(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0012058
(43) 공개일자 2025년01월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/5377 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7037659
(22) 출원일자(국제) 2023년05월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월12일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/062529
(87) 국제공개번호 WO 2023/217923
국제공개일자 2023년11월16일
(30) 우선권주장
22173211.8 2022년05월13일
유럽특허청(EPO)(EP)
22175324.7 2022년05월25일
유럽특허청(EPO)(EP)

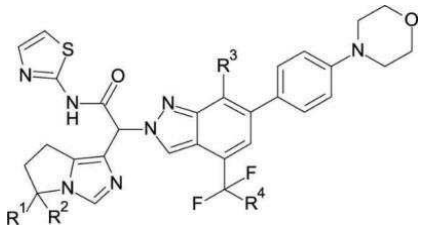
(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
애슈케 게오르크
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
마르토글리오 브루노
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **신규 이미다졸 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 일반식 (I)을 갖는 신규 화합물



(I)

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 본원에 기재된 바와 같다. 화학식 (I)의 화합물은 약제로서 사용될 수 있다.

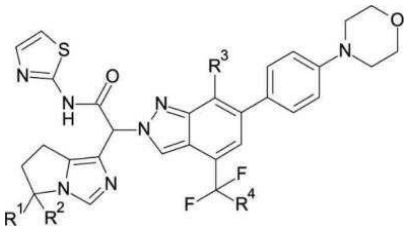
(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
나겔 이본느 앨리스
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
옵스트-샌더 크리스타 울리케
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
리치 안토니오
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
스타이너 산드라
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(I)

여기서

R^1 및 R^2는 알킬에서 독립적으로 선택되거나, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로알킬을 형성하고;

R^3은 알킬 또는 할로알킬이고;

R^4는 수소 또는 할로겐이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 및 R^2는 메틸이거나, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하는 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하는 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 및 R^2는 메틸인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 메틸인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 수소 또는 플루오로인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 수소인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 플루오로인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 중에서 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

2-[4-(디플루오로메틸)-7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

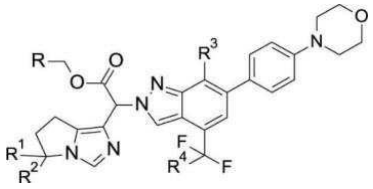
2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-N-티아졸-2-일-아세트아미드; 및

2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드.

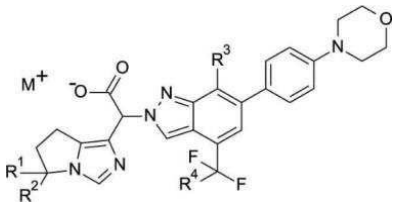
청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법으로서, 하기 단계 중 적어도 하나를 포함하는 제조 방법:

(a) 화학식 (B1)의 화합물을 적합한 용매에서 염기의 존재하에 반응시켜 화학식 (B2)의 화합물에 도달하는 단계:



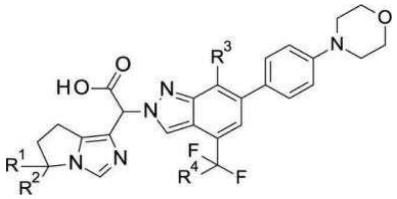
(B1)



(B2)

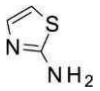
(여기서 M^+는 Na^+, Li^+ 또는 양성자화된 염기임);

(b) 화학식 (B2)의 화합물을 적합한 용매에서 산의 존재하에 반응시켜 화학식 (B3)의 화합물을 생성하는 단계:



(B3); 및

(c) 화학식 (B3)의 화합물을 적합한 커플링제 및 염기의 존재하에 화학식 (B4)의 화합물과 반응시키는 단계:



(B4)

(여기서 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 제1항 내지 제9항 중 어느 하나에 정의된 바와 같고; 여기서 R은 H 또는 알킬임).

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 제10항의 방법에 따라 제조된 경우의 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적으로 활성인 물질로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 치료적으로 비활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물.

청구항 15

암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 16

암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 17

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방 방법.

청구항 18

전술한 바와 같은 발명.

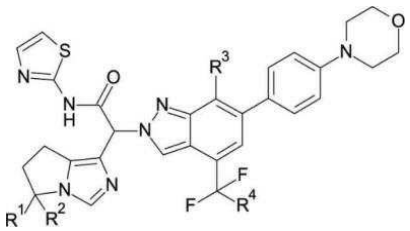
발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 EGFR 돌연변이체를 포함하는 T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R 및/또는 L858R/C797S의 선택적 알로스테릭 억제제인 화합물, 이의 제조, 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 치료적 활성 물질로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

발명의 내용

[0002] 본 발명은 특히 신규 화학식 (I)의 화합물



[0003] (I)

[0004] 여기서

[0005] R^1 및 R^2는 알킬에서 독립적으로 선택되거나, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로알킬을 형성하고;

[0006] R^3은 알킬 또는 할로알킬이고;

[0007] R^4는 수소 또는 할로겐임;

[0008] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0009] HER 패밀리 수용체 티로신 카이네이스는 세포 성장, 분화 및 생존의 매개체이다. 수용체 패밀리는 네 가지의 별개의 구성원, 즉 표피 성장 인자 수용체(EGFR, ErbB1, 또는 HER1) HER2(ErbB2), HER3(ErbB3) 및 HER4(ErbB4)를 포함한다. 리간드 결합 시 수용체는 동종 및 이종이량체를 형성하고 이후의 고유한 티로신 카이네이스 활성의 활성화는 수용체 자가인산화 및 하류 신호전달 분자의 활성화를 유도한다 (Yarden, Y., Sliwkowski, MX. Untangling the ErbB signalling network. Nature Review Mol Cell Biol. 2001 Feb;2(2): 127-37). 과발현 또는 돌연변이에 의한 EGFR의 탈조절은 결장직장암, 췌장암, 신경교종, 두경부암 및 폐암, 특히 비소세포 폐암(NSCLC)을 포함하는 여러 유형의 인간 암과 관련이 있으며 여러 EGFR 표적화 작용제가 수년에 걸쳐 개발되었다 (Ciardiello, F., and Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. The New England journal

of medicine 358, 1160-1174). EGFR 티로신 카이네이스의 가역적 억제제인 에를로티닙(Tarceva®)은 재발성 NSCLC의 치료를 위해 여러 국가에서 승인을 받았다.

[0010] EGFR 티로신 카이네이스 억제제의 인상적인 단일 제제 활성은 종양이 체세포 카이네이스 도메인 돌연변이를 수반하는 NSCLC 환자의 하위집합에서 관찰되는 반면, 야생형 EGFR 환자의 임상적 이점은 크게 감소한다 (Paez, J. *et al.* (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science (New York, NY 304, 1497-1500). EGFR의 가장 흔한 체세포 돌연변이는 가장 일반적인 돌연변이인 델타 746-750의 엑손 19 결실 및 가장 흔한 돌연변이인 L858R로의 엑손 21 아미노산 치환이다 (Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer. 2007 Mar;7(3): 169-81).

[0011] 치료 내성은 수용체의 ATP 부위 내의 2차 T790M 돌연변이로 인해 빈번하게 발생한다. 일부 개발된 돌연변이체 선택적 비가역적 억제제는 T790M 돌연변이체에 대해 높은 활성을 나타내지만, 이들의 효능은 핵심 공유 결합을 형성하는 시스테인 잔기인 C797S의 후천적 돌연변이에 의해 손상될 수 있다 (Thress, K. S. et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. Nat. Med. 21, 560-562 (2015)). C797S 돌연변이는 T790M-표적화 EGFR 억제제에 대한 내성의 주요 메커니즘인 것으로 Wang에 의해 추가로 보고되었다 (Wang *et al. EGFR* C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer, J Hematol Oncol. 2016; 9: 59). 오시머티닙에 대한 내성을 유발하는 추가 돌연변이는 Yang에 의해 설명되고, 예를 들어 L718Q이다 (Yang *et al*, Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients, Clinical Cancer Research, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2310). Lu 등(Targeting $EGFR^{L858R/T790M}$ and $EGFR^{L858R/T790M/C797S}$ resistance mutations in NSCLC: Current developments in medicinal chemistry, Med Res Rev 2018; 1-32)은 NSCLC 치료에서 $EGFR^{L858R/T790M}$ 및 $EGFR^{L858R/T790M/C797S}$ 내성 돌연변이 표적화에 대한 리뷰 논문을 보고했다.

[0012] 대부분의 입수 가능한 EGFR 티로신 카이네이스 억제제가 카이네이스의 ATP-부위를 표적으로 하기 때문에, 예를 들어 약물 내성 EGFR 돌연변이체를 표적으로 하는 것을 통해 상이하게 작용하는 새로운 치료제가 필요하다.

[0013] 최근의 연구는 알로스테릭 부위를 의도적으로 표적화하는 것이 돌연변이체 선택적 억제제를 유발할 수 있음을 시사한다 (Jia *et al.* Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors, June 2016, Nature 534, 129-132).

[0014] 따라서 암의 치료적 및/또는 예방적 치료에 유용한 EGFR 돌연변이체를 포함하는 T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R 및/또는 L858R/C797S, 특히 EGFR 돌연변이체를 포함하는 T790M 및 C797S를 특이적으로 억제하는 선택적 분자의 생성에 대한 충족되지 않은 요구가 있다.

[0015] 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물은 EGFR 돌연변이체를 포함하는 T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R 및/또는 L858R/C797S, 특히 EGFR 돌연변이체를 포함하는 T790M 및 C797S에 대한 개선된 EGFR 효력 및 선택성 및 개선된 물리화학적 특성을 갖는다.

[0016] 본 설명에서 용어 "알킬"은 단독으로 또는 조합으로 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 특히 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 및 더욱 특히 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 직쇄 및 분지쇄 C_1-C_8 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert.-부틸, sec.-부틸, 이성질체 펜틸, 이성질체 헥실, 이성질체 헵틸 및 이성질체 옥틸, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 펜틸이다. "알킬"의 특정 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 tert.-부틸이다. 메틸 및 에틸은 화학식 (I)의 화합물에서 "알킬"의 특정 예이다.

[0017] 용어 "시클로알킬"은 단독으로 또는 조합으로 3 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는, 특히 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 하나 이상의 고리의 환형 고리 시스템을 의미한다. "시클로알킬"의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥타닐, 비시클로[1.1.1]펜타닐, 비시클로[1.1.1]헥사닐 및 비시클로[1.1.1]헵타닐이다. "시클로알킬"의 특정 예는 비시클로[1.1.1]펜타닐이다.

[0018] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 단독으로 또는 조합으로 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘, 특히 플루오린 또는 염소를 의미한다. 특정 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오린이다. 용어 "할로"는 다른 기와 조합으로 적어도

한 개의 할로겐, 특히 한 개 내지 다섯 개의 할로겐, 특히 한 개 내지 네 개의 할로겐, 즉 한 개, 두 개, 세 개 또는 네 개의 할로겐으로 치환된 상기 기의 치환을 나타낸다.

[0019] 용어 "할로알킬"은 단독으로 또는 조합으로 적어도 한 개의 할로겐, 특히 한 개 내지 다섯 개의 할로겐, 특히 한 개 내지 세 개의 할로겐으로 치환된 알킬 기를 나타낸다. "할로알킬"의 특정 예는 플로오로메틸, 디플로오로메틸 및 트리플로오로메틸이다.

[0020] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 생물학적으로 바람직하지 않거나 또는 달리 바람직하지 않은 경우가 아닌, 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하는 화학식 (I)의 화합물의 염을 지칭한다. 염은 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 특히 염산 및 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인 등으로써 형성된다. 또한 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 부가하여 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 리신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리이민 수지 등의 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 화학식 (I)의 화합물의 특정 약제학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드 염, 메탄설폰산 염 및 시트르산 염이다.

[0021] 출발 물질 또는 화학식 (I)의 화합물 중 하나가 하나 이상의 반응 단계의 반응 조건하에 안정하지 않거나 반응성인 하나 이상의 작용기를 포함하는 경우, 적절한 보호기(*예를 들어* "Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York에 기재된 바와 같은)가 당업계에서 공지된 방법을 적용하는 중요한 단계 전에 도입될 수 있다. 이러한 보호기는 문헌에 기재된 표준 방법을 사용하여 합성의 후반 단계에서 제거될 수 있다. 보호기의 예는 tert-부톡시카르보닐(Boc), 9-플루오레닐메틸 카르바메이트(Fmoc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트(Teoc), 카르보벤질옥시(Cbz) 및 p-메톡시벤질옥시카르보닐(Moz)이다.

[0022] 화학식 (I)의 화합물은 여러 비대칭 중심을 포함할 수 있고 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 예를 들어 라셈체와 같은 거울상이성질체의 혼합물, 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 라셈체 또는 부분입체이성질체 라셈체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.

[0023] 용어 "비대칭 탄소 원자"는 네 개의 상이한 치환기를 갖는 탄소 원자를 의미한다. 칸-인골드-프렐로그 규약에 따라 비대칭 탄소 원자는 "R" 또는 "S" 배열일 수 있다.

[0024] 따라서 본 발명은 다음에 관한 것이다:

[0025] R^1 및 R^2가 메틸이거나, R^1 및 R^2가 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하는 본 발명에 따른 화합물;

[0026] R^1 및 R^2가 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하는 본 발명에 따른 화합물;

[0027] R^1 및 R^2가 메틸인 본 발명에 따른 화합물;

[0028] R^3이 알킬인 본 발명에 따른 화합물;

[0029] R^3이 메틸 또는 플로오로메틸인 본 발명에 따른 화합물;

[0030] R^3이 메틸인 본 발명에 따른 화합물;

[0031] R^4가 수소 또는 플로오로인 본 발명에 따른 화합물;

[0032] R^4가 수소인 본 발명에 따른 화합물; 및

[0033] R^4가 플로오로인 본 발명에 따른 화합물.

[0034] 본 발명은 또한

[0035] 2-[4-(디플루오로메틸)-7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸

-5,1'-시클로프로판]-1-일-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

[0036] 2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-N-티아졸-2-일-아세트아미드; 및

[0037] 2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

[0038] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된 화합물에 관한 것이다.

[0039] 본 발명은 또한

[0040] 2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-N-티아졸-2-일-아세트아미드; 및

[0041] 2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-1-일)-2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플루오로메틸)인다졸-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

[0042] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택된 화합물에 관한 것이다.

[0043] 본 발명은 또한

[0044] 2-[4-(디플루오로메틸)-7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-N-티아졸-2-일-아세트아미드;

[0045] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0046] 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물의 제조 공정이 또한 본 발명의 목적이다.

[0047] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 제조는 순차적 또는 수렴적 합성 경로로 수행될 수 있다. 본 발명의 예시적인 합성은 특정 실시예의 설명에 나타난다. 생성된 생성물의 반응 및 정제를 수행하는데 필요한 기술은 당업자에게 공지되어 있다. 공정의 하기 설명에서 사용된 치환기 및 지수는 달리 나타내지 않는 한 본원에서 이전에 주어진 의미를 갖는다. 반응 순서는 특정 실시예에 표시된 것으로 제한되지 않지만, 출발 물질 및 이들 각각의 반응성에 따라, 반응 단계의 순서가 자유롭게 변경될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하거나 또는 아래에 주어진 방법과 유사한 방법, 상세한 설명과 실시예에서 언급된 참고문헌에서 기술된 방법, 또는 업계에서 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0048] 본 발명은 또한 본 발명의 공정에 따라 제조된 본 발명에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0049] 본 발명의 또 다른 구현예는 본 발명의 화합물 및 치료적으로 비활성인 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제 및 이러한 조성물 및 약제를 제조하기 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 한 예에서, 화학식 (I)의 화합물은 주위 온도에서 적절한 pH에서 그리고 원하는 순도에서, 생리학적으로 허용되는 담체, 즉, 생약 투여 형태로 사용되는 농도 및 투여량에서 수용자에게 비독성인 담체와 혼합함으로써 제제화될 수 있다. 제제의 pH는 주로 특정 용도 및 화합물의 농도에 의존하지만, 바람직하게는 약 3 내지 약 8 범위이다. 한 예에서, 화학식 (I)의 화합물은 pH 5에서 아세테이트 완충액에서 제제화된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 멸균된다. 화합물은 예를 들어 고체 또는 비정질 조성물로서, 동결건조 제제로서 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.

[0050] 조성물은 모범적인 의료 행위와 일치하는 방식으로 제제화되고 복용되고 투여된다. 이 맥락에서 고려해야 할 요인은 치료 중인 특정 장애, 치료 중인 특정 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 약제 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정 및 의료 종사자에게 공지된 기타 요인을 포함한다.

[0051] 본 발명의 화합물은 경구, 국소(협측 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 척수강내 및 경막외 및 비강, 바람직한 경우 국소 치료를 위해 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.

[0052] 본 발명의 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌약, 겔, 에멀젼, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제제에서 통상적인 성분, 예를 들어 희석제, 담체, pH 조절제, 감미료, 증량제 및 추가 활성제를 포함할 수 있다.

[0053] 전형적인 제제는 본 발명의 화합물 및 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자

에게 공지되어 있고 예를 들어 Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 및 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005에 상세히 설명된다. 제제는 또한, 약물(다시 말하면, 본원 발명의 화합물 또는 이의 제약학적 조성물)의 우아한 제시를 제공하거나 약학 제품(즉, 약제)의 제조를 보조하기 위해 한 가지 또는 그 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 방향제, 향미제, 희석제 및 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

[0054] 따라서 본 발명은 또한 특히 다음에 관한 것이다:

[0055] 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0056] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 치료적으로 비활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[0057] 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0058] 비소세포 폐암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0059] 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0060] 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방을 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도;

[0061] 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도; 및

[0062] 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방 방법으로서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0063] 본 발명의 특정 구현예는 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 보조 물질을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0064] 본 발명의 특정 구현예는 T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R 및 L858R/C797S 중에서 선택된 적어도 하나의 EGFR 돌연변이를 특징으로 하는 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0065] 본 발명의 특정 구현예는 T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R 및 L858R/C797S 중에서 선택된 적어도 하나의 EGFR 돌연변이가 암에 존재하는 암, 특히 비소세포 폐암의 치료 또는 예방 방법으로서, 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0066] 또한, 본 발명은 적용 가능한 경우 화학식 (I)의 화합물의 상응하는 중수소화 형태의 모든 치환기를 포함한다.

[0067] 또한, 본 발명은 적용 가능한 경우 화학식 (I)의 화합물의 모든 광학 이성질체, 즉 부분입체이성질체, 부분입체이성질체 혼합물, 라셈 혼합물, 이의 상응하는 거울상이성질체 및/또는 호변이성질체뿐만 아니라 이의 용매화물을 포함한다.

[0068] 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고 따라서 라셈체, 라셈 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개별 부분입체이성질체로서 발생할 수 있다. 분자의 다양한 치환기의 특성에 따라 추가적인 비대칭 중심이 존재할 수 있다. 각각의 이러한 비대칭 중심은 독립적으로 두 개의 광학 이성질체를 생성할 것이고 혼합물 중에 그리고 순수하거나 부분적으로 정제된 화합물로서 가능한 모든 광학 이성질체 및 부분입체이성질체가 본 발명에 포함되도록 의도된다. 본 발명은 이러한 화합물의 이러한 모든 이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 부분입체이성질체의 독립적인 합성 또는 이들의 크로마토그래피 분리는 본원에 개시된 방법의 적절한 변형에 의해 당업계에 공지된 바와 같이 달성될 수 있다. 이들의 절대 입체화학은 공지된 절대 배열의 비대칭 중심을 포함하는 시약을 사용하여 필요한 경우 유도체화된 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 x-선 결정학에 의해 결정될 수 있다. 바람직한 경우, 개별 거울상이성질체가 단리되도록 화합

물의 라셈 혼합물이 분리될 수 있다. 분리는 화합물의 라셈 혼합물을 거울상이성질체적으로 순수한 화합물에 커플링하여 부분입체이성질체 혼합물을 형성하고, 이어서 분별 결정화 또는 크로마토그래피와 같은 표준 방법에 의한 개별 부분입체이성질체의 분리와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0069] 광학적으로 순수한 거울상이성질체가 제공되는 구현예에서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 화합물이 중량으로 > 90 %의 원하는 이성질체, 특히 중량으로 > 95 %의 원하는 이성질체, 또는 더욱 특히 중량으로 > 99 %의 원하는 이성질체를 포함함을 의미하고, 상기 중량 퍼센트는 화합물의 이성질체(들)의 총 중량을 기준으로 한다. 카이랄 순수 또는 카이랄 농축 화합물은 카이랄 선택적 합성에 의해 또는 거울상이성질체의 분리에 의해 제조될 수 있다. 거울상이성질체의 분리는 최종 생성물에 대해 또는 대안으로 적합한 중간체에 대해 수행될 수 있다.

[0070] 또한 본 발명의 구현예는 기재된 공정 중 어느 하나에 따라 제조된, 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물이다.

[0071] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제로서(예를 들어 약제학적 제제의 형태로) 사용될 수 있다. 약제학적 제제는 내부적으로, 예컨대 경구로(예를 들어 정제, 코팅정, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀젼 또는 현탁액의 형태로), 비강으로(예를 들어 비강 스프레이 형태로), 직장으로(예를 들어 좌약 형태로) 또는 국소 안구로(예를 들어 용액, 연고, 겔 또는 수용성 고분자 삽입물 형태로) 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 또한 비경구로, 예컨대 근육내로, 정맥내로, 또는 안구내로(예를 들어 멸균 주사 용액의 형태로) 실시될 수 있다.

[0072] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제, 코팅정, 당의정, 경질 젤라틴 캡슐, 주사 용액 또는 국소 제제의 제조를 위해 약학적으로 비활성인 무기 또는 유기 보조제로 처리될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염 등이, 예를 들어 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐 보조제로서 사용될 수 있다.

[0073] 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 보조제는 예를 들어 식물성 기름, 왁스, 지방, 반고체 물질 및 액체 폴리올 등이다.

[0074] 용액 및 시럽의 제조에 적합한 보조제는 예를 들어 물, 폴리올, 사카로스, 전화당, 글루코스 등이다.

[0075] 주사 용액에 적합한 보조제는 예를 들어, 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다.

[0076] 좌약에 적합한 보조제는 예를 들어 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이다.

[0077] 국소 안구 제형에 적합한 보조제는 예를 들어 시클로덱스트린, 만니톨 또는 당업계에 공지된 많은 다른 담체 및 부형제이다.

[0078] 더욱이, 약제학적 제제는 보존제, 가용화제, 점도 증가 물질, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압 변화를 위한 염, 완충제, 차폐제 또는 항산화제를 포함할 수 있다. 약제학적 제제는 또한 다른 치료적으로 가치 있는 물질을 포함할 수 있다.

[0079] 투여량은 넓은 한계에서 다양할 수 있으며, 각 특정 경우에 개별 요건에 맞추어질 것이다. 일반적으로, 경구 투여의 경우 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 20 mg, 바람직하게는 체중 kg당 약 0.5 mg 내지 4 mg(예를 들어 인당 약 300 mg)의 일일 투여량은 바람직하게는 1-3 개별 용량으로 나누어지고, 이는 예를 들어 적절하다면 동일한 양으로 구성될 수 있다. 국소 투여의 경우, 제형은 0.001 중량% 내지 15 중량%의 약제를 함유할 수 있으며 필요한 용량은 0.1 내지 25 mg일 수 있으며 일당 또는 주당 단일 용량으로 또는 일당 다중 용량으로(2 내지 4 회), 또는 주당 다중 용량으로 투여할 수 있다. 하지만, 지시되는 경우 본원에 주어진 상한 또는 하한을 초과할 수 있음이 명백할 것이다.

[0080] **약제학적 조성물**

[0081] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 치료적으로 활성인 물질로서, 예를 들어 약제학적 제제의 형태로 사용될 수 있다. 약제학적 제제는 경구로, 예를 들어 정제, 코팅정, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀젼 또는 현탁액의 형태로 투여될 수 있다. 그러나 투여는 또한 직장으로, 예를 들어 좌약 형태로, 또는 비경구로, 예를 들어 주사 용액 형태로 실시될 수 있다.

[0082] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적 제제의 제조를 위한 약제학적으로 비활성인, 무기 또는 유기 담체로 처리될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염, 등은 예를 들어 정제, 코팅정, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용 담체로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체는 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 그러나, 활성 물질의 성질에 따라 연질 젤라틴 캡슐의 경우 일반적으로 담체가 필요하지 않다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체는

예를 들어 물, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다. 좌약에 적합한 담체는 예를 들어 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올 등이다.

[0083] 더욱이 약제학적 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압 변화를 위한 염, 완충제, 차폐제 또는 항산화제와 같은 약제학적으로 허용되는 보조 물질을 포함할 수 있다. 약제학적 제제는 또한 다른 치료적으로 가치 있는 물질을 포함할 수 있다.

[0084] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 치료적으로 비활성인 담체를 포함하는 약제가 또한 본 발명에 의해 제공되고, 이의 제조 공정 또한 그러하며, 이는 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 원하는 경우 하나 이상의 다른 치료적으로 유용한 물질을 하나 이상의 치료적으로 비활성인 담체와 함께 갈레노스(galenical) 투여 형태로 만드는 단계를 포함한다.

[0085] 투여량은 넓은 한도 내에서 다양할 수 있으며, 각각의 특정 경우에 개별 요건에 따라 조정되어야 할 것이다. 경구 투여의 경우 성인에 대한 투여량은 일당 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg의 일반식 (I)의 화합물 또는 상응하는 양의 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 다양할 수 있다. 일일 투여량은 단일 용량 또는 분할 용량으로 투여될 수 있으며, 지시된 것으로 확인되는 경우 상한이 초과될 수도 있다.

[0086] 다음 실시예는 제한 없이 본 발명을 예시하며, 단지 이를 대표하는 역할을 한다. 약제학적 제제는 편리하게는 약 1-500 mg, 특히 1-100 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 본 발명에 따른 조성물의 예는 다음과 같다:

[0087] 실시예 A

[0088] 하기 조성의 정제는 일반적인 방식으로 제조된다:

[0089]

성분	mg/정제			
	5	25	100	500
(1) 화학식 (I)의 화합물	5	25	100	500
(2) 무수 락토스 DTG	125	105	30	150
(3) Sta-Rx 1500	6	6	6	60
(4) 미세결정질 셀룰로스	30	30	30	450
(5) 마그네슘 스테아레이트	1	1	1	1
총합	167	167	167	831

[0090] 표 1: 가능한 정제 조성

[0091] *제조 절차*

[0092] 1. 성분 1, 2, 3 및 4를 혼합하고 정제수로 과립화한다.

[0093] 2. 과립을 50℃에서 건조한다.

[0094] 3. 과립을 적합한 분쇄 장비에 통과시킨다.

[0095] 4. 성분 5를 첨가하고 3분 동안 혼합한다; 적합한 프레스에서 압축한다.

[0096] 실시예 B-1

[0097] 하기 조성의 캡슐이 제조된다:

성분	mg/캡슐			
	5	25	100	500
(1) 화학식 (I)의 화합물	5	25	100	500
(2) 수화 락토스	159	123	148	-
(3) 옥수수 전분	25	35	40	70
(4) 탈크	10	15	10	25
(5) 마그네슘 스테아레이트	1	2	2	5
총합	200	200	300	600

[0098]

[0099] 표 2: 가능한 캡슐 성분 조성

[0100] *제조 절차*

[0101] 1. 성분 1, 2 및 3을 적합한 혼합기에서 30 분 동안 혼합한다.

[0102] 2. 성분 4 및 5를 첨가하고 3 분 동안 혼합한다.

[0103] 3. 적합한 캡슐에 채운다.

[0104] 화학식 (I)의 화합물, 락토스 및 옥수수 전분을 먼저 혼합기에서, 이후 분쇄 기계에서 혼합한다. 혼합물을 믹서로 다시 옮기고; 이에 탈크를 첨가하고 완전히 혼합한다. 혼합물을 기계에 의해 적합한 캡슐, 예를 들어 경질 젤라틴 캡슐에 채운다.

[0105] 실시예 B-2

[0106] 하기 조성의 연질 젤라틴 캡슐이 제조된다:

성분	mg/캡슐
화학식 (I)의 화합물	5
황납	8
수소화 대두유	8
부분 수소화 식물성 오일	34
대두유	110
총합	165

[0107]

[0108] 표 3: 가능한 연질 젤라틴 캡슐 성분 조성

성분	mg/캡슐
젤라틴	75
글리세롤 85 %	32
Karion 83	8 (건물)
이산화티탄	0.4
황색 산화철	1.1
총합	116.5

[0109]

[0110] 표 4: 가능한 연질 젤라틴 캡슐 조성

[0111] *제조 절차*

[0112] 화학식 (I)의 화합물을 다른 성분의 따뜻한 용융물에 용해하고 혼합물을 적절한 크기의 연질 젤라틴 캡슐에 채운다. 채워진 연질 젤라틴 캡슐은 일반적인 절차에 따라 처리된다.

[0113] 실시예 C

[0114] 하기 조성의 좌약이 제조된다:

[0115]

성분	mg/좌약
화학식 (I)의 화합물	15
좌약 매스	1285
총합	1300

[0116] 표 5: 가능한 좌약 조성

[0117] *제조 절차*

[0118] 좌약 매스를 유리 또는 강철 용기에서 녹이고, 완전히 혼합하고 45℃로 냉각한다. 그 후, 미분된 화학식 (I)의 화합물 여기에 첨가하고 완전히 분산될 때까지 교반한다. 혼합물을 적절한 크기의 좌약 몰드에 붓고, 식힌 다음; 좌약을 몰드로부터 제거하고 왁스 종이 또는 금속 호일에 개별적으로 포장한다.

[0119] 실시예 D

[0120] 하기 조성의 주사 용액이 제조된다:

[0121]

성분	mg/주사 용액
화학식 (I)의 화합물	3
폴리에틸렌 글리콜 400	150
아세트산	pH 5.0까지 충분한 양
주사 용액용 물	1.0 ml까지

[0122] 표 6: 가능한 주사 용액 조성

[0123] *제조 절차*

[0124] 화학식 (I)의 화합물을 폴리에틸렌 글리콜 400 및 주사용수(일부)의 혼합물에 용해한다. pH를 아세트산에 의해 5.0로 조정한다. 잔량의 물을 첨가하여 부피를 1.0 ml로 조정한다. 용액을 여과하고, 적절한 초과량을 사용하여 바이알에 채우고 멸균한다.

[0125] 실시예 E

[0126] 하기 조성의 사쉐(sachet)가 제조된다:

성분	mg/사쉐
화학식 (I)의 화합물	50
락토스, 미분	1015
미세결정질 셀룰로스 (AVICEL PH 102)	1400
나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스	14
폴리비닐피롤리돈 K 30	10
마그네슘 스테아레이트	10
향미 첨가제	1
총합	2500

[0127]

[0128] 표 7: 가능한 사쉐 조성

[0129] *제조 절차*

[0130] 화학식 (I)의 화합물을 락토오스, 미정질 셀룰로오스 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스와 혼합하고, 물에서 폴리비닐피롤리돈의 혼합물과 과립화한다. 과립을 마그네슘 스테아레이트 및 향미 첨가제와 혼합하고 사쉐에 채운다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0131] 실시예

[0132] 약어

[0133] AcOH = 아세트산; ATP = 아데노신 삼인산; BOC = *tert*-부틸옥시카르보닐; BPR = 역압 조절기; CAS = 화학 초록 서비스; CDI = 1,1'-카르보닐디이미다졸; DCM = 디클로로메탄; DIPEA = 디이소프로필에틸아민; DME = 디메톡시에탄; DMF = 디메틸포름아미드; DMSO = 디메틸 설폭사이드; dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; EtOAc = 에틸 아세테이트; EtOH = 에탄올; HATU = 헥사플로오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄; LDA = 리튬 디이소프로필아미드; MeOH = 메탄올; MS = 질량 분석법; NMR = 핵자기 공명; rt = 실온; THF = 테트라히드로푸란.

[0134] 다음의 실시예는 본 발명의 예시를 위해 제공된다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라 단지 대표하는 것으로 간주되어야 한다.

[0135] 중간체의 합성

[0136] 치환된 인다졸 (II)은 공지되어 있거나, 공지된 방법과 유사하게 또는 아래에 설명된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0137] **6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)-1H-인다졸**

[0138] 단계 1: 1-브로모-3-플로오로-2-메틸-5-(트리플로오로메틸)벤젠

[0139] 1-브로모-3-플로오로-5-(트리플로오로메틸)벤젠(12.7 g)을 테트라히드로푸란(60 ml)에 용해하고 -75 ℃로 냉각했다. THF(27.4 ml) 중 LDA, 2.1mol/l을 적가했다. 30 분 동안 -75℃에서 교반한 후, 요오드메탄(8.16 g)을 적가했다. 혼합물을 실온으로 하룻밤 동안 가온했다. 반포화 염화암모늄 용액 및 에틸 아세테이트를 첨가한 후 층을 분리하고, 에틸 아세테이트로 한 번 더 추출했다. 유기층을 물로 세척하고, 조합하고, 황산나트륨으로 건조하고 농축했다. 잔류 갈색 액체(15.42g)를 ~10 mbar 및 60-80℃ 오븐 온도에서 벌브-투-벌브 증류하여 표제 화합물을 8 mol%의 에틸벤젠을 포함하는 무색 액체(11.91 g)로 얻었다.

[0140] 단계 2: 4-브로모-2-플로오로-3-메틸-6-(트리플로오로메틸)벤즈알데히드

[0141] 4-브로모-3,6-디클로로-2-플루오로벤즈알데히드의 합성과 유사하게, 1-브로모-3-플루오로-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤젠을 -75 ℃에서 테트라히드로푸란 중 LDA로 먼저 처리하고 이어서 N,N-디메틸포름아미드로 처리했다.

4-브로모-3,6-디클로로-2-플루오로벤즈알데히드의 합성과 유사한 워크업이 미정제 표제 화합물을 갈색 액체로 제공했다.

[0142] 단계 3: 6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)-1H-인다졸

[0143] 6-브로모-4-클로로-7-메톡시-2H-이미다졸의 합성과 유사하게, 4-브로모-2-플루오로-3-메틸-6-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드의 용액을 과량의 히드라진 수화물과 가열하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS: m/e= 278.9 ($[M+H]^+$, Br)

[0144] **일반적 방법 A: 인다졸의 알킬화**

[0145] 인다졸(II, 1 eq), 에틸 2-브로모아세테이트(2 eq) 및 N,N-디메틸아세트아미드(용액을 생성하기 위한 소량)의 혼합물을 반응이 완료될 때까지(보통 5-48 시간) 100℃로 가열한다. 실온으로 냉각한 후, 얼음을 첨가하고 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고 물로 세척한다. 원하는 레지오이성질체의 정제는 크로마토그래피에 의해 또는 특정 경우에 EtOH, 아세토니트릴 또는 디클로로메탄과 같은 용매로부터의 재결정화에 의해 달성될 수 있다.

[0146] 일반적 방법 A를 사용하여, 다음 중간체 (III)을 제조했다:

중간체 (III)	인다졸 (II)	알킬화제	MS m/e
에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)-2H-인다졸-2-일)아세테이트	6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)-1H-인다졸	에틸 2-브로모아세테이트	365.0 ($[M+H]^+$, Br)
에틸 2-(6-브로모-7-(디플로오로메틸)-4-(트리플로오로메틸)-2H-인다졸-2-일)아세테이트	6-브로모-7-(디플로오로메틸)-4-(트리플로오로메틸)-2H-인다졸	에틸 2-브로모아세테이트	403.2 ([M+H]+, Br)

[0147]

[0148] 보론산 유도체는 공지되어 있거나, 공지된 방법과 유사하게 또는 아래에 설명된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0149] **[4-[(3S,4S)-1-에틸-3-플로오로-4-피페리딜]페닐]보론산 또는 [4-[(3R,4R)-1-에틸-3-플로오로-4-피페리딜]페닐]보론산**

[0150] 단계 1: tert-부틸 (3S,4S)-4-(4-브로모페닐)-3-히드록시-피페리딘-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 (3R,4R)-4-(4-브로모페닐)-3-히드록시-피페리딘-1-카르복실레이트

[0151] THF(275 mL) 중 tert-부틸 4-(4-브로모페닐)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(CAS 273727-44-9, 30 g, 79.8 mmol, Eq: 1.0, 90% 순도)의 용액을 0 ℃로 냉각했다. 보란 테트라히드로푸란 복합체(THF 중 1.0 M 용액, CAS 14044-65-6, 87.8 mL, 87.8 mmol, Eq: 1.1)를 0 ℃에서 적가했다. 첨가가 완료된 후, 빙조를 제거하고 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각했다. NaOH(물 중 5 M, 40 mL, 200 mmol, Eq: 2.51)를 적가하고 반응 혼합물을 30분 동안 0 ℃에서 교반했다. 과산화수소(물 중 35 wt.% 용액, 19.4 g, 17.5 mL, 200 mmol, Eq: 2.5)를 첨가하고 반응 혼합물을 2.5시간 동안 50 ℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 과잉의 과산화물을 2 M aq. $Na_2S_2O_3$의 첨가에 의해 퀀칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 두 번 역추출했다. 취합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 디이소프로필 에테르에 현탁시키고 여과했다. 고체를 디이소프로필 에테르로 세척하고 진공에서 건조하여 표제 화합물을 백색 고체(26.74 g, 92 % 수율)로 얻었다. *m/z* 258.1 $[M-BOC+H]^+$, ESI pos.

[0152] 단계 2: tert-부틸 (3S,4S)-4-(4-브로모페닐)-3-플로오로-피페리딘-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 (3R,4R)-4-(4-브로모페닐)-3-플로오로-피페리딘-1-카르복실레이트

[0153] 디클로로메탄(500 mL) 중 tert-부틸 (3S,4S)-4-(4-브로모페닐)-3-히드록시-피페리딘-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 (3R,4R)-4-(4-브로모페닐)-3-히드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(37.2g, 99.2 mmol, Eq: 1)의 용액을 -78 ℃로 냉각했다. Deoxofluor®(THF 중 50% 용액, CAS 202289-38-1, 79 g, 65.8 mL, 179 mmol, Eq: 1.8)를 -78 ℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고 16시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을

포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 퀀칭했다. 혼합물을 30분 동안 교반했다 (pH 7). 유기층을 분리했다. 수성층을 DCM으로 역추출했다. 취합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 Isolute HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 330 g, 헵탄 중 0% 내지 40% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일(31.7 g, 85% 수율)로 얻었다. *m/z* 304.1 $[M-tBu+H]^+$, ESI pos.

[0154] 단계 3: tert-부틸 (3S,4S)-4-(4-브로모페닐)-3-플로오로-피페리딘-1-카르복실레이트 또는 tert-부틸 (3R,4R)-4-(4-브로모페닐)-3-플로오로-피페리딘-1-카르복실레이트

[0155] SFC(컬럼: IG, 12 nm, 5 μm, 250 x 30 mm, 용리액: 등용매 5% 이소프로판올 - 120 bar의 BPR, 80 g/분)에 의한 tert-부틸 (3S,4S)-4-(4-브로모페닐)-3-플로오로-피페리딘-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 (3R,4R)-4-(4-브로모페닐)-3-플로오로-피페리딘-1-카르복실레이트(31.8 g, 88.8 mmol, Eq: 1.0)의 카이랄 분리가 표제 화합물을 무색 오일(13.27 g, 40% 수율)로 제공했다. *m/z* 304.0 $[M-tBu+H]^+$, ESI pos. 절대 입체화학은 결정되지 않았다.

[0156] 단계 4: (3S,4S)-4-(4-브로모페닐)-3-플로오로-피페리딘 염산염 또는 (3R,4R)-4-(4-브로모페닐)-3-플로오로-피페리딘 염산염

[0157] DCM(100 mL) 중 tert-부틸 (3S,4S)-4-(4-브로모페닐)-3-플로오로-피페리딘-1-카르복실레이트 또는 tert-부틸 (3R,4R)-4-(4-브로모페닐)-3-플로오로-피페리딘-1-카르복실레이트(10.5 g, 29.3 mmol, Eq: 1.0)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4 M, 73.3 mL, 293 mmol, Eq: 10)을 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 40 mL Et_2O에 녹이고 혼합물을 10분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 소결 유리를 통해 여과하고 Et_2O로 세척했다. 백색 고체를 진공에서 건조하여 표제 화합물(9.5 g, 90% 순도, 99 % 수율)을 얻었다. *m/z* 260.0 $[M+H]^+$, ESI pos.

[0158] 단계 5: (3S,4S)-4-(4-브로모페닐)-1-에틸-3-플로오로-피페리딘 또는 (3R,4R)-4-(4-브로모페닐)-1-에틸-3-플로오로-피페리딘

[0159] THF(148 mL) 중 (3S,4S)-4-(4-브로모페닐)-3-플로오로-피페리딘 염산염 또는 (3R,4R)-4-(4-브로모페닐)-3-플로오로-피페리딘 염산염(9.50 g, 32.2 mmol, Eq: 1.0)의 현탁액에 NEt_3(6.53 g, 8.99 mL, 64.5 mmol, Eq: 2.0)를 첨가했다. 디에틸 설페이트(CAS 64-67-5, 5.97 g, 5.07 mL, 38.7 mmol, Eq: 1.2)를 실온에서 적가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 35 ℃에서, 3시간 동안 55 ℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc에 붓고 Na_2CO_3/물 및 염수로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 40 g, DCM 중 1% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(7.20 g, 74% 수율)로 얻었다. *m/z* 287.9 $[M+H]^+$, ESI pos.

[0160] 단계 6: [4-[(3S,4S)-1-에틸-3-플로오로-4-피페리딜]페닐]보론산 또는 [4-[(3R,4R)-1-에틸-3-플로오로-4-피페리딜]페닐]보론산

[0161] THF(8.0 mL) 중 (3S,4S)-4-(4-브로모페닐)-1-에틸-3-플로오로-피페리딘 또는 (3R,4R)-4-(4-브로모페닐)-1-에틸-3-플로오로-피페리딘(1.000 g, 3.49 mmol, Eq: 1.0)의 용액을 -76 ℃로 냉각했다. n-부틸리튬(헥산 중 1.6 M, 2.4 mL, 3.84 mmol, Eq: 1.1)을 적가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 -76 ℃에서 교반했다. 트리에틸 보레이트(618 mg, 0.72 mL, 4.23 mmol, Eq: 1.21)를 -76 ℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 15분 동안 -76 ℃에서 교반했다. 그다음, 드라이 아이스조를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 교반했다 (1.5시간). 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL)으로 퀀칭하고 15분 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 수성층을 EtOAc로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 취합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 24 g, DCM 중 0% 내지 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(744 mg, 90% 순도, 76% 수율)로 얻었다. *m/z* 252.2 $[M+H]^+$, ESI pos.

[0162] **(1-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)메탄올**

[0163] 1,4-디옥산(15 mL) 중 [1-[2-(4-브로모페녹시)에틸]-4-피페리딜]메탄올(CAS 1226008-23-6, 1.3 g, 4.14 mmol, Eq: 1.0), 비스(피나콜라토)디보론(1.16 g, 4.55 mmol, Eq: 1.1), 아세트산 칼륨(1.22 g, 12.4 mmol, Eq: 3.0)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(303 mg, 414 μmol, Eq: 0.1)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 플러

싱하고 3시간 동안 90 ℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 50 g, DCM 중 0% 내지 20% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 어두운 갈색 오일(1.45 g, 80% 순도, 77% 수율)로 얻었다. *m/z* 362.2 $[M+H]^+$, ESI pos.

[0164] **(1-((3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄올**

[0165] 화염 건조 플라스크에서, 실시예 50 단계 3에 기재된 (1-((3-(4-브로모페닐)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄올(295 mg)을 비활성 분위기하에 1,4-디옥산(6.58 ml)에 용해했다. 비스(피나콜라토)디보론(235 mg) 및 아세트산 칼륨(248 mg)을 첨가했다. 혼합물을 초음파 처리하에 탈기한 다음 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로로메탄 착물(75.6 mg)을 첨가했다. 환류 응축기와 함께 플라스크를 90 ℃로 예열된 히트블록 위에 두었다. 반응물을 40분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 150 mL 둥근 바닥 플라스크에 옮기고 이솔루트(isolute)를 첨가했다. 용매를 제거하고 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피를 위해 아민 변성 겔(0-10% DCM:MeOH, 40 g)에 로딩했다. 생성물을 함유하는 모든 분획을 취합하고 농축하여 표제 화합물(286mg)을 갈색 고체로 얻었다. MS: m/e= 398.3 ([M+H]+)

[0166] **1-(2-메톡시에틸)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘**

[0167] 단계 1: 4-(4-브로모페닐)-1-(2-메톡시에틸)피페리딘

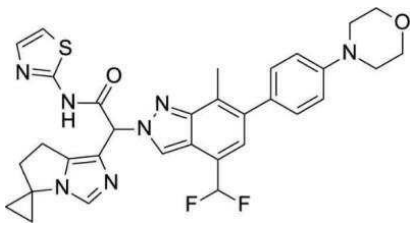
[0168] 4-(4-브로모페닐)피페리딘(7 g, 29.1 mmol, Eq: 1.0, CAS 80980-89-8)의 용액에 DIPEA(7.53 g, 10.2 ml, 58.3 mmol, Eq: 2.0) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(4.86 g, 3.29 ml, 35 mmol, Eq: 1.2)을 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서, 16 시간 동안 50 ℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 H_2O에 붓고 AcOEt(2 x)로 추출했다. 유기층을 취합하고, Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 80 g, DCM 중 0% 내지 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 반고체(5.08g, 58% 수율)로 얻었다. *m/z* 300.1 [M+H]+, ESI pos.

[0169] 단계 2: 1-(2-메톡시에틸)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘

[0170] 1,4-디옥산 (100 ml) 중 4-(4-브로모페닐)-1-(2-메톡시에틸)피페리딘(5 g, 16.8 mmol, Eq: 1.0)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론(5.53 g, 21.8 mmol, Eq: 1.3), KOAc(4.94 g, 50.3 mmol, Eq: 3.0) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(859 mg, 1.17 mmol, Eq: 0.07)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 3시간 동안 90 ℃에서 교반했다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(Si-아민, 40 g, EtOAc 중 0% 내지 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 액체(1.98g, 24% 수율, 70% 순도)로 얻었다. *m/z* 346.2 [M+H]+, ESI pos.

[0171] **실시예 1**

[0172] **2-[4-(디플로오로메틸)-7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-*N*-티아졸-2-일-아세트아미드**

[0173] 

[0174] 단계 1: 1-브로모-5-(디플로오로메틸)-3-플로오로-2-메틸-벤젠

[0175] 

[0176] 디클로로메탄(98 mL) 중 3-브로모-5-플로오로-4-메틸벤즈알데히드(CAS # 1370411-47-4, 20.5 g, 89.7 mmol, 1.0 equiv)의 냉각된 용액에 모르폴리노설퍼 트리플루오라이드(CAS # 51010-74-3, 24.8 g, 17.3 mL, 135 mmol, 1.5 equiv)를 조금씩 첨가했다. 반응 혼합물을 0-5 ℃에서 20분 동안 교반한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반

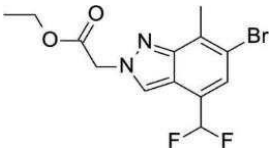
했다. 포화 $NaHCO_3$-수용액(300 mL)을 빙냉하에 조심스럽게 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄에 붓고 물로 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 120 g, 100% 펜탄)로 정제하여 표제 화합물(18.6 g, 87% 수율)을 무색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ = 7.50 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 2.50 - 2.22 (m, 3H)

[0177] 단계 2: 6-브로모-4-(디플로오로메틸)-7-메틸-1H-인다졸

[0178] 

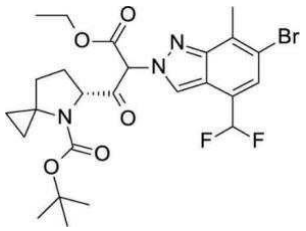
[0179] 테트라히드로푸란(240 mL) 중 1-브로모-5-(디플로오로메틸)-3-플로오로-2-메틸-벤젠(*실시예 1, 단계 1*)(26.4 g, 110 mmol, 1.0 equiv)의 용액을 -75 ℃로 냉각했다. 온도를 -70 ℃ 아래로 유지하면서 리튬 디이소프로필아미드 용액(테트라히드로푸란/헵탄/에틸벤젠 중 2 M, 66.3 mL, 133 mmol, 1.2 equiv)을 적가했다. 반응 혼합물을 -75 ℃에서 30분 동안 교반했다. 에틸 포르메이트(16.4 g, 17.7 mL, 220 mmol, 2.0 equiv)를 -70 ℃ 아래에서 첨가했다. 반응 혼합물을 -75 ℃에서 30분 동안 교반했다. 아세트산(16.6 g, 15.8 mL, 277 mmol, 2.5 equiv)을 -55 ℃ 아래에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 에틸 아세테이트에 붓고 희석된 HCl-수용액, 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하여 추정 4-브로모-6-(디플로오로메틸)-2-플로오로-3-메틸-벤즈알데히드를 황색 오일(29.5 g)로 얻었고 이를 추가의 정제 없이 사용했다. 미정제 추정 4-브로모-6-(디플로오로메틸)-2-플로오로-3-메틸-벤즈알데히드(29.5 g)를 디메톡시에탄(150 mL)에 용해했다. *O*-메틸히드록실아민 염산염(10.2 g, 122 mmol, 1.1 equiv) 및 탄산칼륨(30.6 g, 221 mmol, 2.0 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 45 ℃에서 2.5시간 동안 교반한 다음 소결 유리를 통해 여과하고 디메톡시에탄(2 x)으로 세척했다. 여액을 진공에서 농축했다. 옥심 에테르 중간체를 디메틸설폭사이드(150 mL)에 용해했다. 히드라진 수화물(83 g, 80.5 mL, 1.66 mol, 15 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트/테트라히드로푸란 5:1의 혼합물에 부었다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 2 x 120 g, 헵탄 중 0% 내지 30% 에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(13.5 g, 45% 수율)로 얻었다. LCMS: *m/z* 260.9/262.8 $[M+H]^+$, ESI pos, Br 동위원소.

[0180] 단계 3: 에틸 2-[6-브로모-4-(디플로오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]아세테이트

[0181] 

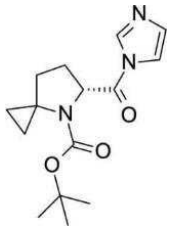
[0182] *N*,*N*-디메틸포름아미드(75 mL) 중 6-브로모-4-(디플로오로메틸)-7-메틸-1H-인다졸(*실시예 1, 단계 2*) (19 g, 72.8 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 에틸 2-브로모아세테이트(CAS # 105-36-2, 18.2 g, 12.2 mL, 109 mmol, 1.5 equiv)를 첨가했다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 2 x 120g, 헵탄 중 0% 내지 20% 에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 표제 화합물(21.2 g, 80% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 346.9/348.8 $[M+H]^+$, ESI pos, Br 동위원소.

[0183] 단계 4: tert-부틸 (5*R*)-5-[2-[6-브로모-4-(디플로오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-3-에톡시-3-옥소-프로파노일]-4-아자스피로[2.4]헵탄-4-카르복실레이트



[0184]

[0185] tert-부틸 (5*R*)-5-(이미다졸-1-카르보닐)-4-아자스피로[2.4]헵탄-4-카르복실레이트의 제조

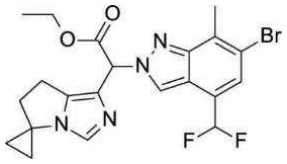


[0186]

[0187] 디클로로메탄(17 mL) 중 (5*R*)-4-tert-부톡시카르보닐-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산(CAS # 2007916-06-3, 1.02 g, 4.21 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸(818 mg, 5.04 mmol, 1.2 eq)을 세 부분으로 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$-수용액에 붓고 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 취합한 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 tert-부틸 (5*R*)-5-(이미다졸-1-카르보닐)-4-아자스피로[2.4]헵탄-4-카르복실레이트(1.30 g, 95% 수율, 90% 순도)를 회백색 고체로 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다.

[0188] 테트라히드로푸란(16 mL) 중 에틸 2-[6-브로모-4-(디플로오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]아세테이트(*실시예 1, 단계 3*)(1.2 g, 3.46 mmol, 1.0 equiv)의 용액을 -50 ℃로 냉각했다. NaHMDS(1 M in 테트라히드로푸란 중)(4 mL, 4 mmol, 1.16 equiv)를 첨가하고 반응 혼합물을 -50 ℃에서 45분 동안 교반했다. 테트라히드로푸란(16 mL) 중 앞서 언급된 tert-부틸 (5*R*)-5-(이미다졸-1-카르보닐)-4-아자스피로[2.4]헵탄-4-카르복실레이트(1.29 g, 3.98 mmol, 1.15 equiv)의 용액을 -50 ℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 -50 ℃에서 30분 동안 교반했다. 그다음, 냉각조를 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 냉각하고 포화 NH_4Cl-수용액으로 퀀칭하고, 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 포화 $NaHCO_3$-수용액 다음 염수로 세척했다. 취합한 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(2.37 g, 96% 수율, 80% 순도)을 밝은 갈색 폼으로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. LCMS: *m/z* 570.3/572.3 $[M+H]^+$, ESI pos, Br 동위원소.

[0189] 단계 5: 에틸 2-[6-브로모-4-(디플로오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-아세테이트

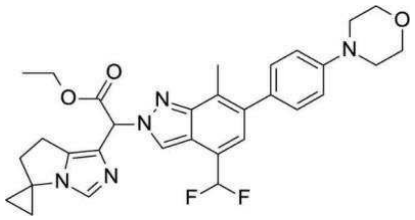


[0190]

[0191] tert-부틸 (5*R*)-5-[2-[6-브로모-4-(디플로오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-3-에톡시-3-옥소-프로파노일]-4-아자스피로[2.4]헵탄-4-카르복실레이트(*실시예 1, 단계 4*)(2.36 g, 3.31 mmol, 1.0 equiv, 80% 순도) 및 HCl(1,4-디옥산 중 4 M, 4.2 mL, 16.8 mmol, 5.07 equiv)의 혼합물. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. HCl(1,4-디옥산 중 4 M, 1 mL, 4.0 mmol, 1.21 equiv)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. HCl(1,4-디옥산 중 4 M, 1 mL, 4.0 mmol, 1.21 equiv)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에탄올(7.6 mL) 및 물(2.0 mL)로 희석했다. 칼륨 티오시아네이트(419 mg, 4.31 mmol, 1.3 equiv)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 냉각하고 피리딘(3.91 g, 4 mL, 49.46 mmol, 14.9 equiv)을 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1 N $KHSO_4$ + 물에 붓고 에틸 아세테이트로 세 번 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 아세트산(7.6 mL)에 용해하고 0 ℃로 냉각했다.

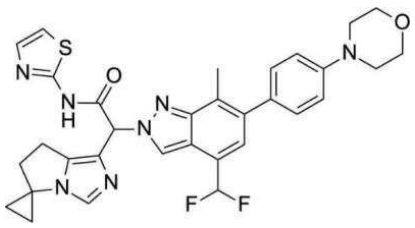
과산화수소(물 중 35 wt.% 용액, 0.580 mL, 6.62 mmol, 2.0 equiv)를 0 ℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 과잉의 과산화수소를 $Na_2S_2O_3$의 1 M 수용액으로 파괴했다. 혼합물을 고체 Na_2CO_3로 조심스럽게 염기성화하고 에틸 아세테이트로 두 번 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 취합하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 24 g, 헵탄 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트 구배)로 정제했다. 생성물을 함유하는 모든 분획을 취합하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(882 mg, 53% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 479.3/481.3 $[M+H]^+$, ESI pos, Br 동위원소.

[0192] 단계 6: 에틸 2-[4-(디플로오로메틸)-7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-아세테이트

[0193] 

[0194] 1,4-디옥산(6.0 mL) 중 에틸 2-[6-브로모-4-(디플로오로메틸)-7-메틸-인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-아세테이트(*실시예 1, 단계 5*)(350 mg, 0.69 mmol, 1.00 equiv), (4-모르폴리노페닐)보론산(CAS # 186498-02-2, 187 mg, 0.90 mmol, 1.30 equiv), 탄산세슘(679 mg, 2.08 mmol, 3.00 equiv) 및 디클로로메탄(82 mg, 0.10 mmol, 0.14 equiv)과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 착물의 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고 100 ℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척했다. 취합한 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 24 g, 헵탄 중 0% 내지 90% 에틸 아세테이트 구배)로 정제했다. 생성물을 함유하는 모든 분획을 취합하고 농축하여 표제 화합물(352 mg, 81% 수율, 90% 순도)을 회백색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 562.5 $[M+H]^+$, ESI pos.

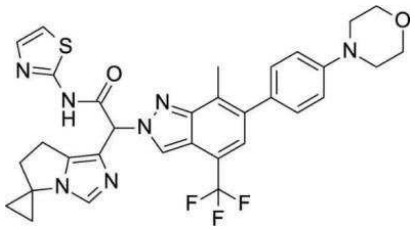
[0195] 단계 7: 2-[4-(디플로오로메틸)-7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-*N*-티아졸-2-일-아세트아미드

[0196] 

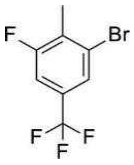
[0197] 에탄올(1.8 mL) 및 테트라히드로푸란(1.8 mL) 중 에틸 2-[4-(디플로오로메틸)-7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-c]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-아세테이트(*실시예 1, 단계 6*)(346 mg, 0.55 mmol, 1.0 equiv)의 용액에 수산화리튬(1 M 수용액, 0.64 mL, 0.64 mmol, 1.15 equiv)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발시키고 톨루엔과 두 번 공증발시켰다. 잔류물을 *N,N*-디메틸포름아미드(1.8 mL)에 현탁시키고 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.30 mL, 1.72 mmol, 3.1 equiv), 티아졸-2-아민(72 mg, 0.72 mmol, 1.3 equiv) 및 HATU(274 mg, 0.72 mmol, 1.3 equiv)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 유기층을 물로 세 번 그리고 염수로 한 번 세척했다. 취합한 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 25 g, 구배 디클로로메탄 중 0% 내지 5% 메탄올)로 정제했다. 생성물을 함유하는 모든 분획을 취합하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 ISOLUTE HM-N에 흡착시키고 플래시 크로마토그래피(Si-아민, 12 g, 에틸 아세테이트 중 0% 내지 10% 메탄올 구배)로 재정제했다. 생성물을 함유하는 모든 분획을 취합하고 농축하여 표제 화합물(183 mg, 53% 수율)을 회백색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 616.4 $[M+H]^+$, ESI pos.

[0198] **실시예 2**

[0199] **2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-*N*-티아졸-2-일-아세트아미드**

[0200] 

[0201] 단계 1: 1-브로모-3-플로오로-2-메틸-5-(트리플로오로메틸)벤젠

[0202] 

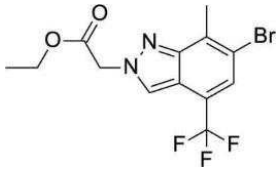
[0203] 1-브로모-3-플로오로-5-(트리플로오로메틸)벤젠(12.7 g, 52.2 mmol, 1.0 equiv)을 테트라히드로푸란(60 ml)에 용해하고 -75 ℃로 냉각했다. LDA(테트라히드로푸란 중 2.1 M, 27.4 ml, 57.5 mmol, 1.1 equiv)를 적가했다. 30분 동안 -75 ℃에서 교반한 후, 요오드메탄(8.16 g, 3.6 ml, 57.4 mmol, 1.1 equiv)을 적가했다. 혼합물을 실온으로 하룻밤 동안 가온했다. 반포화 염화암모늄 용액 및 에틸 아세테이트를 첨가한 후 층을 분리하고, 에틸 아세테이트로 한 번 더 추출했다. 유기층을 물로 세척하고, 취합하고, 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류 갈색 액체(15.42 g)를 ~10 mbar 및 60-80 ℃ 오븐 온도에서 벌브-투-벌브 증류하여 표제 화합물을 무색 액체(11.9 g, 89% 수율)로 얻었다.

[0204] 단계 2: 6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)-1H-인다졸

[0205] 

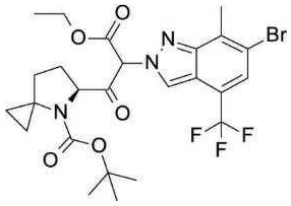
[0206] 1-브로모-3-플로오로-2-메틸-5-(트리플로오로메틸)벤젠(*실시예 2, 단계 1*)에서 출발하여 실시예 1, 단계 2에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 278.9 $[M+H]^+$, ESI pos.

[0207] 단계 3: 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)-2H-인다졸-2-일)아세테이트

[0208] 

[0209] 6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)-1H-인다졸(*실시예 2, 단계 2*)에서 출발하여 실시예 1, 단계 3에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 365.1/367.1 $[M+H]^+$, ESI pos, Br 동위원소.

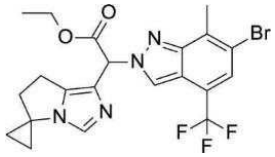
[0210] 단계 4: tert-부틸 (5*S*)-5-[2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-3-에톡시-3-옥소-프로파노일]-4-아자스피로[2.4]헵탄-4-카르복실레이트



[0211]

[0212] *실시예 1, 단계 4*와 유사하게, (5*S*)-4-tert-부톡시카르보닐-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실산을 카르보닐디이미다졸로 처리하여 용액 A를 얻었다. 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)-2H-인다졸-2-일)아세테이트(*실시예 2, 단계 3*)를 LDA로 탈양성자화하고 -78 ℃에서 용액 A로 처리했다. 실온에서 16시간 동안 교반하고 *실시예 1, 단계 4*와 유사하게 워크업한 후, 미정제 표제 화합물을 밝은 갈색 폼으로 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. LCMS: *m/z* 590.3 $[M+H]^+$, ESI pos.

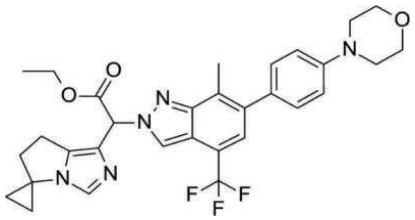
[0213] 단계 5: 에틸 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-아세테이트



[0214]

[0215] *실시예 1, 단계 5*와 유사하게, tert-부틸 (5*S*)-5-[2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-3-에톡시-3-옥소-프로파노일]-4-아자스피로[2.4]헵탄-4-카르복실레이트(*실시예 2, 단계 4*)를 디옥산 중 HCl을 사용하여 탈보호하고 이어서 아세트산에서 칼륨 티오시아네이트 및 과산화수소와 반응시켜 표제 화합물을 백색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 499.2 $[M+H]^+$, ESI pos.

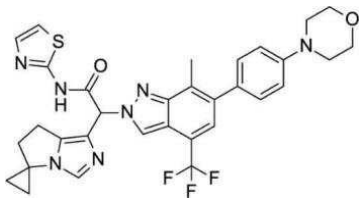
[0216] 단계 6: 에틸 2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-아세테이트



[0217]

[0218] 에틸 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-아세테이트(*실시예 2, 단계 5*) 및 (4-모르폴리노페닐)보론산에서 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여 표제 화합물을 밝은 갈색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 580.4 $[M+H]^+$, ESI pos.

[0219] 단계 7: 2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-*N*-티아졸-2-일-아세트아미드

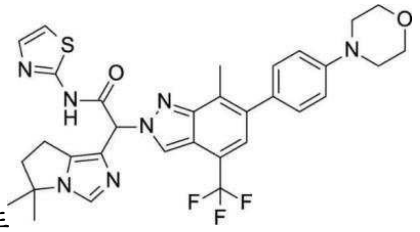


[0220]

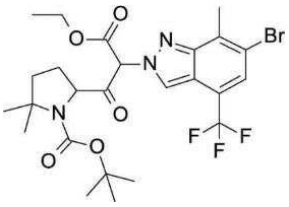
[0221] 에틸 2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-2-스피로[6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-5,1'-시클로프로판]-1-일-아세테이트(*실시예 2, 단계 6*) 및 티아졸-2-아민에서 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여 표제 화합물을 밝은 적색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 634.4 $[M+H]^+$, ESI pos.

[0222] **실시예 3**

[0223] **2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-1-일)-2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-*N*-티아졸-2-일-아세트아미드**



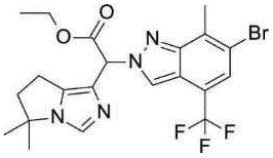
[0224] 단계 1: tert-부틸 5-[2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-3-에톡시-3-옥소-프로파노일]-2,2-디메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트



[0225]

[0226] *실시예 1, 단계 4*와 유사하게, 1-tert-부톡시카르보닐-5,5-디메틸-프롤린을 카르보닐디이미다졸로 처리하여 용액 A를 얻었다. 에틸 2-(6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)-2H-인다졸-2-일)아세테이트(*실시예 2, 단계 3*)를 LDA로 탈양성자화하고 -78 ℃에서 용액 A로 처리했다. 실온에서 16시간 동안 교반하고 *실시예 1, 단계 4*와 유사하게 워크업한 후, 미정제 표제 화합물을 밝은 갈색 폼으로 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. LCMS: *m/z* 590.3 $[M+H]^+$, ESI pos.

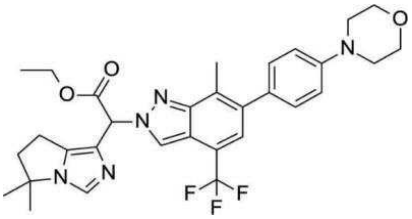
[0227] 단계 2: 에틸 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-1-일)아세테이트



[0228]

[0229] *실시예 1, 단계 5*와 유사하게, tert-부틸 5-[2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-3-에톡시-3-옥소-프로파노일]-2,2-디메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트(*실시예 3, 단계 1*)를 디옥산 중 HCl을 사용하여 탈보호하고 이어서 아세트산에서 칼륨 티오시아네이트 및 과산화수소와 반응시켜 표제 화합물을 밝은 황색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 501.2 $[M+H]^+$, ESI pos.

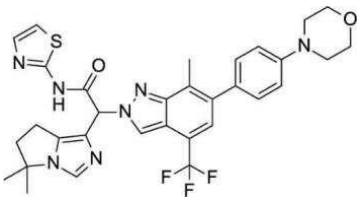
[0230] 단계 3: 에틸 2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-1-일)-2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]아세테이트



[0231]

[0232] 에틸 2-[6-브로모-7-메틸-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-1-일)아세테이트(*실시예 3, 단계 2*) 및 (4-모르폴리노페닐)보론산에서 출발하여 실시예 1, 단계 6에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여 표제 화합물을 밝은 갈색 폼으로 얻었다. LCMS: *m/z* 582.5 $[M+H]^+$, ESI pos.

[0233] 단계 4: 2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-1-일)-2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]-*N*-티아졸-2-일-아세트아미드

[0234] 

[0235] 에틸 2-(5,5-디메틸-6,7-디히드로피롤로[1,2-*c*]이미다졸-1-일)-2-[7-메틸-6-(4-모르폴리노페닐)-4-(트리플로오로메틸)인다졸-2-일]아세테이트(*실시예 3, 단계 3*) 및 티아졸-2-아민에서 출발하여 실시예 1, 단계 7에 기재된 것과 유사한 화학을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z* 636.4 $[M+H]^+$, ESI pos.

[0236] **실시예 4**

[0237] **HTRF 포스포 EGFR LRCS 분석 (세포)**

[0238] **세포주 및 배지**

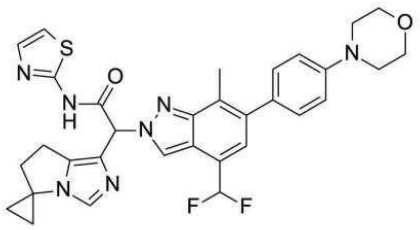
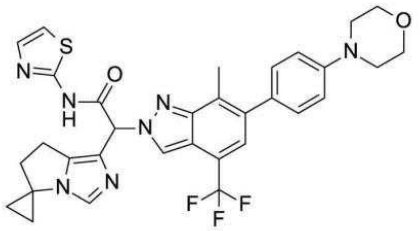
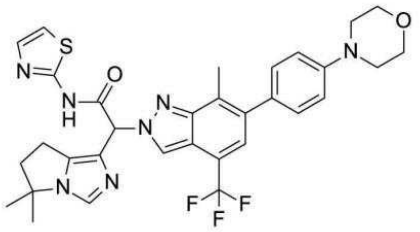
[0239] BaF3-LRCS 세포주를 Crownbio (San Diego, CA, USA)로부터 입수했다. 세포를 37℃, 5% CO_2에서 10% 소 태아 혈청(FBS)이 보충된 RPMI ATCC(Gibco 31870) + 2mM 글루타민 + 0.5μg/ml 푸로마이신(Gibco) 중에서 유지했다.

[0240] **프로토콜**

[0241] 플레이트를 (용량 반응으로) 시험될 화합물의 12.5 nl의 DMSO 용액 또는 DMSO 단독으로 미리 채운 후, 세포를 상기와 같이 Greiner Bio-One, Nr. 784-08 마이크로-타이터플레이트로 12.5??μl의 성장 배지/웰 중에 20000 세포/웰로 옮겼다. 플레이트를 300 x g에서 30 초 동안 회전시킨 후 세포를 4 시간 동안 37C, 5% CO2, 95% 습도에서 인큐베이션했다. 세포를 화합물 혼합물 4??μl/웰의 보충된 용해 버퍼(Cis-bio, Phospho-EGFR HTRF 키트, 64EG1PEH)에 첨가하여 용해시키고, 이어서 30 분 동안 실온에서 진탕(400 rpm)하며 인큐베이션했다. 이후 플레이트를 동결하고 -80℃에서 밤새 보관했다. 다음 날 플레이트를 해동한 후, 공급된 검출 버퍼 중에 제조된 항-포스포-EGFR 크립테이트 및 항-포스포-EGFR-d2 항체 용액의 혼합물 4??μl를 각 웰에 첨가했다. 이후 뚜껑이 닫힌 플레이트를 4??시간 동안 실온에서 인큐베이션한 후 Envision 판독기(Perkin Elmer)를 사용하여 616 및 665??nm에서의 형광 방출을 판독했다. 665 대 616 신호에 10000을 곱한 정규화된 비율을 사용하여 상기와 같이 유사한 방식으로 데이터를 분석했다.

[0242] 결과는 표 8에 나타난다.

[0243] 표 8: BaF3 세포 HTRF 포스포 EGFR LRCS 분석 데이터

실시예	구조	IC_{50} (BaF3 LRCS)
1		20nM
2		45nM
3		45nM

[0244]