-5-(3-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.4 g, 1.21 mmol)의 실온 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.3 g, 82%)을 고체로서 수득하였다.

[1076] [M+H]<sup>+</sup> 302.39.

[1077] 단계 4

[1078] 화합물 50의 제조



[1079]

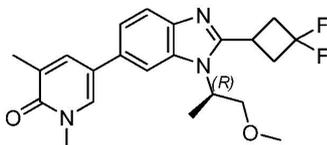
[1080] 아세트산 (5 mL) 중 (R)-5-(4-아미노-3-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.15 g, 0.5 mmol)의 교반 용액에 2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세트알데히드 (0.076 g, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)으로 희석하고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하여 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 화합물 50 (0.05 g, 24%)을 고체로서 수득하였다.

[1081] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.10 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 4.4 및 10.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.92 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25-2.22 (m, 4H), 1.71 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 2H).

[1082] [M+H]<sup>+</sup> 410.64.

[1083] 실시예 46

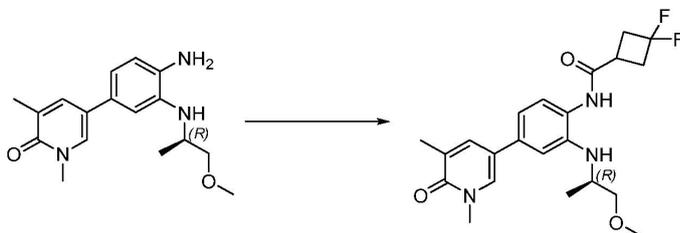
[1084] (R)-5-(2-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1-(1-메톡시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 51)



[1085]

[1086] 단계 1

[1087] (R)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복사미드의 제조



[1088]

[1089] DCM (2 mL) 중 3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복실산 (0.1 g, 0.75 mmol)의 교반 0°C 용액에 HATU (0.28 g, 0.75 mmol)를 첨가하고, 반응물을 이 온도에서 30 분 동안 질소 하에 교반하였다. DCM (1 mL) 중 (R)-5-(4-아미노-3-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (실시예 45, 단계 3, 0.15 g, 0.5 mmol)의 용액 및 이어서 DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol)를 0°C에서 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (30 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.2

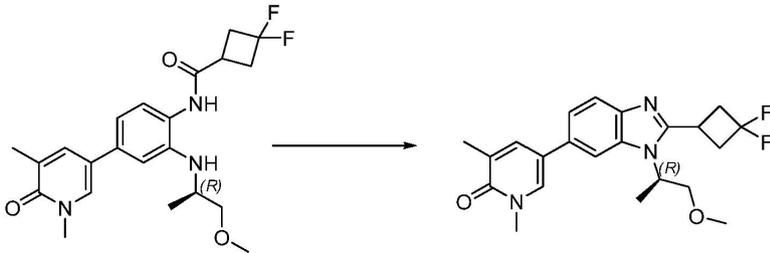
g, 100%)을 오일로서 수득하였다.

[1090]  $[M+H]^+$  420.35.

[1091] 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1092] 단계 2

[1093] 화합물 51의 제조



[1094]

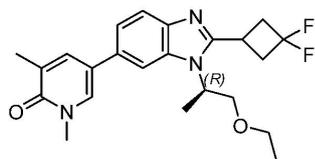
[1095] 아세트산 (5 mL) 중 (R)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복사미드 (0.2 g, 0.048 mmol)의 교반 용액을 110 °C로 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고 포화  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL)로 중화시키고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 2% MeOH을 사용하여 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 증발 건조시켜 화합물 51 (0.06 g, 31%)을 고체로서 수득하였다.

[1096]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 1.6$  및 8.4 Hz, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 3.98 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.77 (dt,  $J = 8.4$  및 2.8 Hz, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.14-3.05 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.58 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[1097]  $[M+H]^+$  410.64.

[1098] 실시예 47

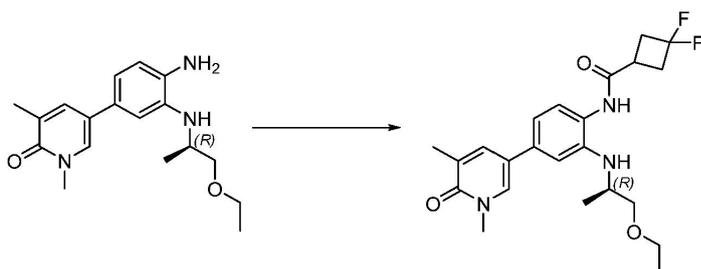
[1099] (R)-5-(2-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1-(1-에톡시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 52)



[1100]

[1101] 단계 1

[1102] (R)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((1-에톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복사미드의 제조



[1103]

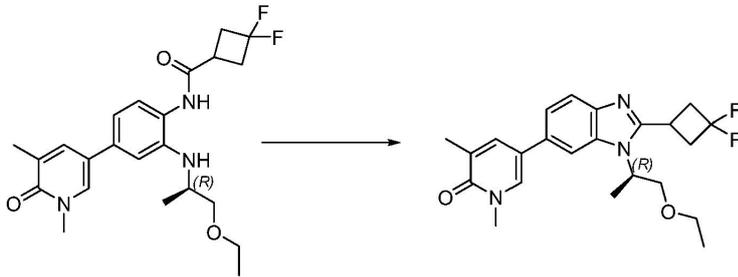
[1104] HATU (0.36 g, 0.95 mmol)를 DCM (3 mL) 중 3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복실산 (0.13 g, 0.95 mmol)의 교반 0°C 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 이 온도에서 30 분 동안 교반하였다. DCM (2 mL) 중 (R)-5-(4-아미노-3-((1-에톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (실시예 42, 단계 4, 0.2 g, 0.63 mmol)의 용액 및 이어서 DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol)를 0°C에서 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (30 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.3 g, 100%)을 오일로서 수득하였다.

[1105] [M+H]<sup>+</sup> 434.40.

[1106] 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1107] 단계 2

[1108] 화합물 52의 제조



[1109]

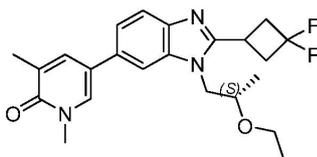
[1110] 아세트산 (10 mL) 중 (R)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((1-에톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복스아미드 (0.3 g, 0.069 mmol)의 교반 용액을 110°C로 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고 포화 NaHCO<sub>3</sub> (150 mL)로 중화시키고, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 2% MeOH을 사용하여 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 증발 건조시켜 화합물 52 (0.07 g, 24%)를 고체로서 수득하였다.

[1111] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 4.00 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 7.4Hz, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1112] [M+H]<sup>+</sup> 416.40.

[1113] 실시예 48

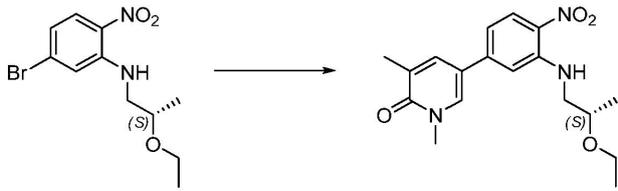
[1114] (S)-5-(2-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1-(2-에톡시프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 53)



[1115]

[1116] 단계 1

[1117] (S)-5-(3-((2-에톡시프로필)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



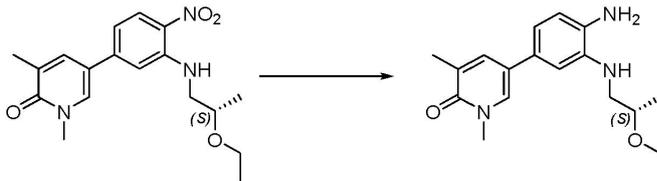
[1118]

[1119] DME (10 mL) 중 (S)-5-브로모-N-(2-에톡시프로필)-2-니트로아닐린 (실시예 35, 단계 1, 0.5 g, 1.65 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.49 g, 1.98 mmol)의 교반 용액을 실온에서 질소로 15분 동안 퍼징하고 이어서 물 (3 mL) 중 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.34 g, 4.12 mmol)을 첨가하고 추가로 15분 동안 질소로 퍼징하였다. 이어서 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.19 g, 0.16 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C로 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트™를 통해 여과하고, EtOAc (15 mL X 3)로 세척하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 1-2% MeOH을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.5 g, 88%)을 고체로서 수득하였다.

[1120] [M+H]<sup>+</sup> 346.29.

[1121] 단계 2

[1122] (S)-5-(4-아미노-3-((2-에톡시프로필)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



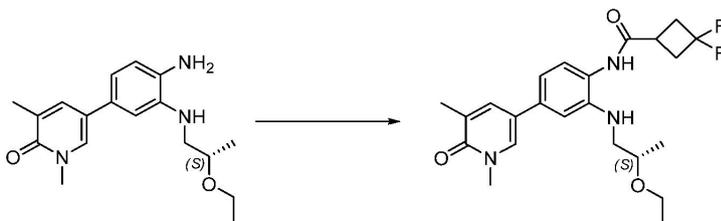
[1123]

[1124] 아디티온산나트륨 (3.33 g, 17.4 mmol)을 MeOH (20 mL) 및 물 (10 mL) 중 (S)-5-(3-((2-에톡시프로필)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.5 g, 1.45 mmol)의 실온 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C로 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.4 g, 88%)을 오일로서 수득하였다.

[1125] [M+H]<sup>+</sup> 316.34.

[1126] 단계 3

[1127] (S)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-에톡시프로필)아미노)페닐)-3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복사미드의 제조



[1128]

[1129] HATU (0.36 g, 0.95 mmol)를 DCM (2 mL) 중 3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복실산 (0.13 g, 0.95 mmol)의 교반 0°C 용액에 첨가하고, 반응물을 이 온도에서 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. DCM (2 mL) 중 (S)-5-(4-아미노-3-((2-에톡시프로필)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.2 g, 0.63 mmol)의 용액에 이어서 DIPEA (0.13 mL, 1.90 mmol)를 0°C에서 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼

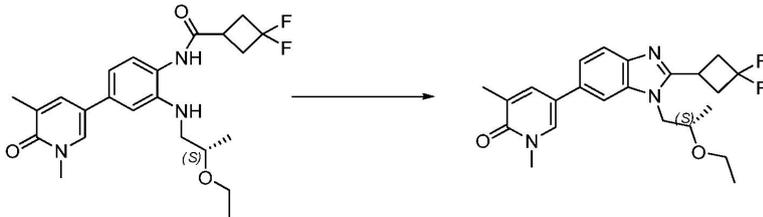
합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (30 mL X 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.2 g, 73%)을 오일로서 수득하였다.

[1130] [M+H]<sup>+</sup> 434.4.

[1131] 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1132] 단계 4

[1133] 화합물 53의 제조



[1134]

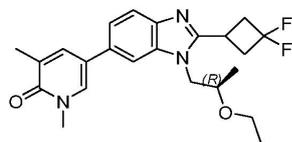
[1135] 아세트산 (6 mL) 중 (S)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-에톡시프로필)아미노)페닐)-3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복사미드 (0.2 g, 0.048 mmol)의 용액을 110°C로 16 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (120 mL)로 중화시키고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. DCM 중 1-2% MeOH을 사용하여 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 증발 건조시켜 화합물 53 (0.1 g, 52%)을 고체로서 수득하였다.

[1136] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 3.6 및 15.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 8.8 및 14.8 Hz, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.15-2.97 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[1137] [M+H]<sup>+</sup> 416.20.

[1138] 실시예 49

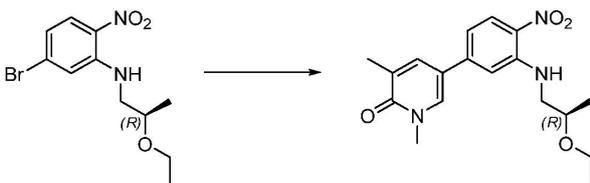
[1139] (R)-5-(2-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1-(2-에톡시프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 54)



[1140]

[1141] 단계 1

[1142] (R)-5-(3-((2-에톡시프로필)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



[1143]

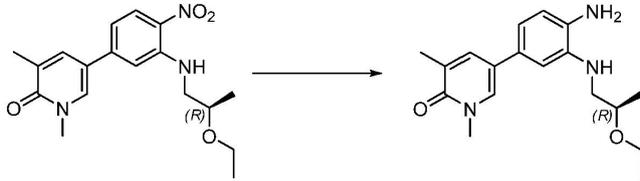
[1144] (R)-5-브로모-N-(2-에톡시프로필)-2-니트로아닐린 (실시예 34, 단계 1, 0.5 g, 1.65 mmol)을 사용한 점을 제외하고는, 실시예 48의 단계 1에 도시된 반응 및 단리절차에 따라 표제 화합물 (0.5 g, 88%)을 고체로서 수득하였

다.

[1145]  $[M+H]^+$  346.29.

[1146] 단계 2

[1147] (R)-5-(4-아미노-3-((2-에톡시프로필)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



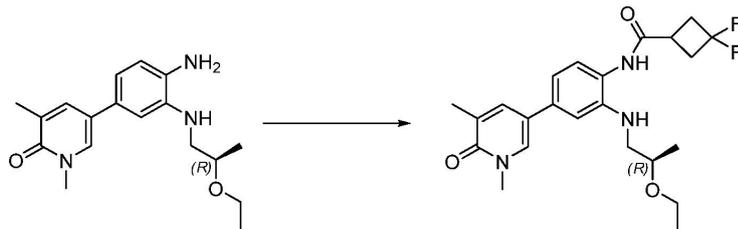
[1148]

[1149] (R)-5-(3-((2-에톡시프로필)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.5 g, 1.45 mmol)을 출발물질로 사용한 점을 제외하고는, 실시예 48 (단계 2)의 절차를 따라 표제 화합물 (0.4 g, 88%)을 오일로서 수득하였다.

[1150]  $[M+H]^+$  316.34.

[1151] 단계 3

[1152] (R)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-에톡시프로필)아미노)페닐)-3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복사미드의 제조



[1153]

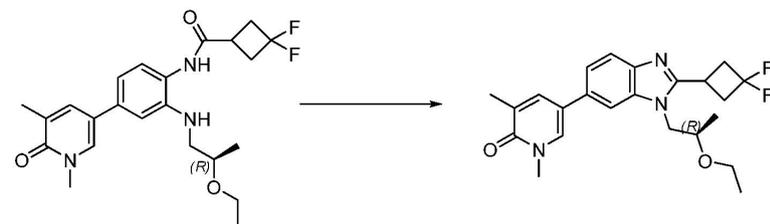
[1154] 이성질체 (R)-5-(4-아미노-3-((2-에톡시프로필)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.2 g, 0.63 mmol)을 사용한 점을 제외하고는, 실시예 48의 단계 3의 절차에 따라 표제 화합물 (0.2 g, 73%)을 오일로서 수득하였다.

[1155]  $[M+H]^+$  434.3.

[1156] 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1157] 단계 4

[1158] 화합물 54의 제조



[1159]

[1160] (R)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-에톡시프로필)아미노)페닐)-3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복사미드 (0.2 g, 0.048 mmol)를 사용한 점을 제외하고는, 실시예 48의 단계 4에 기재된 절차를 따랐다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM 중 1-2% MeOH)에 의해 분리하여 화합물 54 (0.1 g, 52%)를 고체로서 수득하였다.

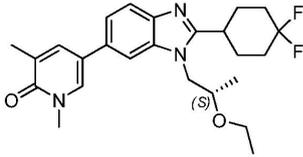
[1161]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.97 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 1.2 Hz,

1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 3.2 및 2.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 8.8 및 8.4 Hz, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.15-2.97 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1162] [M+H]<sup>+</sup> 416.20.

[1163] 실시예 50

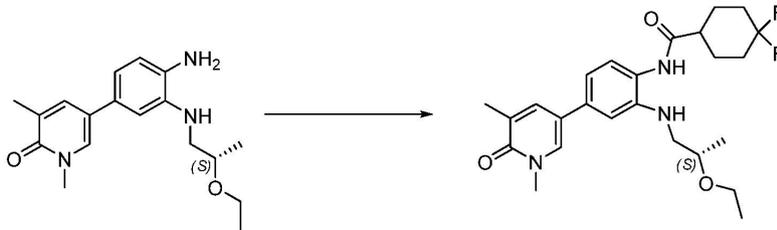
[1164] (S)-5-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-에톡시프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 55)



[1165]

[1166] 단계 1

[1167] (S)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-에톡시프로필)아미노)페닐)-4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복스아미드의 제조



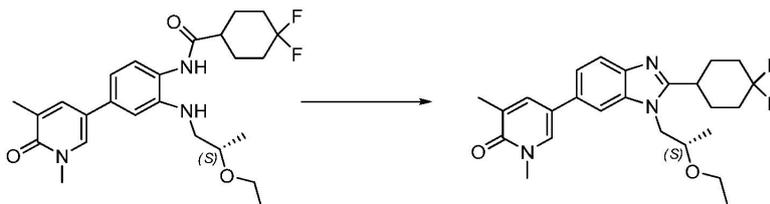
[1168]

[1169] HATU (0.36 g, 0.95 mmol)를 DCM (3 mL) 중 4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복실산 (0.13 g, 0.95 mmol)의 교반 0°C 용액에 첨가하고, 반응물을 이 온도에서 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. DCM (2 mL) 중 (S)-5-(4-아미노-3-((2-에톡시프로필)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (실시예 48, 단계 2, 0.2 g, 0.63 mmol)의 용액에 이어서 DIPEA (0.33 mL, 1.90 mmol)를 0°C에서 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (30 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 용리액으로 DCM 중 2% MeOH을 사용하여 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.2 g, 68%)을 고체로서 수득하였다.

[1170] [M+H]<sup>+</sup> 462.46.

[1171] 단계 2

[1172] 화합물 55의 제조



[1173]

[1174] 아세트산 (5 mL) 중 (S)-N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-에톡시프로필)아미노)페닐)-4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복스아미드 (0.2 g, 0.043mmol)의 용액을 110°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (100 mL)로 중화시키고, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에

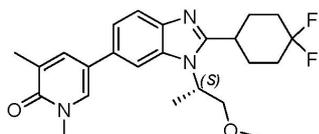
농축시켰다. 용리액으로 DCM 중 2% MeOH을 사용하여 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜 화합물 55 (0.07 g, 24%)을 고체로서 수득하였다.

[1175]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 1.2$  및 2 Hz, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.06-1.80 (m, 6H), 1.20 (d,  $J = 6$  Hz, 3H), 0.86 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

[1176]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  444.51.

[1177] 실시예 51

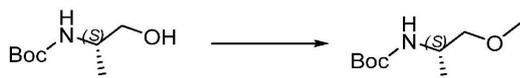
[1178] (S)-5-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(1-메톡시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 56)



[1179]

[1180] 단계 1

[1181] tert-부틸 (S)-(1-메톡시프로판-2-일)카르바메이트의 제조



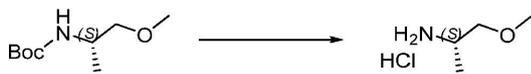
[1182]

[1183] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 (S)-(1-히드록시프로판-2-일)카르바메이트 (1.0 g, 5.71 mmol)의 교반 0°C 용액에 미네랄 오일 (0.34 g, 8.57 mmol) 중 60% NaH를 첨가하고, 반응물을 이 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 아이오도메탄 (0.54 mL, 8.57 mmol)을 0°C에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로 헥산 중 10% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.9 g, 83%)을 오일로서 수득하였다.

[1184]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.71 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.40-3.31 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

[1185] 단계 2

[1186] (S)-1-메톡시프로판-2-아민 히드록로라이드의 제조

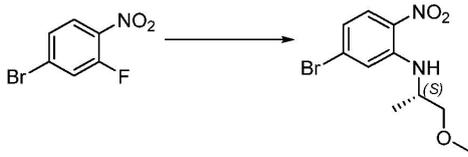


[1187]

[1188] DCM (7 mL) 중 tert-부틸 (S)-(1-메톡시프로판-2-일)카르바메이트 (0.9 g, 4.76 mmol)의 실온 교반 용액에 디옥산 (10 mL) 중 4N HCl을 첨가하고 반응 혼합물을 8 시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하고 Et<sub>2</sub>O (8 mL)로 연화처리하여 표제 화합물 (0.5 g, 84%)을 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1189] 단계 3

[1190] (S)-5-브로모-N-(1-메톡시프로판-2-일)-2-니트로아닐린의 제조



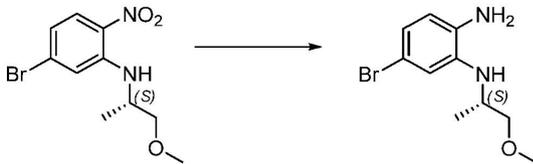
[1191]

[1192] TEA (0.96 mL, 9.54 mmol)를 에탄올 (10 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (0.7 g, 3.18 mmol) 및 (S)-1-메톡시프로판-2-아민 히드록로라이드 (0.48 g, 3.82 mmol)의 교반 실온 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (80 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (60 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 (0.6 g, 92%)을 고체로서 수득하였다.

[1193] [M+H]<sup>+</sup> 289.03.

[1194] 단계 4

[1195] (S)-5-브로모-N<sup>1</sup>-(1-메톡시프로판-2-일)벤젠-1,2-디아민의 제조



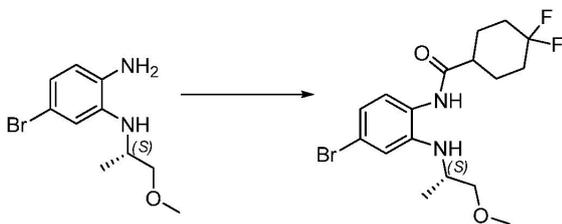
[1196]

[1197] 아디티온산나트륨 (1.62 g, 24.91 mmol)을 MeOH (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 (S)-5-브로모-N-(1-메톡시프로판-2-일)-2-니트로아닐린 (0.6 g, 2.07 mmol)의 실온 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼합물을 물 (60 mL)로 희석하고, EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (40 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로서 헥산 중 20% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.42 g, 78%)을 고체로서 수득하였다.

[1198] [M+H]<sup>+</sup> 261.04.

[1199] 단계 5

[1200] (S)-N-(4-브로모-2-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복사미드의 제조



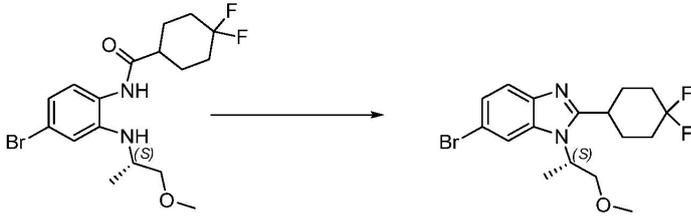
[1201]

[1202] HATU (1.2 g, 3.20 mmol)를 DCM (4 mL) 중 4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복실산 (0.42 g, 1.62 mmol)의 교반 0°C 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. DCM (4 mL) 중 (S)-5-브로모-N<sup>1</sup>-(1-메톡시프로판-2-일)벤젠-1,2-디아민 (0.42 g, 1.62 mmol)의 용액에 이어서 DIPEA (0.61 mL, 4.70 mmol)를 0°C에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼합물을 물 (80 mL)로 희석하고, DCM (40 mL X 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 생성물을 Et<sub>2</sub>O (10 mL)로 연화처리 하여 표제 화합물 (0.4 g, 50%)을 고체로서 수득하였다.

[1203]  $[M+H]^+$  405.24.

[1204] 단계 6

[1205] (S)-6-브로모-2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(1-메톡시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



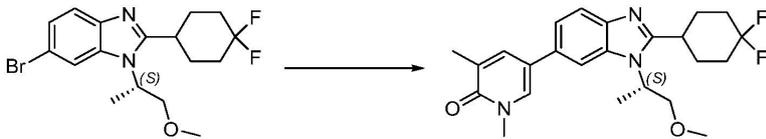
[1206]

[1207] 아세트산 (15 mL) 중 (S)-N-(4-브로모-2-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복사미드 (0.4 g, 1.04 mmol)의 용액을 110°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (150 mL)로 중화시키고, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (60 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로서 헥산 중 15% EtOAc을 사용하여 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.32 g, 77%)을 고체로서 수득하였다.

[1208]  $[M+H]^+$  389.18

[1209] 단계 7

[1210] 화합물 56의 제조



[1211]

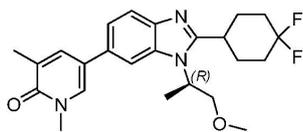
[1212] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 (S)-6-브로모-2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(1-메톡시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.32 g, 8.30 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.25 g, 9.94 mmol)의 교반 용액을 실온에서 질소로 15 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.8 mL) 중 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.808 g, 24.9 mmol)을 첨가하고 추가로 15 분 동안 질소로 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.095 g, 0.83 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 5 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트™을 통해 여과하고, EtOAc (25 mL X 3)로 세척하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 물 중 45-100% MeCN (개질제로서 0.1% NH<sub>3</sub> 포함)를 사용하여 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물 56 (0.054 g, 15%)을 고체로서 수득하였다.

[1213] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.2 및 8.4 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.01 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 4.8 및 4.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.13-1.86 (m, 11H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1214]  $[M+H]^+$  430.35.

[1215] 실시예 52

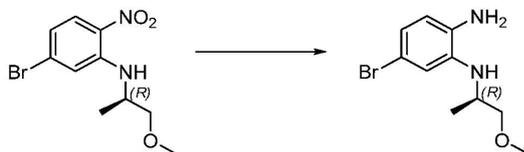
[1216] (R)-5-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(1-메톡시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 57)



[1217]

[1218] 단계 1

[1219] (R)-5-브로모-N1-(1-메톡시프로판-2-일)벤젠-1,2-디아민의 제조



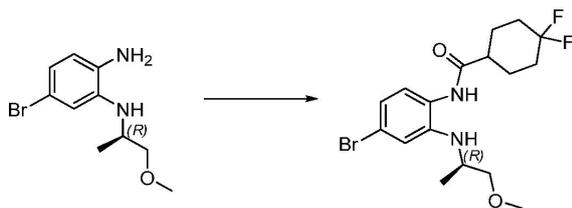
[1220]

[1221] 아디티온산나트륨 (3.5 g, 20 mmol)을 MeOH (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 (R)-5-브로모-N-(1-메톡시프로판-2-일)-2-니트로아닐린 (실시예 45, 단계 1, 0.5 g, 1.73 mmol)의 실온 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 생성물을 Et<sub>2</sub>O로 연화처리 하여 표제 화합물 (0.4 g, 89%)을 고체로서 수득하였다.

[1222] [M+H]<sup>+</sup> 261.04.

[1223] 단계 2

[1224] (R)-N-(4-브로모-2-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-4,4-디플루오로시클로hex산-1-카르복사미드의 제조



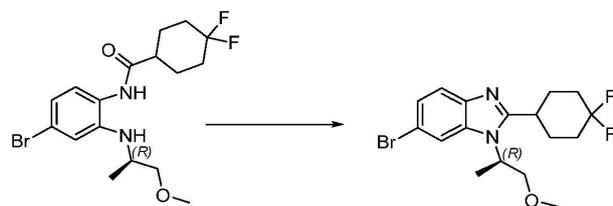
[1225]

[1226] HATU (1.2 g, 3.10 mmol)를 DCM (4 mL) 중 4,4-디플루오로시클로hex산-1-카르복실산 (0.38 g, 1.55 mmol)의 교반 0°C 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 이 온도에서 질소 하에 30 분 동안 교반하였다. DCM (4 mL) 중 (R)-5-브로모-N1-(1-메톡시프로판-2-일)벤젠-1,2-디아민 (0.4 g, 1.55 mmol)의 용액에 이어서 DIPEA (0.61 mL, 4.70 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 6 시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼합물을 물 (80 mL)로 희석하고, DCM (40 mL X 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 Et<sub>2</sub>O (15 mL)로 연화처리 하여 표제 화합물 (0.42 g, 50%)을 고체로서 수득하였다.

[1227] [M+H]<sup>+</sup> 407.19.

[1228] 단계 3

[1229] (R)-6-브로모-2-(4,4-디플루오로시클로hex일)-1-(1-메톡시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



[1230]

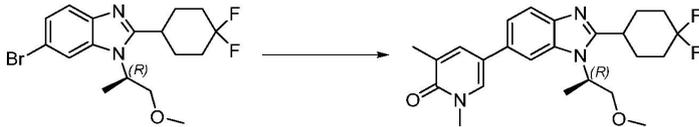
[1231] 아세트산 (15 mL) 중 (R)-N-(4-브로모-2-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)페닐)-4,4-디플루오로시클로hex산-1-카르복사미드 (0.42 g, 1.04 mmol)의 용액을 110°C로 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축

시키고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (120 mL)로 중화시키고, EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 20% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.38 g, 88%)을 고체로서 수득하였다.

[1232] [M+H]<sup>+</sup> 389.18.

[1233] 단계 4

[1234] 화합물 57의 제조



[1235]

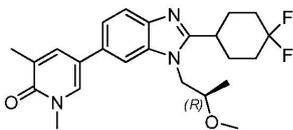
[1236] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 (R)-6-브로모-2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(1-메톡시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.38 g, 0.984 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.29 g, 1.18 mmol)의 교반 용액을 실온에서 질소로 15분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.8 mL) 중 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.96 g, 2.95 mmol)을 첨가하고 추가로 15 분 동안 질소로 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1 g, 0.098 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 5 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트™를 통해 여과하고, EtOAc (30 mL X 3)로 세척하였다. 유기 층을 염수 (60 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 3% MeOH을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 57 (0.11 g, 26%)을 고체로서 수득하였다.

[1237] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.01 (t, J = 10 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 4.8 및 10.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 4H), 2.14-1.86 (m, 11H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1238] [M+H]<sup>+</sup> 430.40.

[1239] 실시예 53

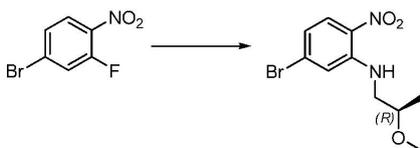
[1240] (R)-5-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-메톡시프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 58)



[1241]

[1242] 단계 1

[1243] (R)-5-브로모-N-(2-메톡시프로필)-2-니트로아닐린의 제조



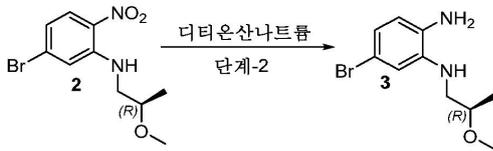
[1244]

[1245] TEA (0.95 mL, 6.82 mmol)를 에탄올 (10 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (0.5 g, 2.27 mmol) 및 (R)-2-메톡시프로판-1-아민 히드록로라이드 (0.343 g, 2.73 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C로 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.65 g,

99%)을 고체로서 수득하였다.

[1246] 단계 2

[1247] (R)-5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-메톡시프로필)벤젠-1,2-디아민의 제조



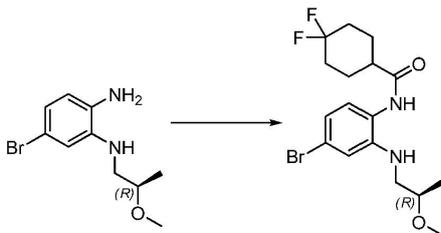
[1248]

[1249] 아디티온산나트륨 (4.7 g, 26.98 mmol)을 MeOH (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 (R)-5-브로모-N-(2-메톡시프로필)-2-니트로아닐린 (0.65 g, 2.25 mmol)의 실온 교반 현탁액에 첨가하고 반응 혼합물을 50°C에서 15 분 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (250 mL)로 중화시키고, EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 (0.45 g, 59%)을 고체로서 수득하였다.

[1250] [M+H]<sup>+</sup> 261.03.

[1251] 단계 3

[1252] (R)-N-(4-브로모-2-((2-메톡시프로필)아미노)페닐)-4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복사미드의 제조



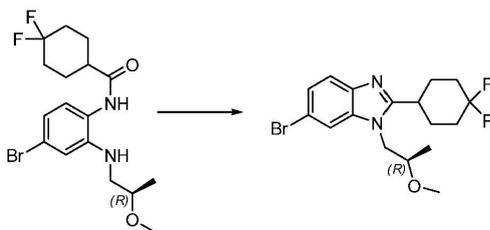
[1253]

[1254] HATU (0.99 g, 2.61 mmol)를 DCM (5 mL) 중 4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복실산 (0.428 g, 2.61 mmol)의 0 °C 교반 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. DCM (5 mL) 중 (R)-5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-메톡시프로필)벤젠-1,2-디아민 (0.45 g, 1.74 mmol) 및 DIPEA (0.9 mL, 5.21 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하고, 반응물을 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 (0.7 g, 75%)을 반고체로서 수득하였다.

[1255] [M+H]<sup>+</sup> 405.35.

[1256] 단계 4

[1257] (R)-6-브로모-2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-메톡시프로필)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



[1258]

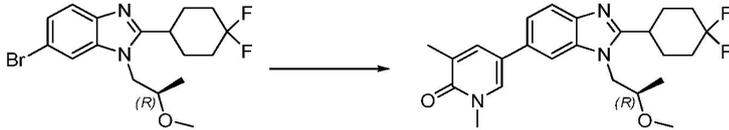
[1259] 아세트산 (10 mL) 중 (R)-N-(4-브로모-2-((2-메톡시프로필)아미노)페닐)-4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복사미드 (0.7 g, 1.73 mmol)의 용액을 100°C로 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (150 mL)으로 염기성화시키고, EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고,

무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산 중 20-40% EtOAc의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.4 g, 36%)을 반고체로서 수득하였다.

[1260] [M+H]<sup>+</sup> 387.23.

[1261] 단계 5

[1262] 화합물 58의 제조



[1263]

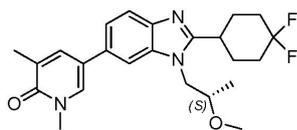
[1264] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 (R)-6-브로모-2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-메톡시프로필)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.4 g, 1.03 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.386 g, 1.55 mmol)의 교반 용액을 실온에서 질소로 15분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (1 mL) 중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.329 g, 3.10 mmol)을 첨가하고 추가로 15 분 동안 질소로 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.06 g, 0.05 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 1-2% MeOH을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 증발 건조시켜 화합물 58 (0.08 g, 18%)을 고체로서 수득하였다.

[1265] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.08-1.91 (m, 4H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H),

[1266] [M+H]<sup>+</sup> 430.40.

[1267] 실시예 54

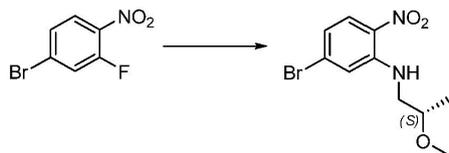
[1268] (S)-5-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-메톡시프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 59)



[1269]

[1270] 단계 1

[1271] (S)-5-브로모-N-(2-메톡시프로필)-2-니트로아닐린의 제조



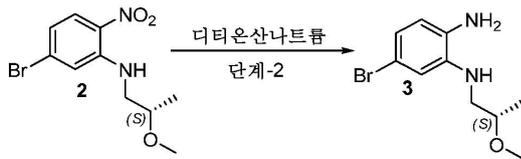
[1272]

[1273] (S)-2-메톡시프로판-1-아민 히드로클로라이드 (0.343 g, 2.73 mmol)를 사용한 점을 제외하고는, 실시예 53, 단계 1의 절차를 따라 표제 화합물 (0.65 g, 99%)을 고체로서 수득하였다.

[1274] [M+H]<sup>+</sup> 289.08.

[1275] 단계 2

[1276] (S)-5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-메톡시프로필)벤젠-1,2-디아민의 제조



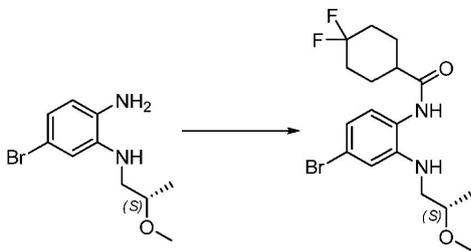
[1277]

[1278] 거울상이성질체 (S)-5-브로모-N-(2-메톡시프로필)-2-니트로아닐린을 사용한 점을 제외하고는, 실시예 53, 단계 2의 절차를 따라 표제 화합물 (0.45 g, 59%)을 고체로서 수득하였다.

[1279] [M+H]<sup>+</sup> 261.0.

[1280] 단계 3

[1281] (S)-N-(4-브로모-2-((2-메톡시프로필)아미노)페닐)-4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복사미드의 제조



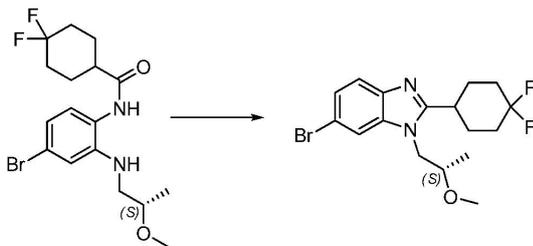
[1282]

[1283] (S)-5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-메톡시프로필)벤젠-1,2-디아민 (0.45 g, 1.74 mmol)을 사용한 점을 제외하고는, 실시예 53, 단계 3의 절차를 따라 표제 화합물 (0.7 g, 75%)을 반고체로서 수득하였다.

[1284] [M+H]<sup>+</sup> 405.35.

[1285] 단계 4

[1286] (S)-6-브로모-2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-메톡시프로필)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



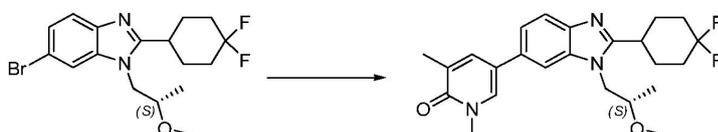
[1287]

[1288] (S)-N-(4-브로모-2-((2-메톡시프로필)아미노)페닐)-4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복사미드를 사용한 점을 제외하고는, 실시예 53, 단계 4의 절차를 따랐다. 정제하여 표제 화합물 (0.5 g, 64%)을 반고체로서 수득하였다.

[1289] [M+H]<sup>+</sup> 387.23.

[1290] 단계 5

[1291] 화합물 59의 제조



[1292]

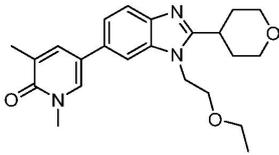
[1293] (S)-6-브로모-2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-메톡시프로필)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.5 g, 1.29 mmol)을 사용한 점을 제외하고는, 실시예 53, 단계 5의 절차를 따랐다. 다른 시약의 양은 비율에 맞춰 적용하였다. 정제하여 화합물 59 (0.085 g, 15%)를 고체로서 수득하였다.

[1294] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 1.2 및 8.4 Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 4H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 3H),

[1295] [M+H]<sup>+</sup> 430.2.

[1296] 실시예 55

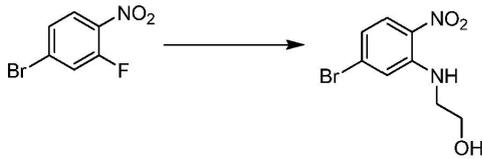
[1297] 5-(1-(2-에톡시에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 60)



[1298]

[1299] 단계 1

[1300] 2-((5-브로모-2-니트로페닐)아미노)에탄-1-올의 제조



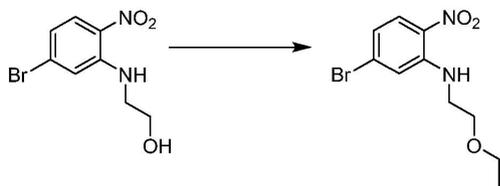
[1301]

[1302] TEA (2.9 mL, 20.55 mmol)를 에탄올 (15 mL) 및 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (1.5 g, 6.85 mmol) 및 2-아미노에탄-1-올 (0.51 g, 8.22 mmol)의 실온 교반 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (1.7 g, 95%)을 오일로서 수득하였다.

[1303] [M+H]<sup>+</sup> 262.94.

[1304] 단계 2

[1305] 5-브로모-N-(2-에톡시에틸)-2-니트로아닐린의 제조



[1306]

[1307] DMF (15 mL) 중 2-((5-브로모-2-니트로페닐)아미노)에탄-1-올 (1.7 g, 6.54 mmol)의 현탁액의 교반 0°C 용액에 미네랄 오일 (0.24 g, 9.81 mmol) 중 60% NaH를 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 아이오도에탄 (0.8 mL, 9.81 mmol)을 0°C에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 20% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜

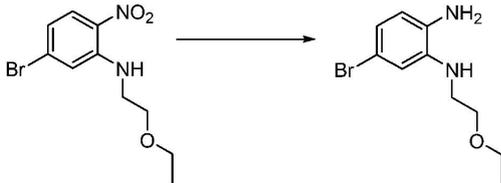
표제 화합물 (1.7 g, 93%)을 오일로서 수득하였다.

[1308]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 8.26 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2 및 9.2 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54-3.43 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H),

[1309]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  289.1.

[1310] 단계 3

[1311] 5-브로모-N1-(2-에톡시에틸)벤젠-1,2-디아민의 제조



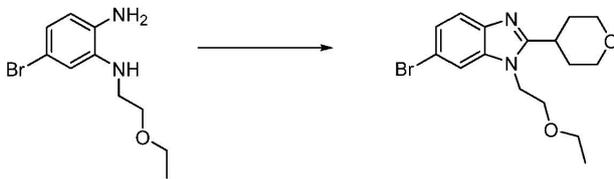
[1312]

[1313] 아디티온산나트륨 (13.99 g, 72.91 mmol)을 MeOH (30 mL) 및 물 (15 mL) 중 5-브로모-N1-(2-에톡시에틸)-2-니트로아닐린 (1.75 g, 6.08 mmol)의 실온 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 10 분 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (1 g, 64%)을 오일로서 수득하였다.

[1314]  $[\text{M}+\text{H}]^{+2}$  = 261.26.

[1315] 단계 4

[1316] 6-브로모-1-(2-에톡시에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



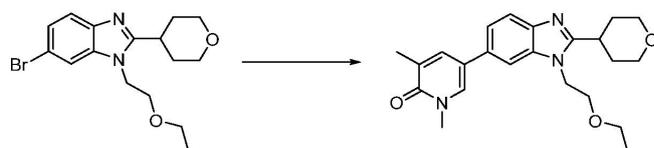
[1317]

[1318] 아세트산 (5 mL) 중 5-브로모-N1-(2-메톡시에틸)벤젠-1,2-디아민 (0.3 g, 1.16 mmol)의 교반 용액에 테트라히드로-2H-피란-4-카르브알데히드 (0.14 g, 1.16 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  (60 mL)으로 희석하고, EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.21 g, 51%)을 오일로서 수득하였다.

[1319]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  353.15.

[1320] 단계 5

[1321] 화합물 60의 제조



[1322]

[1323] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 6-브로모-1-(2-에톡시에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.21 g, 0.60 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.2 g, 0.77

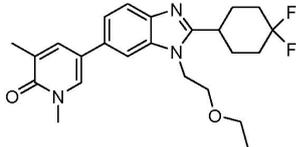
mmol)의 교반 용액을 질소로 10 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.5 mL) 중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.19 g, 1.8 mmol)을 첨가하고 추가로 10분 동안 질소로 퍼징하였다. 이어서, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.035 g, 0.03 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (40 mL X 2) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 용리액으로 DCM 중 1.5-2% MeOH을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 증발 건조시켜 화합물 60 (0.09 g, 39%)을 고체로서 수득하였다.

[1324] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.97 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 1.6 및 8.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.54-3.46 (m, 5H), 3.40-3.32 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1325] MH<sup>+</sup> 396.43.

[1326] 실시예 56

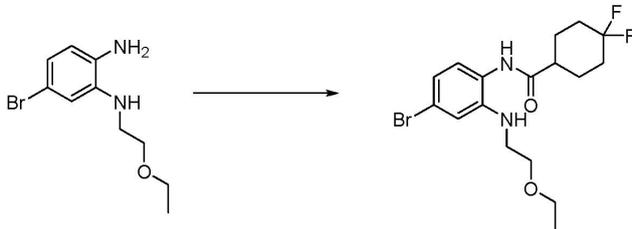
[1327] 5-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-에톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 61)



[1328]

[1329] 단계 1

[1330] N-(4-브로모-2-((2-에톡시에틸)아미노)페닐)-4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복사미드의 제조



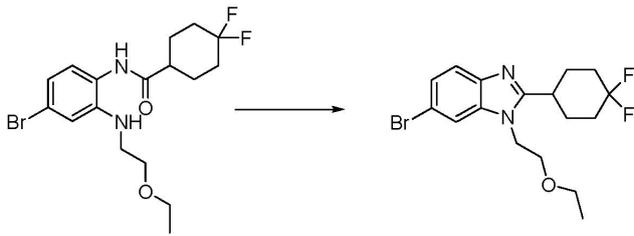
[1331]

[1332] HATU (0.66 g, 1.74 mmol)를 질소 분위기 하에 DCM (4 mL) 중 4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복실산 (0.3 g, 1.16 mmol)의 교반 0℃ 용액에 첨가하였다. DCM (2 mL) 중 5-브로모-N<sup>1</sup>-(2-에톡시에틸)벤젠-1,2-디아민 (실시예 55, 단계 3, 0.20 g, 1.22 mmol) 및 DIPEA (0.6 mL, 3.48 mmol)의 용액을 적가하고 반응 혼합물을 0℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (25 mL)으로 희석하고, 생성물을 DCM (20 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로 DCM 중 3-5% MeOH의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.33 g, 65%)을 오일로서 수득하였다.

[1333] [M+H]<sup>+</sup> 405.2, 407.24.

[1334] 단계 2

[1335] 6-브로모-2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-에톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸의 제조



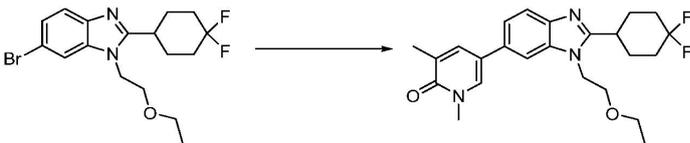
[1336]

[1337] 아세트산 (5 mL) 중 N-(4-브로모-2-((2-에톡시에틸)아미노)페닐)-4,4-디플루오로시클로헥산-1-카르복사미드 (0.3 g, 0.74 mmol)의 용액을 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 DCM (30 mL) 중에 용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL X 2) 및 염수 (10 mL)로 세척하고; 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 3-5% MeOH의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.13 g, 46%)을 오일로서 수득하였다.

[1338] [M+H]<sup>+</sup> 389.18.

[1339] 단계 3

[1340] 화합물 61의 제조



[1341]

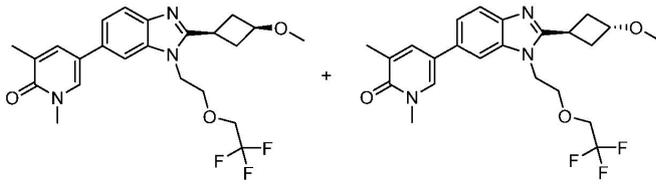
[1342] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 6-브로모-2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-1-(2-에톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (0.13 g, 0.34 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.11 g, 0.44 mmol)의 교반 용액을 질소로 10분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.5 mL) 중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.11 g, 1.02 mmol)를 첨가하고, 추가로 10 분 동안 질소로 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.02 g, 0.02 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 EtOAc (60 mL)로 희석하고, 물 (40 mL X 2) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 용리액으로 DCM 중 1.5-1.8% MeOH을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜 화합물 61 (0.088 g, 61%)을 고체로서 수득하였다.

[1343] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.28-2.25 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.02-2.00 (m, 3H), 1.95-1.86 (m, 3H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1344] [M+H]<sup>+</sup> 430.40

[1345] 실시예 57

[1346] 5-[2-(3-메톡시시클로부틸)-1-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일]-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 62 및 63)



화합물 62 (시스)

화합물 63 (트랜스)

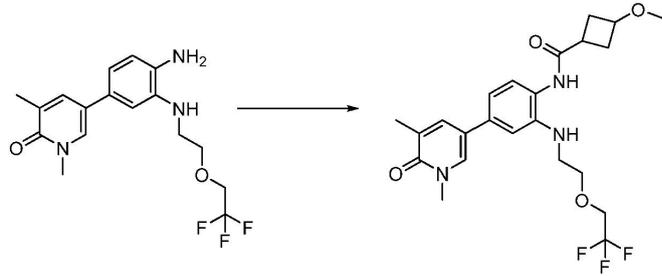
[1347]

[1348]

단계 1

[1349]

N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)페닐)-3-메톡시시클로부탄-1-카르복사미드의 제조



[1350]

[1351]

HATU (0.53 g, 1.3929 mmol)를 DCM (5 mL) 중 3-메톡시시클로부탄-1-카르복실산 (0.12 g, 0.9286 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 20 분 동안 교반되도록 하였다. DCM (1 mL) 중 5-(4-아미노-3-((2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (실시예 40, 단계 2, 0.33 g, 0.9286 mmol) 및 DIPEA (0.35 mL, 1.8572 mmol)의 용액 및 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (25 mL)으로 희석하고, 생성물을 DCM (20 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로 DCM 중 3-5% MeOH의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 증발시켜 표제 화합물 (0.4 g, 92%)을 오일로서 수득하였다.

[1352]

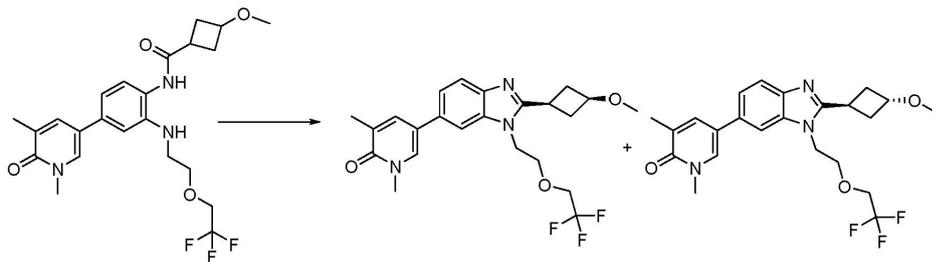
[M+H]<sup>+</sup> 468.36

[1353]

단계 2

[1354]

화합물 62 및 63의 제조



[1355]

[1356]

아세트산 (5 mL) 중 N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)아미노)페닐)-3-메톡시시클로부탄-1-카르복사미드 (0.4 g, 0.8561 mmol)의 용액을 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM (20 mL) 중에 용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (20 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 3-5% MeOH을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시켜 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물 (0.4 g)을 고체로서 수득하였다. 수득된 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 개질제로서 0.1% 포름산을 함유하는 물 중 25% MeCN을 사용하여 정제하여 화합물 62 (0.15 g) 및 화합물 63 (0.062 g)을 55%의 합한 수율로 고체로서 수득하였다.

[1357] 화합물 62 (시스):

[1358]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 4.34 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.95 (t,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 3.76 (q,  $J = 8.4$  및  $17.2$  Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.34-3.25 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

[1359]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  450.46.

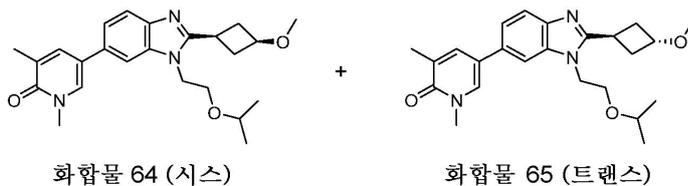
[1360] 화합물 63 (트랜스):

[1361]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 1.2$  및  $8.4$  Hz, 1H), 4.38 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.05 (q,  $J_1 = 9.2$  및  $18.4$  Hz, 2H), 3.90 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

[1362]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  436.36.

[1363] 실시예 58

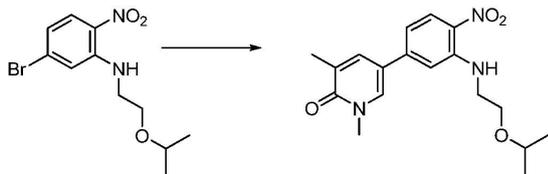
[1364] 5-[1-(2-이소프로폭시에틸)-2-(3-메톡시시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일]-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 64 및 65)



[1365]

[1366] 단계 1

[1367] 5-(3-((2-이소프로폭시에틸)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



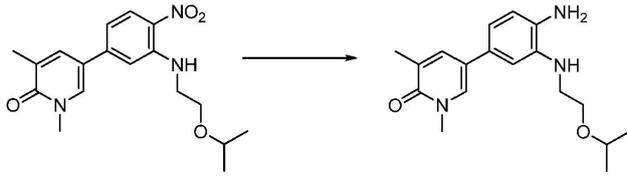
[1368]

[1369] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 5-브로모-N-(2-이소프로폭시에틸)-2-니트로아닐린 (실시예 44, 단계 1, 0.65 g, 2.14 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.801 g, 3.22 mmol) 의 교반 용액을 실온에서 질소로 15 분 동안 퍼징하고, 물 (1 mL) 중  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.682 g, 6.43 mmol)을 첨가하고 추가로 15분 동안 질소로 퍼징하였다.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.124 g, 0.12 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을  $100^\circ\text{C}$ 에서 6 시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 3-5% MeOH을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고 진공 하에 농축하여 표제 화합물 (0.8 g, 90%)을 반고체로서 수득하였다.

[1370]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  346.25.

[1371] 단계 2

[1372] 5-(4-아미노-3-((2-이소프로폭시에틸)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



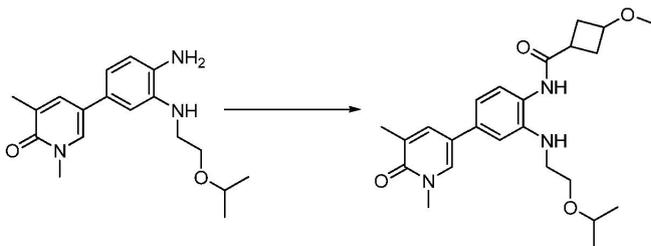
[1373]

[1374] 아디티온산나트륨 (4.84 g, 27.79 mmol)을 MeOH (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 5-(3-((2-이소프로폭시에틸)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.8 g, 2.32 mmol)의 실온 교반 현탁액에 첨가하고 반응 혼합물을 50°C에서 15 분 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (250 mL)로 염기성화시키고, EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 2-4% MeOH을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고 진공 하에 농축하여 표제 화합물 (0.7 g, 96%)을 반고체로서 수득하였다.

[1375] [M+H]<sup>+</sup> 316.27.

[1376] 단계 3

[1377] N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-이소프로폭시에틸)아미노)페닐)-3-메톡시시클로부탄-1-카르복스아미드의 제조



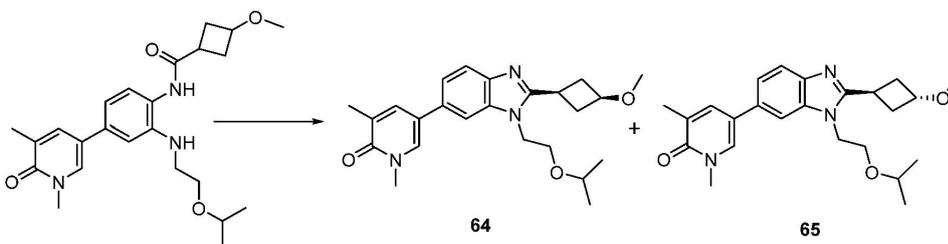
[1378]

[1379] HATU (0.904 g, 2.38 mmol)를 DCM (5 mL) 및 혼합물 중 3-메톡시시클로부탄-1-카르복실산 (0.248 g, 1.90 mmol)의 0°C 교반 용액에 첨가하고 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. DCM (5 mL) 중 5-(4-아미노-3-((2-이소프로폭시에틸)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.5 g, 1.59 mmol) 및 DIPEA (0.8 mL, 4.76 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서의 DCM 중 3-10% MeOH의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고 농축시켜 표제 화합물 (0.65 g, 68%)을 반고체로서 수득하였다.

[1380] [M+H]<sup>+</sup> 428.45.

[1381] 단계 4

[1382] 화합물 64 및 65의 제조



[1383]

[1384] 아세트산 (10 mL) 중 N-(4-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-((2-이소프로폭시에틸)아미노)페

닐)-3-메톡시시클로부탄-1-카르복사미드 (0.65 g, 1.52 mmol)의 용액을 100℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (300 mL)을 사용하여 염기성화시키고, EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 1-3% MeOH을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물을 수득하였다. 이성질체 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 물 중 18% ACN (개질제로서 0.1% 포름산을 함유)을 사용하여 추가로 정제하여 화합물 64 (0.08 g) 및 화합물 65 (0.03 g)를 18%의 합한 수율로 고체로서 수득하였다.

[1385] 화합물 64:

[1386] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.72 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 6H);

[1387] [M+H]<sup>+</sup> 410.44.

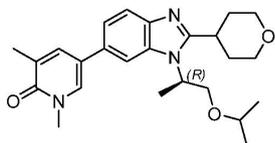
[1388] 화합물 65:

[1389] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.25 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 6H);

[1390] [M+H]<sup>+</sup> 410.39.

[1391] 실시예 59

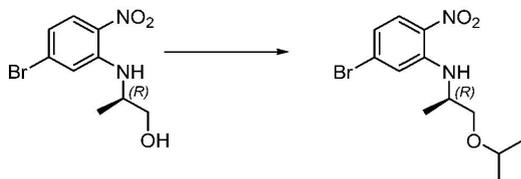
[1392] (R)-5-(1-(1-이소프로폭시프로판-2-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d] 이미다졸-6-일)-1,3-디메틸 피리딘-2(1H)-온 (화합물 66)



[1393]

[1394] 단계 1

[1395] (R)-5-브로모-N-(1-이소프로폭시프로판-2-일)-2-니트로아닐린의 제조



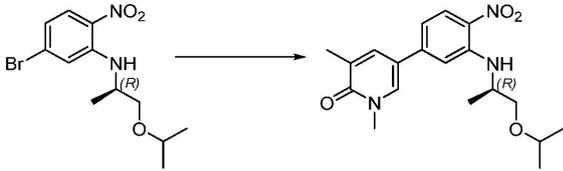
[1396]

[1397] DMF (10 mL) 중 (R)-2-((5-브로모-2-니트로페닐)아미노)프로판-1-올 (실시예 42, 단계 1, 0.55 g, 2.15 mmol)의 용액을 0℃에서 10 분 동안 교반하였다. 미네랄 오일 (0.30 g, 3.21 mmol) 중 NaH 60%를 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 15 분 동안 교반하였다. 2-아이오도프로판 (0.50 g, 3.21 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 24 시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서의 헥산 중 10-30% EtOAc의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.14 g, 19%)을 고체로서 수득하였다.

[1398]  $[M+H]^+$  317.1, 319.12.

[1399] 단계 2

[1400] (R)-5-(3-((1-이소프로폭시프로판-2-일)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



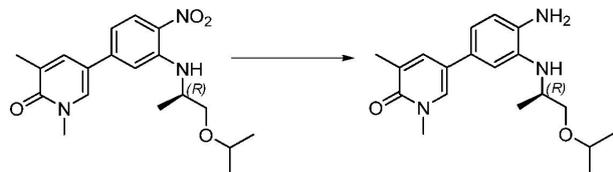
[1401]

[1402] DME (5 mL) 중 (R)-5-브로모-N-(1-이소프로폭시프로판-2-일)-2-니트로아닐린 (0.14 g, 0.44 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.14 g, 0.57 mmol)의 교반 용액을 질소로 20 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.3 mL) 중 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.42 g, 1.32 mmol)을 첨가하고 추가로 20분 동안 질소로 퍼징하였다. 이어서, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.025 g, 0.022 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 3-5% MeOH을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.16 g, 91%)을 고체로서 수득하였다.

[1403]  $[M+H]^+$  360.31.

[1404] 단계 3

[1405] (R)-5-(4-아미노-3-((1-이소프로폭시프로판-2-일)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



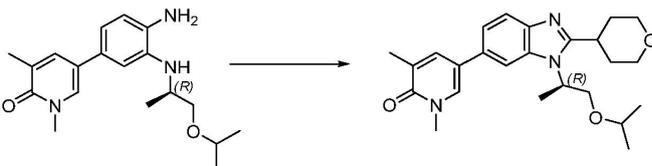
[1406]

[1407] 아디티온산나트륨 (0.68 g, 5.28 mmol)을 MeOH (5 mL) 및 물 (2 mL) 중 (R)-5-(3-((1-이소프로폭시프로판-2-일)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.16 g, 0.44 mmol)의 실온 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.14 g, 90%)을 고체로서 수득하였다.

[1408]  $[M+H]^+$  330.33.

[1409] 단계 4

[1410] 화합물 66의 제조



[1411]

[1412] 테트라히드로-2H-피란-4-카르브알데히드 (0.062 g, 0.54 mmol)를 아세트산 (4 mL) 중 (R)-5-(4-아미노-3-((1-이소프로폭시프로판-2-일)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.15 g, 0.45 mmol)의 실온 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)으로 희석하고, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수

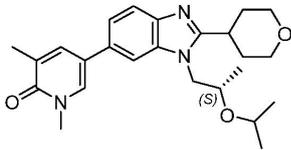
(50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 1-3% MeOH을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 증발 건조시켜 화합물 66 (0.075 g, 41%)을 고체로서 수득하였다.

[1413] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.94, (d, J = 6 Hz, 3H).

[1414] [M+H]<sup>+</sup> 424.39.

[1415] 실시예 60

[1416] (S)-5-(1-(2-이소프로폭시프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (화합물 67)



[1417]

[1418] 단계 1

[1419] tert-부틸 (S)-(2-이소프로폭시프로필)카르바메이트의 제조



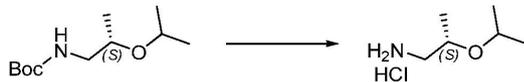
[1420]

[1421] DMSO (25 mL) 중 tert-부틸 (S)-(2-히드록시프로필)카르바메이트 (1 g, 5.71 mmol), 2-아이오도프로판 (1.93 g, 11.42 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.56 g, 17.13 mmol)의 교반 용액을 교반하고, 100°C에서 24 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서의 헥산 중 10-30% EtOAc의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.26 g, 21%)을 고체로서 수득하였다.

[1422] [M+H]<sup>+</sup> 219.12.

[1423] 단계 2

[1424] (S)-2-이소프로폭시프로판-1-아민의 제조

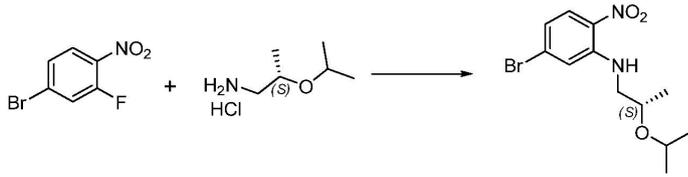


[1425]

[1426] 디옥산 중 4 M HCl (2 mL) 중 tert-부틸 (S)-(2-이소프로폭시프로필)카르바메이트 (0.12 g)의 용액을 0°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 과량의 용매를 증발시켜 표제 화합물 (0.13 g, 92%)을 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[1427] 단계 3

[1428] (S)-5-브로모-N-(2-이소프로폭시프로필)-2-니트로아닐린의 제조



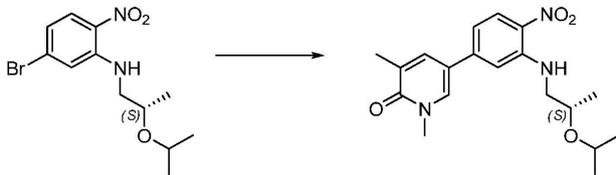
[1429]

[1430] TEA (0.2 mL, 0.95 mmol)를 에탄올 (4 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (0.16 g, 0.72 mmol) 및 (S)-2-이소프로폭시프로판-1-아민 히드로클로라이드 (0.13 g, 0.87 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 8 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서의 헥산 중 10-30% EtOAc의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.24 g, 77%)을 고체로서 수득하였다.

[1431] [M+H]<sup>+</sup> 319.12.

[1432] 단계 4

[1433] (S)-5-(3-((2-이소프로폭시프로필)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



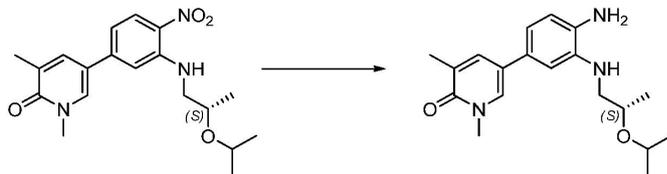
[1434]

[1435] DME (4 mL) 중 (S)-5-브로모-N-(2-이소프로폭시프로필)-2-니트로아닐린 (0.24 g, 0.75 mmol) 및 1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (0.24 g, 0.98 mmol)의 교반 용액을 질소로 20 분 동안 퍼징하고, 이어서 물 (0.4 mL) 중 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.73 g, 2.27 mmol)을 첨가하고, 추가로 20분 동안 질소로 퍼징하였다. 이어서, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.045 g, 0.037 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 DCM 중 3-5% MeOH을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.16 g, 48%)을 고체로서 수득하였다.

[1436] [M+H]<sup>+</sup> 360.31.

[1437] 단계 5

[1438] (S)-5-(4-아미노-3-((2-이소프로폭시프로필)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온의 제조



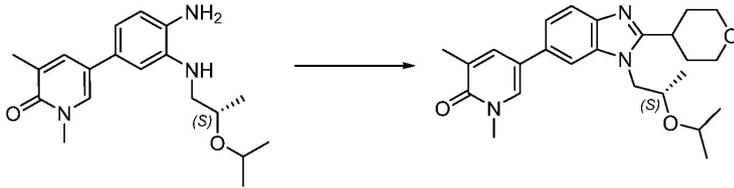
[1439]

[1440] 아디티온산나트륨 (0.68 g, 5.28 mmol)을 MeOH (5 mL) 및 물 (2 mL) 중 (S)-5-(3-((2-이소프로폭시프로필)아미노)-4-니트로페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.16 g, 0.44 mmol)의 실온 교반 현탁액에 첨가하고 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.14 g, 41%)을 고체로서 수득하였다.

[1441]  $[M+H]^+$  330.28.

[1442] 단계 6

[1443] 화합물 67의 제조



[1444]

[1445] 테트라히드로-2H-피란-4-카르보알데히드 (0.062 g, 0.54 mmol)를 아세트산 (4 mL) 중 (S)-5-(4-아미노-3-((2-이소프로폭시프로필)아미노)페닐)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.15 g, 0.45 mmol)의 교반 실온 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 48 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 증발시키고, 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL)으로 희석하고, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 DCM 중 1-3% MeOH을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 증발 건조시켜 화합물 67 (0.035 g, 39%)을 고체로서 수득하였다.

[1446]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.77 (dd, J = 2 및 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.20-4.66 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 3H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.32 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.61, (d, J = 6 Hz, 3H).

[1447] 실시예 61: 생물학적 활성

[1448] a) 시험관내 브로모도메인 억제 검정

[1449] 브로모도메인 억제제의 활성을 측정하기 위해 His-에피토프 태그부착된 BRD4 BD149-170을 BPS 바이오사이언스로부터 구입하였다. BRD4 결합 및 억제는 알파리사(AlphaLISA) 기술 (피킨-엘머)을 사용하여 표적과 비오틴화 H4-테트라아세틸 펩티드 (H4K5/8/12/16; 아나스펙(AnaSpec) #64989-025)의 결합을 모니터링함으로써 평가한다. 특히, 384 웰 옵티플레이트(OptiPlate)에서, BRD4(BD1) (최종 200 nM)를 DMSO (최종 1.0% DMSO) 또는 DMSO 중 일련의 화합물 희석물과 함께 사전-인큐베이션한다. 모든 시약을 50 mM HEPES (pH 7.4), 100 mM NaCl, 0.1% (w/v) BSA, 및 0.05% (w/v) CHAPS를 함유하는 검정 완충제 중에 희석시킨다. 실온에서 30분 인큐베이션 후에, H4 펩티드를 첨가하고 (최종 200 nM), 반응물을 실온에서 추가로 30분 인큐베이션하였다. 이어서 알파 스트렙타비딘 공여자 비드 및 알파리사 니켈 킬레이트 수용자 비드를 첨가하여 각각 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 최종 농도로 되게 한다. 1시간 후에, 평형 플레이트를 엔비전(Envision) 기기 상에서 판독하고,  $\text{IC}_{50}$ 을 4 파라미터 비-선형 곡선 피트를 사용하여 계산하였다 (결과를 표 1에 나타냄).

[1450] b) 인간 백혈병성 MV-4-11 세포에서의 인간 C-Myc의 전사:

[1451] 인간 C-Myc 유전자의 전사에 대한 화합물의 효과는 퀀티젠(Quant iGene) 2.0 검정 키트 (아피메트릭스(Affymetrix), 산타 클라라, 캘리포니아, 미국)를 사용하여 인간 B-골수단핵구성 백혈병 세포주 MV-4-11 (아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC)로부터임, 마나사스, 비르기니아, 미국)에서 모니터링하였다.

[1452] 전형적으로, 8,000 MV-4-11 세포를 10% 태아 소 혈청, 글루타민 (2 mM), 및 페니실린 (100 I.U.) 및 스트렙토마이신 (100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (모두 위센트 인크(Wisent Inc.)로부터임, 성 브루노, 퀘벡, 캐나다)으로 보충된 이스코브 배지 중 멸균 96-웰 플레이트 (코스타 #3598, 피셔 사이언티픽 캐나다로부터임, 오타와, 온타리오주, 캐나다) 중에 플레이팅하였다. 화합물을 30 mM에서 DMSO 중에 용해시켰다. 일련의 1:3 희석물을 먼저 DMSO 중에 제조하고, 추가로 1:100 희석물을 혈청-함유 세포 배양 배지 중에서 제조하였다. DMSO의 최종 농도는 세포 배양 배지 중 0.1%였다. 세포를 4시간 동안 시험 화합물의 다양한 농도로 처리한 후, 세포를 퀀티젠 2.0 샘플 프로세싱 키트 (#QS0100)를 사용하여 용해시켰다. C-Myc mRNA를 제조업체의 권고에 따라 인간 C-Myc (#SA-

50182)에 대한 유전자-특이적 프로브를 갖는 퀀티진 2.0 검정 키트 (#QS0009)를 사용하여 검출하였다. 발광 신호를 플렉스스테이션(Flexstation) II 마이크로플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스, 서니베일, 캘리포니아, 미국)에서 판독하였다. C-Myc 전사의 억제 백분율을 엑셀 (2010 버전)을 사용하여 분석하였다 (결과를 표 1에 나타냄).

표 1

화합물 번호	IC <sub>50</sub> BRD4 (μM)	IC <sub>50</sub> MV-4-11 세포 (μM)
1	0.14	0.076
2	0.19	0.086
3	0.31	0.095
4	0.13	0.089
5	0.19	0.23
6	0.091	0.056
7	0.28	0.52
8	0.21	0.79
9	0.22	0.25
10	0.099	0.062
11	0.098	0.17
12	0.33	0.55
13	0.81	0.85
14	N/A	0.25
15	0.10	0.24
17	N/A	0.81
18	N/A	0.17
19	N/A	0.87
20	N/A	0.24
21a	N/A	0.51
21b	N/A	0.59
22a	N/A	0.84
22b	N/A	0.78
23a	N/A	0.25
23b	N/A	0.73
26	N/A	0.23
27	N/A	0.092
28a	N/A	0.050
28b	N/A	0.050
29a	N/A	0.22
29b	N/A	0.077
30a	N/A	0.20
30b	N/A	0.087
31	N/A	0.024
34	N/A	0.22
35a	N/A	0.18
35b	N/A	0.086
36	N/A	0.053
37	N/A	0.49
38	N/A	0.24

[1453]

[1454]

화합물 번호	IC <sub>50</sub> BRD4 (μM)	IC <sub>50</sub> MV-4-11 세포 (μM)
39	N/A	0.084
40	N/A	0.027
41	N/A	0.023
42	N/A	0.17
43	N/A	0.027
44	N/A	0.098
45	N/A	0.16
46a	N/A	0.22
46b	N/A	0.25
47	N/A	0.027
48	N/A	0.26
49	N/A	0.022
50	N/A	0.16
51	N/A	0.062
52	N/A	0.051
53	N/A	0.076
54	N/A	0.17
55	N/A	0.053
56	N/A	0.22
57	N/A	0.072
58	N/A	0.16
59	N/A	0.090
60	N/A	0.017
61	N/A	0.084
62	N/A	0.021
63	N/A	0.017
64	N/A	0.051
65	N/A	0.025
66	N/A	0.018
67	N/A	0.026

[1455]

[1456]

N/A: 이용가능하지 않음

[1457]

본 발명이 하나 이상의 구현예와 관련하여 도시 및 기재되어 있지만, 본 발명을 읽고 이해할 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 동등한 대안 및 변형이 발생할 것이다. 게다가, 본 발명의 특정 특징이 다수의 구현예 중 단지 하나에 대해 개시되어 있을 수 있지만, 이러한 특징은 임의의 주어진 또는 특정 적용에 대해 요구될 수 있는 다른 구현예의 하나 이상의 다른 특징과 조합될 수 있다.

[1458]

따라서, 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시적 목적만을 위한 것이고, 이에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 시사될 것이고, 본 출원의 취지 및 범위, 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되어야 하는 것으로 이해된다. 본원에 언급된 임의의 간행물, 문헌, 특허, 특허 출원 또는 특허 공개는 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함되는 것으로 이해되어야 한다.