



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년06월26일

(11) 등록번호 10-1412881

(24) 등록일자 2014년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 235/06 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7002681

(22) 출원일자(국제) 2007년08월10일

심사청구일자 2012년08월10일

(85) 번역문제출일자 2009년02월10일

(65) 공개번호 10-2009-0035701

(43) 공개일자 2009년04월10일

(86) 국제출원번호 PCT/SE2007/000720

(87) 국제공개번호 WO 2008/018827

국제공개일자 2008년02월14일

(30) 우선권주장

60/837,249 2006년08월11일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

WO2006033620 A1

WO2004100865 A2

WO2002050031 A1

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 바닐로이드 수용체 TRPV1과 관련된 장애의 치료에서 유용한 벤즈이미다졸 유도체

(57) 요 약

본 발명은 VR1의 길항제인 벤즈이미다졸 유도체, 그의 제조 방법, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 치료법에서의 상기 화합물의 용도를 제공한다. 하기 화학식 I의 화합물은 골관절염, 만성 건염, 골반 통증, 말초 신경병증, 위식도 역류 질환, 과민성 대장 증후군 및 과활동성 방광을 치료하는데 사용될 수 있다.

<화학식 I>



(73) 특허권자

네오메드 인스티튜트

캐나다 몬트리올 (퀘벡) 에이치4에스 1제트9 뿐
프레드릭-밴팅 7171

(72) 발명자

브라운, 월리암

캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡주 몬트리올 생
로랑 프레데릭-반팅 7171 아스트라제네카 알 앤
디 몬트리올

존스톤, 손

캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡주 몬트리올 생
로랑 프레데릭-반팅 7171 아스트라제네카 알 앤
디 몬트리올

라브레케, 테니스

캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡주 몬트리올 프레
데릭-반팅 7171 아스트라제네카 알 앤 디 몬트리
올

(74) 대리인

김영, 장수길

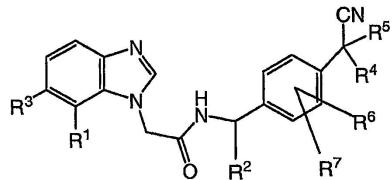
심사관 : 민경난

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

<화학식 I>



식 중,

R¹은 CN, 할로겐 또는 C(=O)CH₃으로부터 선택되고;

R²는 메틸 또는 H로부터 선택되고;

R³은 H 또는 할로겐으로부터 선택되고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 메틸 또는 에틸로부터 선택되거나, 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원 내지 6원의 시클로알킬기, 또는 O 또는 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 헤테로시클로알킬기를 형성하고;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 메틸 또는 에틸로부터 선택되어;

단, 상기 화학식 I의 화합물은

N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)벤질]-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로벤질]아세트아미드;

(+)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}아세트아미드;

(+)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(+,-)-2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

(+)-2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;

(+)-N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(+)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

(+)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(R)(+)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(R)(+)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;

(+)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

(+)-2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

(R)(+)-N-{1-[4-(1-시아노-1-에틸프로필)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드가

아니다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, R^4 및 R^5 가 독립적으로 메틸 또는 에틸로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

제1항에 있어서, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

(S)(-)-2-(7-시)아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시)아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;

(S)(-)-N-{1-[4-(1-시)아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(S)(-)-N-{1-[4-(1-시)아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(S)(-)-N-{1-[4-(1-시)아노-1-에틸프로필)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(-)-N-{1-[4-(1-시)아노시클로부틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(-)-N-{1-[4-(1-시)아노시클로헥실)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(-)-2-(7-시)아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시)아노시클로부틸)페닐]에틸}아세트아미드;

(-)-2-(7-시)아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시)아노시클로헥실)페닐]에틸}아세트아미드;

(-)-2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시)아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;

(S)(-)-2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시)아노-1-메틸에틸]-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

(-)-N-{1-[4-(1-시)아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(-)-2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시)아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

(-)-2-(7-시)아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(1-시)아노-1-메틸에틸)-3-플루오로벤질]아세트아미드;

(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시)아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세

트아미드;

(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

(-)-N-{1-[4-(4-시아노테트라히드로-2H-티오파란-4-일)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(-)-N-{1-[3-클로로-4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(-)-N-{1-[3-클로로-4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(-)-2-(7,6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

(-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

(S)(-)-2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;
또는

이들의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 27

(+,-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(+,-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(+,-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(+,-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-에틸프로필)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(+,-)-N-{1-[4-(1-시아노시클로부틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(+,-)-N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(+,-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로부틸)페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-N-{1-[4-(4-시아노테트라하드로-2H-티오피란-4-일)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸벤질]-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸벤질]아세트아미드;

(+,-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(+,-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(+,-)-N-{1-[3-클로로-4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(+,-)-N-{1-[3-클로로-4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

(+,-)-2-(7,6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

(+,-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;
2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸벤질]아세트아미드; 또는
이들의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

제1항에 있어서, R^1 은 CN인 화합물.

청구항 65

제1항에 있어서, R^2 는 메틸인 화합물.

청구항 66

제1항에 있어서, R^1 은 CN이고, R^2 는 메틸이고, R^3 은 수소이고, R^4 는 메틸이고, R^5 는 메틸이고, R^6 은 수소이고, R^7 은 수소인 화합물.

청구항 67

화합물 (S)(-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규 화합물, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 치료법에서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 상기 화합물의 제조 방법 및 이의 제조에서 사용되는 신규 중간체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 포유동물에서의 통각은 통각수용기(nociceptor)라고 알려진 감각 뉴런 특수 접단의 말초 말단부의 활성화에 기인한다. 고추 중의 활성 성분인 캡사이신은 통각수용기를 지속적으로 활성화시키고, 또한 인간에서 용량-의존적인 통각을 일으킨다. 바닐로이드 수용체 1 (VR1 또는 TRPV1)의 클로닝은 VR1이 캡사이신 및 그의 유사체에 대한 분자 표적임을 입증하였다 (문헌 [Caterina, M.J., Schumacher, M.A., et al. Nature (1997) v.389 p 816-824]). VR1을 사용한 기능 연구는 이것이 유해 열, 조직 산성화 및 다른 염증성 매개자에 의해서도 활성화 된다는 것을 나타냈다 (문헌 [Tominaga, M., Caterina, M.J. et al. Neuron (1998) v.21, p.531-543]). VR1의 발현은 또한 신경병성 통증을 야기하는 유형의 말초 신경 손상 후에 조절된다. VR1의 이러한 특성으로 인해, VR1은 통증, 및 염증을 수반하는 질환에 대해 매우 적절한 표적이 된다. VR1 수용체의 효능제는 통각수용기의 차단을 통해 진통제로 작용할 수 있지만, 캡사이신 및 그의 유사체와 같은 효능제의 사용은 그의 자극성, 신경 독성 및 저체온증의 유도로 인해 제한적이다. 사실, VR1의 활성을 차단하는 작용제가 보다 유용한 것으로 입증되었다. 길항제는 진통 특성을 유지하면서 자극성과 신경독성 부작용이 없다.

[0003] VR1 억제 활성을 갖는 화합물은 통증, 특히 관절염, 허혈, 암, 근섬유통, 요통 및 수술후 통증과 같은 염증성 또는 외상성 기원의 통증과 같은 장애의 치료 및/또는 예방에 있어서 잠재적인 용도가 있는 것으로 여겨진다 (문헌 [Walker et al J Pharmacol Exp Ther. (2003) Jan;304(1):56-62]). 이러한 내장 통증, 예컨대 만성 골반 통증, 방광염, 과민성 대장 증후군 (IBS), 퀘장염 등뿐만 아니라 신경병성 통증, 예컨대 좌골신경통, 당뇨병성 신경병증, HIV 신경병증, 다발성 경화증 등 ([Walker et al. 동일 문헌], 문헌 [Rashid et al J Pharmacol Exp Ther. (2003) Mar;304(3):940-8]) 역시 VR1의 억제로 치료될 수 있는 잠재적인 통증 상태이다. 이들 화합물은 또한 천식, 기침 및 염증성 장 질환 (IBD)과 같은 염증성 장애에 잠재적으로 유용한 것으로 여겨진다 (문헌 [Hwang and Oh Curr Opin Pharmacol (2002) Jun;2(3):235-42]). VR1 차단제 활성을 갖는 화합물은 또한 소양증 및 피부 질환 (예컨대, 건선), 및 위식도 역류 질환 (GERD), 구토, 암, 요실금 및 과활동성 방광에 유용하다 (문헌 [Yiangou et al BJU Int (2001) Jun;87(9):774-9], [Szallasi Am J Clin Pathol (2002) 118:110-21]). 또한, VR1 억제제는 VR1 활성화제, 예컨대 캡사이신 또는 최루 가스, 산 또는 열에 노출된 결과를 치료하고/거나 예방하는 잠재적인 용도를 갖는다 ([Szallasi, 동일 문헌]).

[0004] 추가의 잠재적인 용도는 VR1 활성화제에 대한 내성의 치료와 관련이 있다.

[0005] VR1 억제제는 또한 간질성 방광염 및 간질성 방광염과 관련된 통증의 치료에 유용할 수 있다.

[0006] WO 2004/100865에는 바닐로이드 수용체 1 (VR1)에서의 억제 활성을 나타내는 화합물이 개시되어 있다.

정의

[0008] 하기 용어가 본원에서 사용되는 경우, 다음과 같은 의미를 갖는다:

[0009] 용어 "(+,-)"는 화합물의 라세미 혼합물을 의미할 것이다.

[0010] 단독으로 사용되거나 접미사 또는 접두사로서 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 히드로카르빌 라디칼을 지칭한다.

[0011] 단독으로 사용되거나 접미사 또는 접두사로서 사용되는 용어 "알킬렌"은 2개의 구조를 함께 연결시키는 작용을 하는, 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0012] 단독으로 사용되거나 접미사 또는 접두사로서 사용되는 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지고 2개 이상 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0013] 단독으로 사용되거나 접미사 또는 접두사로서 사용되는 용어 "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지고 2개 이상 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0014] 용어 "아민" 또는 "아미노"는 화학식 -NRR' (여기서, R 및 R'은 독립적으로 수소 또는 히드로카르빌 라디칼로부터 선택됨)의 라디칼을 지칭한다.

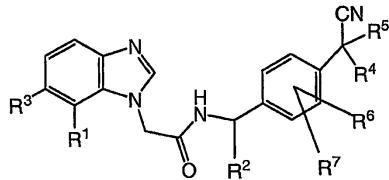
[0015] 용어 "방향족"은 방향족 특성 (예를 들어, $4n + 2$ 개의 비편제화된 전자)을 갖는 하나 이상의 다중불포화 탄소 고리를 가지고 6 내지 약 14개의 탄소 원자를 포함하는 히드로카르빌 라디칼을 지칭한다.

- [0016] 단독으로 사용되거나 접미사 또는 접두사로서 사용되는 용어 "아릴"은 방향족 특성 (예를 들어, 4n + 2개의 비 편재화된 전자)을 갖는 하나 이상의 다중불포화 탄소 고리를 가지고 5 내지 약 14개의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서, 상기 라디칼은 방향족 고리의 탄소 상에 위치한다.
- [0017] 단독으로 사용되거나 접미사 또는 접두사로서 사용되는 용어 "시클로알킬"은 3개 이상 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가 고리-함유 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [0018] 용어 "헤테로시클로알킬"은 하나 이상의 고리 탄소 (및 결합된 임의의 수소 원자)가 독립적으로 0 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 대체된 포화되거나 불포화된 시클로알킬을 지칭한다. 이러한 시클로알킬에는 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 피롤리디닐과 같은 기가 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0019] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드 라디칼을 지칭한다.
- [0020] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릭 잔기"는 N, O, P 및 S로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 고리 구조의 일부로서 가지고 고리들, 바람직하게는 5원 및 6원의 고리들 내에 3개 이상 약 20개 이하의 원자를 포함하는, 고리-함유 1가 및 2가 라디칼을 지칭한다. 헤테로시클릭 잔기는 포화될 수 있거나 또는 1개 이상의 이중 결합을 함유하여 불포화될 수 있으며, 헤테로시클릭 잔기는 하나 이상의 고리를 함유할 수 있다.
- [0021] 용어 "헤테로아릴"은 방향족 특성을 갖는 1가 및 2가 헤테로시클릭 라디칼을 지칭한다.
- [0022] 헤테로시클릭 잔기는 예를 들어, 모노시클릭 잔기, 예컨대 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 디옥솔란, 술풀란, 2,3-디히드로푸란, 2,5-디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티오판, 티오펜, 피페리딘, 1,2,3,6-테트라히드로-피리딘, 피페라진, 모르풀린, 티오모르풀린, 피란, 티오피란, 2,3-디히드로피란, 테트라히드로피란, 1,4-디히드로피리딘, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 디옥산, 호모피페리딘, 2,3,4,7-테트라히드로-1H-아제핀, 호모피페라진, 1,3-디옥세판, 4,7-디히드로-1,3-디옥세핀 및 헥사메틸렌 옥시드를 포함한다. 또한, 헤테로시클릭 잔기는 헤테로아릴 고리, 예컨대 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함한다. 추가로, 헤테로시클릭 잔기는 폴리시클릭 잔기, 예컨대 인돌, 인돌린, 퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 1,4-벤조디옥산, 쿠마린, 디히드로쿠마린, 벤조푸란, 2,3-디히드로벤조푸란, 1,2-벤즈이속사졸, 벤조티오펜, 벤족사졸, 벤즈티아졸, 벤즈이미다졸, 벤즈트리아졸, 티오크산틴, 카르바졸, 카르볼린, 아크리딘, 피롤리지딘 및 퀴놀리지딘을 포함한다.
- [0023] 헤테로시클릭 잔기는 상기 기재된 폴리시클릭 헤테로사이클 이외에, 2개 이상의 고리간의 고리 융합이 모든 고리에 공통인 하나 이상의 결합, 및 모든 고리에 공통인 2개 이상의 원자를 포함하는 것인 폴리시클릭 헤테로시클릭 잔기를 포함한다. 이러한 가교된 헤테로사이클의 예로는 퀴누클리딘, 디아자비시클로[2.2.1]헵탄 및 7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄이 포함된다.
- [0024] 용어 "히드로카르빌"은 14개 이하의 탄소 원자 및 수소 원자만을 포함하는 임의의 구조를 지칭한다.
- [0025] 용어 "포유동물"은 일반적으로 피부가 털로 피복된 것을 특징으로 하는, 인간을 비롯한 포유류 부류에 속하는 임의의 다양한 온혈 척추 동물을 포함한다.
- [0026] 용어 "환자"는 의학적 처치, 진료 또는 치료를 받는 개체를 지칭한다.

발명의 상세한 설명

- [0027] 본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

화학식 I



[0028]

식 중,

[0029]

 R^1 은 CN, 할로겐 또는 $C(=O)CH_3$ 으로부터 선택되고;

[0030]

 R^2 는 메틸 또는 H로부터 선택되고;

[0031]

 R^3 은 H 또는 할로겐으로부터 선택되고;

[0032]

 R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 메틸 또는 에틸로부터 선택되거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3월 내지 6월의 시클로알킬기, 또는 5월 또는 6월의 헤테로시클로알킬기를 형성하고;

[0033]

 R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 메틸 또는 에틸로부터 선택되어;

[0034]

단, 상기 화학식 I의 화합물은

[0035]

N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)벤질]-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0036]

2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로벤질]아세트아미드;

[0037]

(+) - 2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}아세트아미드;

[0038]

(+) - N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0039]

(+-)-2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

[0040]

(+-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

[0041]

(+) - 2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;

[0042]

(+) - N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0043]

(+) - 2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

[0044]

(+) - N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0045]

(+) - N-{1-[4-(1-시아노시클로부틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0046]

(R)(+) - N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0047]

(R)(+) - 2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;

[0048]

(+) - 2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

[0049]

(+) - 2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

[0050]

(R)(+) - N-{1-[4-(1-시아노-1-에틸프로필)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드가 아니다.

[0051]

본 발명의 한 실시양태는 R^1 이 독립적으로 염소 또는 불소로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0052]

본 발명의 한 실시양태는 R^3 이 염소 또는 불소로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염

이다.

[0053] 본 발명의 한 실시양태는 R^1 이 독립적으로 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^3 이 염소 또는 불소로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0054] 본 발명의 한 실시양태는 R^4 및 R^5 가 독립적으로 메틸 또는 에틸로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0055] 본 발명의 한 실시양태는 R^1 이 독립적으로 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 메틸 또는 에틸로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0056] 본 발명의 한 실시양태는 R^3 이 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 메틸 또는 에틸로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0057] 본 발명의 한 실시양태는 R^1 이 독립적으로 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^3 이 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 메틸 또는 에틸로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0058] 본 발명의 한 실시양태는 R^4 및 R^5 가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원, 4원 또는 6원의 시클로알킬기, 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클로알킬기를 형성하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0059] 본 발명의 한 실시양태는 R^1 이 독립적으로 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^4 및 R^5 가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원, 4원 또는 6원의 시클로알킬기, 또는 5원 또는 6원의 헤�테로시클로알킬기를 형성하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0060] 본 발명의 한 실시양태는 R^3 이 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^4 및 R^5 가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원, 4원 또는 6원의 시클로알킬기, 또는 5원 또는 6원의 헤�테로시클로알킬기를 형성하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0061] 본 발명의 한 실시양태는 R^1 이 독립적으로 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^3 이 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^4 및 R^5 가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원, 4원 또는 6원의 시클로알킬기, 또는 5원 또는 6원의 헤�테로시클로알킬기를 형성하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0062] 본 발명의 한 실시양태는 R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 불소 또는 염소로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0063] 본 발명의 한 실시양태는 R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0064] 본 발명의 한 실시양태는 R^1 이 독립적으로 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0065] 본 발명의 한 실시양태는 R^3 이 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0066] 본 발명의 한 실시양태는 R^1 이 독립적으로 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^3 이 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0067] 본 발명의 한 실시양태는 R^4 및 R^5 가 독립적으로 메틸 또는 에틸로부터 선택되고, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0068] 본 발명의 한 실시양태는 R^1 이 독립적으로 염소 또는 불소로부터 선택되고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 메틸 또는 에틸로부터 선택되고, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되

는 염이다.

- [0069] 본 발명의 한 실시양태는 R³이 염소 또는 불소로부터 선택되고, R⁴ 및 R⁵가 독립적으로 메틸 또는 에틸로부터 선택되고, R⁶ 및 R⁷이 각각 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0070] 본 발명의 한 실시양태는 R¹이 독립적으로 염소 또는 불소로부터 선택되고, R³이 염소 또는 불소로부터 선택되고, R⁴ 및 R⁵가 독립적으로 메틸 또는 에틸로부터 선택되고, R⁶ 및 R⁷이 각각 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0071] 본 발명의 한 실시양태는 R⁴ 및 R⁵가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원, 4원 또는 6원의 시클로알킬기, 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클로알킬기를 형성하고, R⁶ 및 R⁷이 각각 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0072] 본 발명의 한 실시양태는 R¹이 독립적으로 염소 또는 불소로부터 선택되고, R⁴ 및 R⁵가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원, 4원 또는 6원의 시클로알킬기, 또는 5원 또는 6원의 헤�테로시클로알킬기를 형성하고, R⁶ 및 R⁷이 각각 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0073] 본 발명의 한 실시양태는 R³이 염소 또는 불소로부터 선택되고, R⁴ 및 R⁵가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원, 4원 또는 6원의 시클로알킬기, 또는 5원 또는 6원의 헤�테로시클로알킬기를 형성하고, R⁶ 및 R⁷이 각각 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0074] 본 발명의 한 실시양태는 R¹이 독립적으로 염소 또는 불소로부터 선택되고, R³이 염소 또는 불소로부터 선택되고, R⁴ 및 R⁵가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원, 4원 또는 6원의 시클로알킬기, 또는 5원 또는 6원의 헤�테로시클로알킬기를 형성하고, R⁶ 및 R⁷이 각각 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0075] 본 발명의 한 실시양태는
- [0076] (S)(-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;
- [0077] (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;
- [0078] (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;
- [0079] (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-에틸프로필)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;
- [0080] (-)-N-{1-[4-(1-시아노시클로부틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;
- [0081] (-)-N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;
- [0082] (-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}아세트아미드;
- [0083] (-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로부틸)페닐]에틸}아세트아미드;
- [0084] (-)-2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;
- [0085] (S)(-)-2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;
- [0086] (-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;
- [0087] (-)-2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;
- [0088] (-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로벤질]아세트아미드;
- [0089] (-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;
- [0090] (-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아

미드;

[0091] (-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

[0092] (-)-N-{1-[4-(4-시아노테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0093] (-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0094] (-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0095] (-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0096] (-)-N-{1-[3-클로로-4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0097] (-)-N-{1-[3-클로로-4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0098] (-)-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

[0099] (-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

[0100] (S)(-)-2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;
및

[0101] 이들의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물이다.

[0102] 본 발명의 한 실시양태는

[0103] (+,-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;

[0104] (+,-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0105] (+,-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0106] (+,-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0107] (+,-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-에틸프로필)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0108] (+,-)-N-{1-[4-(1-시아노시클로부틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0109] (+,-)-N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0110] (+,-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}아세트아미드;

[0111] (+,-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]에틸}아세트아미드;

[0112] (+,-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로부틸)페닐]에틸}아세트아미드;

[0113] (+,-)-2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;

[0114] (+,-)-2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

[0115] (+,-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

[0116] (+,-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드;

[0117] (+,-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드;

[0118] (+,-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

[0119] (+,-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

[0120] (+,-)-N-{1-[4-(4-시아노테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸

-1-일)아세트아미드;

[0121] N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸벤질]-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0122] 2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸벤질]아세트아미드;

[0123] (+,-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0124] (+,-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0125] (+,-)-N-{1-[3-클로로-4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0126] (+,-)-N-{1-[3-클로로-4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드;

[0127] (+,-)-2-(7,6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

[0128] (+,-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드;

[0129] 2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸벤질]아세트아미드; 및

[0130] 이들의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물이다.

[0131] 본 발명의 한 실시양태는 화합물 (S)(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 및 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0132] 본 발명의 한 실시양태는 화합물 (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 및 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0133] 본 발명의 한 실시양태는 포유동물의 만성 침해성 통증 장애의 치료시에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0134] 본 발명의 한 실시양태는 골관절염의 치료시에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0135] 본 발명의 한 실시양태는 만성 건염의 치료시에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0136] 본 발명의 한 실시양태는 골반 통증의 치료시에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0137] 본 발명의 한 실시양태는 말초 신경병증 (주로 PHN)의 치료시에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0138] 본 발명의 한 실시양태는 위식도 역류 질환 (GERD)의 치료시에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0139] 본 발명의 한 실시양태는 과민성 대장 증후군 (IBS)의 치료시에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0140] 본 발명의 한 실시양태는 과활동성 방광의 치료시에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0141] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 침해성 통증 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 침해성 통증 장애의 치료 방법이다.

[0142] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 침해성 통증 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 침해성 통증 장애의 치료 방법이다.

[0143] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 침해성 통증 장애의 치료가 필요한 환자

에게 투여하는 것을 포함하는, 침해성 통증 장애의 치료 방법이다.

- [0144] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 만성 침해성 통증 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 만성 침해성 통증 장애의 치료 방법이다.
- [0145] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 만성 침해성 통증 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 만성 침해성 통증 장애의 치료 방법이다.
- [0146] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 만성 침해성 통증 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 만성 침해성 통증 장애의 치료 방법이다.
- [0147] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 골관절염의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 골관절염의 치료 방법이다.
- [0148] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 골관절염의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 골관절염의 치료 방법이다.
- [0149] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 골관절염의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 골관절염의 치료 방법이다.
- [0150] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 건염의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 건염의 치료 방법이다.
- [0151] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 건염의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 건염의 치료 방법이다.
- [0152] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 건염의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 건염의 치료 방법이다.
- [0153] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 만성 건염의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 만성 건염의 치료 방법이다.
- [0154] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 만성 건염의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 만성 건염의 치료 방법이다.
- [0155] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 만성 건염의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 만성 건염의 치료 방법이다.
- [0156] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 골반 통증의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 골반 통증의 치료 방법이다.
- [0157] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 골반 통증의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 골반 통증의 치료 방법이다.
- [0158] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 골반 통증의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 골반 통증의 치료 방법이다.
- [0159] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 말초 신경병증 (주로 PHN)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 말초 신경병증 (주로 PHN)의 치료 방법이다.
- [0160] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-

(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 말초 신경병증 (주로 PHN)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 말초 신경병증 (주로 PHN)의 치료 방법이다.

[0161] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 말초 신경병증 (주로 PHN)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 말초 신경병증 (주로 PHN)의 치료 방법이다.

[0162] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 위식도 역류 질환 (GERD)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 위식도 역류 질환 (GERD)의 치료 방법이다.

[0163] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 위식도 역류 질환 (GERD)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 위식도 역류 질환 (GERD)의 치료 방법이다.

[0164] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 위식도 역류 질환 (GERD)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 위식도 역류 질환 (GERD)의 치료 방법이다.

[0165] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 과민성 대장 증후군 (IBS)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 과민성 대장 증후군 (IBS)의 치료 방법이다.

[0166] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 과민성 대장 증후군 (IBS)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 과민성 대장 증후군 (IBS)의 치료 방법이다.

[0167] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 과민성 대장 증후군 (IBS)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 과민성 대장 증후군 (IBS)의 치료 방법이다.

[0168] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 과활동성 방광의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 과활동성 방광의 치료 방법이다.

[0169] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 과활동성 방광의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 과활동성 방광의 치료 방법이다.

[0170] 본 발명의 한 실시양태는 유효량의 화합물 (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 과활동성 방광의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 과활동성 방광의 치료 방법이다.

[0171] 본 발명의 한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이다.

[0172] 본 발명의 한 실시양태는 화합물 (S)(-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이다.

[0173] 본 발명의 한 실시양태는 화합물 (S)(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이다.

[0174] 본 발명의 특징 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽어감에 따라 당업자에 의해 보다 쉽게 이해될 수 있다. 명백하게 하기 위해 개별적 실시양태로 상기 및 하기에 기재된 본 발명의 임의의 특징들은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지된다. 반대로, 간결하게 하기 위해 단일 실시양태로 기재된 본 발명의 다양한 특징들은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다.

[0175] 본 발명의 일부 화합물은 키랄 중심을 갖는다. 그러한 형태는 키랄 크로마토그래피에 의해 분별화될 수 있으며, 분별화된 우회전성(dextrorotatory) 화합물은 좌회전성(levorotatory) 화합물보다 큰 길항제 활성을 갖는다. 임의의 이론에 의해 얹매이기를 바라지 않지만, 현재 (+) 이성질체는 (R) 거울상이성질체이고, (-) 이성

질체는 (S) 거울상이성질체인 것으로 여겨진다. 따라서, 우회전성 (D) 또는 (+) 또는 (R), 및 좌회전성 (L) 또는 (-) 또는 (S) 화합물 모두 본 발명의 화합물이지만, 본 발명의 특정 화합물은 좌회전성, (S) 또는 (-) 화합물이다.

[0176] 청구되는 회전 부호는 문자간 결합이 일어나지 않을 것으로 예상되는 용매 및 농도에서 표준 방식으로 22°C에서 측정된 나트륨 파장에 대해 관찰된다.

[0177] 최근, 상응하는 라세미 혼합물의 분별화에 의해 수득한 키랄 (-)-2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸-프로판니트릴은 (S) 배열인 것으로 확인되었다. 이 (-) 아민은 또한 본원에서 청구되는 (-) 활성의 최종 화합물을 야기하는 키랄 출발 물질인 것으로 확인되었다. 커플링 반응 하에서 아민 키랄 입체생성 중심의 역전이 일어나지 않는 것으로 관찰되었기 때문에, (-) 활성의 최종 화합물 (상기 특정 키랄 아민을 이용하여 수득함)의 배열은 마찬가지로 (S) 배열인 것으로 판단된다.

[0178] 상기 기재된 것과 상이하지만 유사한 벤질성 아민을 이용하여 제조된 키랄 (-) 활성의 최종 화합물에 대해, 키랄 중심은 마찬가지로 (S) 배열인 것으로 예상되지만, 본 발명의 일반적인 청구항에서 예외가 있을 수 있다.

[0179] 분석을 수행하여 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸-프로판니트릴의 키랄 구조를 입증하였다. 진동 원편광 이색성 (VCD) 적외선 분석과 분자 역학과의 조합으로부터의 결과 및 예측된 VCD 스펙트럼의 밀도 함수 이론 계산은 제시된 배열과 일치한다.

[0180] 본원에 기재된 특정 화합물은 본 발명을 예시하나 본 발명을 제한하는 것은 아니며, 본원에 기재된 공정, 방법 및 화합물에 비추어 본 발명의 범주 내의 다른 화합물이 당업자에게 명백할 것이다.

[0181] 본원에서 제공되는 화합물은 유리 염기로서의 형태로 유용하며, 또한 제약상 허용되는 염의 형태 및/또는 제약상 허용되는 수화물의 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 예를 들어 메탄 술폰산, 에탄 술폰산, 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아질산 및 아인산과 같은 무기 산으로부터 유도된 염을 포함한다. 제약상 허용되는 염은 또한, 지방족 모노 및 디카르복실레이트 및 방향족 산을 비롯한 유기 산으로 제조할 수 있다.

[0182] 본 발명의 화합물의 다른 제약상 허용되는 염은 예를 들어, 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 비술파이트, 니트레이트 및 포스페이트를 포함한다.

[0183] 화학식 I의 화합물은 구조적으로 유사한 화합물의 제조에 대해 화학 분야에 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 공지된 화합물 또는 손쉽게 제조되는 중간체로부터 출발하여 문헌에 공지된 절차를 사용함으로써 제조할 수 있다.

[0184] 본원에는 전구체 화합물의 제조를 위한 합성 방법 또는 본 발명의 측면을 실시하는데 있어 그의 용도가 제공된다.

[0185] 본 발명의 특정 화합물은 예를 들어 비대칭적으로 치환된 탄소를 함유하며, 따라서 광학 활성 및 라세미 형태로 존재할 수 있고 단리될 수 있음이 당업자에 의해 인지될 것이다. 몇몇 화합물은 다형성(polymorphism)을 나타낼 수 있으며, 따라서 본 발명은 하기 기재되는 장애의 치료에 있어서 유용한 특성을 보유하는 라세미 형태, 광학 활성 형태, 다형태 또는 입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해된다. 광학 활성 형태의 제조는 당업계에 익히 공지되어 있다 (예를 들어, 재결정화 기술에 의한 라세미 형태의 분할에 의해, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해, 키랄 합성에 의해, 또는 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 분리에 의함).

[0186] 화학식 I의 화합물은 VR-1 길항제이다. 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 통증, 급성 통증, 만성 통증, 침해성 통증, 급성 침해성 통증, 만성 침해성 통증, 신경병성 통증, 급성 신경병성 통증, 만성 신경병성 통증, 염증성 통증, 급성 염증성 통증, 만성 염증성 통증의 치료를 위한 방법에서 사용될 수 있다. 이러한 장애의 치료는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염을 상기 장애의 치료가 필요한 온혈 동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

[0187] 추가로, 골관절염, 만성 건염, 골반 통증 및 말초 신경병증 (주로 PHN), 위식도 역류 질환 (GERD), 과민성 대장증후군 (IBS) 및 과활동성 방광의 치료에서의 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다.

[0188] 추가로, 통증과 같은 장애를 앓는 온혈 동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간에서 상기 장애의 치료용 약제 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다.

- [0189] 본 발명은 추가로 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제약 조성물을 상기 기재된 장애를 가진 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애를 치료하는데 적합한 제약 조성물을 제공한다.
- [0190] 본 발명은 또한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0191] 본원에 기재된 1종 이상의 화합물을 본원에 기재된 분석에서 약 1 μM 초과의 VR-1 길항제 활성을 입증한다. 본 발명의 선택된 화합물은 약 100 nM 미만의 활성을 갖는 길항제인 것으로 밝혀졌다.
- [0192] 본원에 기재된 화합물은 경구 용도에 적합한 형태, 예를 들어 정제, 로젠키제, 경질 및 연질 캡슐제, 수성 용액제, 유성 용액제, 에멀젼 및 혼탁액제로 제공되거나 전달될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 국소 투여용으로, 예를 들어 크림, 연고, 젤, 스프레이 또는 수성 용액제, 유성 용액제, 에멀젼 또는 혼탁액제로서 제공될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 또한 비내 투여에 적합한 형태, 예를 들어 비내 스프레이, 비내 점적약제 또는 견조 분말제로서 제공될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 좌제 형태로 질 또는 직장에 투여될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 또한 비경구로, 예를 들어 정맥내, 혈관내, 피하 또는 근육내 주사 또는 주입에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 흡입에 의해 (예를 들어, 미분된 분말제로서) 투여될 수 있다. 화합물은 또한, 경피 또는 설하로 투여될 수 있다.
- [0193] 따라서, 본 발명의 조성물은 당업계에 익히 공지된 통상의 제약 부형제를 사용하여 통상적 절차에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구용으로 의도된 조성물은 예를 들어, 1종 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0194] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 1종 이상의 부형제와 조합되는 활성 성분의 양은 필연적으로 치료될 숙주 및 특정 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 치료적 또는 예방적 목적상 화학식 I의 화합물의 투여량은 당연히 익히 공지된 의학 개론에 따른 증상의 특성 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 상기 언급된 장애에서 및 구체적으로 VR-1 수용체의 길항제로서의 화합물의 유용성을 측정하기 위한 다양한 분석법 및 생체내 시험이 알려져 있다.
- [0195] 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 생체내 가수분해가능한 에스테르, 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 제제는 하기로부터 선택된 다른 화합물(들)과 공동으로, 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여된다:
- [0196] (i) 예를 들어 가바펜틴, 리도데름, 프레가블린을 비롯한 신경병성 통증 치료제, 및 비제한적으로 그의 제약상 허용되는 염 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사산물(들)을 비롯한 등가물.
 - [0197] (ii) 예를 들어 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 디클로페낙, 록소프로펜, 나프록센, 파라세타몰을 비롯한 침해성 통증 치료제, 및 비제한적으로 그의 제약상 허용되는 염 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사산물(들)을 비롯한 등가물.
 - [0198] (iii) 예를 들어 다리페나신, 팔복세이트, 옥시부티닌, 프로피베린, 로발조탄, 솔리페나신, 티스피움, 틀테로딘을 비롯한 요실금 치료제, 및 비제한적으로 그의 제약상 허용되는 염 및 제약 활성 이성질체(들) 및 대사산물(들)을 비롯한 등가물.
- [0199] 이러한 조합 생성물은 본원에 기재된 투여량 범위 내의 본 발명의 화합물, 및 승인된 투여량 범위 및/또는 공개된 참고문헌에 기재된 투여량 범위 내의 다른 제약적 활성제를 사용한다.
- [0200] 제조 방법
- [0201] 본 발명의 또다른 측면은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 용매화된 염의 제조 방법을 제공한다.
- [0202] 하기 이러한 방법의 기재 전반에 걸쳐, 적절한 경우, 유기 합성 분야의 당업자에 의해 쉽사리 이해될 방식으로 적합한 보호기가 다양한 반응물 및 중간체에 추가될 것이고 후속적으로 이들로부터 제거될 것으로 이해된다. 이러한 보호기를 사용하는 통상적 절차, 및 적합한 보호기의 예는 예를 들어 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)]에 기재되어 있다. 다른 적합한 반응의 참고사항 및 기재는 유기 화학 참고서, 예를 들어 문헌 ["Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992)] 또는 ["Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994)]에 기재되어 있다. 헤테로시클릭 화학의 대표적인 예에 대해서는 예를 들어 문헌 ["Heterocyclic Chemistry", J. A.

Joule, K. Mills, G. F. Smith, 3rd ed. Chapman and Hall (1995), p. 189-224] 및 ["Heterocyclic Chemistry", T. L. Gilchrist, 2nd ed. Longman Scientific and Technical (1992), p. 248-282]을 참조한다.

[0203] 달리 제시되지 않는다면, 용어 "실온" 및 "주변 온도"는 16 내지 25°C의 온도를 의미할 것이다.

약어

[0205]	DCE	디클로로에탄
[0206]	DCM	디클로로메탄
[0207]	DMAP	N,N-디메틸아미노피리딘
[0208]	EDC	1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드
[0209]		히드로클로라이드
[0210]	HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄
[0211]		헥사플루오로포스페이트
[0212]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0213]	KHMDS	칼륨 헥사메틸디실라잔
[0214]	LC	액체 크로마토그래피
[0215]	ret. time	체류 시간
[0216]	TFA	트리플루오로아세트산
[0217]	THF	테트라하이드로푸란
[0218]	DMF	디메틸포름아미드
[0219]	TMEDA	테트라메틸에틸렌디아민
[0220]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0221]	DEA	디에틸아민
[0222]	DMSO	디메틸 솔록시드
[0223]	Min.	분
[0224]	TEMPO	2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시
[0225]	MPLC	중압 액체 크로마토그래피
[0226]	MTBE	메틸 t부틸 에테르
[0227]	tlc	박층 크로마토그래피
[0228]	MeCN	아세토니트릴
[0229]	rbf	동근바닥 플라스크
[0230]	MS	저분해능 질량 분광법
[0231]	HRMS	고분해능 질량 분광법
[0232]	[M+H]	분자 이온 + 양성자
[0233]	DIPEA	디이소프로필에틸아민
[0234]	NMR	핵 자기 공명
[0235]	Pd-C	탄소 상의 팔라듐
[0236]	EtOH	에탄올

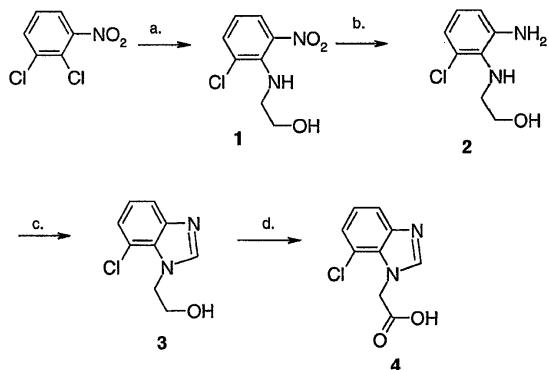
[0237]	MeOH	메탄올
[0238]	t-BuOK	칼륨 3차부톡시드
[0239]	STP	표준 온도 압력
[0240]	CCD	전하 결합 소자
[0241]	실험 절차	

[0242] 모든 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 문헌에 기재되어 있다. ^1H NMR 스펙트럼은 400 MHz에서 바리안트(Variant) 상에서 기록하였다. 질량 스펙트럼은 LC-MS (LC: 아길런트(Agilent) 1100, 워터스(Waters) ESI-MS, 컬럼: 폐노메넥스 시너지 폴라(Phenomenex Synergi Polar) (4 u) 30 x 2 mm, 유속: 1.75 ml/분, 이동상: A = 물 (0.05% TFA), B = MECN (0.05% TFA), 구배: 5-95%, 구배 시간: 2.25분)로 기록하였다. 최종 화합물은 LCMS (LC: 아길런트 1100, MS: 아길런트 APPI-MSD, 유속: 3.5 ml/분, 컬럼: 조르박스(Zorbax) SB (1.8 u) 4.6 x 30 mm, 컬럼 온도: 70°C, 이동상: A = 물 (0.05% TFA), B = MECN (0.05% TFA), 구배: 5-95%, 구배 시간: 4.5분)로 분석하였다. 각 생성물의 거울상이성질체는 키랄 테크놀로지스 인코포레이티드(Chiral Technologies inc.)사로부터 입수한 키랄셀(Chiralcel) OD 또는 AD 컬럼을 사용하여 분리할 수 있었다.

[0243] 최종 생성물은 ACD 랩 소프트웨어를 사용하여 분자의 라세미 도면을 IUPAC 화학명으로 전환시킴으로써 명명하였다. 현재 화합물에 대해 공지된 것에 따라 각각의 화학명 앞에 거울상이성질체 특성 [(+), (-), (+,-), R, S]을 부가한다.

[0244] 반응식 1: (7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 합성

반응식 1



[0245]

[0246] 단계 a) 중간체 1

[0247] 2-[(2-클로로-6-니트로페닐)아미노]에탄올의 합성

[0248] 2,3-디클로로니트로아닐린 (300 g, 1.56 mol)을 에탄올 (600 ml) 및 에탄올아민 (282 ml, 4.68 mol)과 혼합하였다. 상기 혼합물을 20시간 동안 환류 하에 가열한 다음 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 에탄올아민 히드로클로라이드 염을 제거하기 위해, 조 생성물을 AcOEt 3.5 l 및 물 1 l 중에 용해시켰다. 수성상을 폐기하고, 유기상을 물 700 ml 및 염수로 2회 세척하였다. 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후, 용액을 여과하고 진공 하에 증발시켜 주황색 오일로서 목적하는 생성물 (336 g, 99%)을 제공하였다.

[0249] 단계 b) 중간체 2

[0250] 2-[(2-클로로-6-아미노페닐)아미노]에탄올의 합성

[0251] 60°C의 메탄올 (1.5 l) 중 2-[(2-클로로-6-니트로페닐)아미노]에탄올 (120 g, 0.554 mol)의 용액에 물 (1.12 l) 중 Na₂S₂O₄ (85%, 318 g, 1.55 mol)의 용액을 20분에 걸쳐 첨가하였다. 얻어진 혼탁액을 추가 20분 동안 60°C에서 교반하였다. 탈색된 혼합물을 냉각시킨 다음 진공 하에 농축시켰다. 아이스 배스에서, 1.5 M NaOH 용액 800 ml를 첨가하고, 상기 혼합물을 AcOEt 500 ml로 3회 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 목적하는 생성물 (72.4 g, 70%)을 제공하였다.

[0252] 단계 c) 중간체 3

[0253] 2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올의 합성

[0254] 2-[(2-클로로-6-아미노페닐)아미노]에탄올 (72.4 g, 0.388 mol)을 포름산 (350 ml) 중에 용해시키고 1시간 동안 환류 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 건조상태로 농축시켜 어두운 색의 고체를 제공한 다음 2 N HCl 500 ml를 상기 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 환류 하에 가열하였다. 상기 용액을 아이스 상에서 냉각시키고, 알칼리성이 될 때까지 50% NaOH 용액을 첨가하고, 얻어진 혼탁액을 진공 하에 여과하고, 생성된 고체를 건조시켜 목적하는 생성물 (70.8 g, 93%)을 제공하였다.

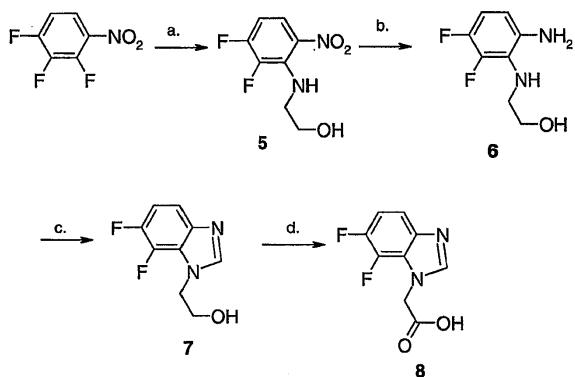
[0255] 단계 d) 중간체 4

[0256] 2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 합성

[0257] 2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올 (50 g, 0.254 mol)을 아세토니트릴 1 L 및 인산나트륨 완충액 (750 ml, pH 6.7) 중에 용해시키고, 상기 혼합물을 40°C로 가열하고, TEMPO (2.9 g, 18.5 mmol)를 첨가한 다음 고체 NaClO₂ (119 g, 85%, 1.06 mol)를 3시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물이 진갈색으로 변할 때까지 NaOCl 용액 (1.65 M, 40 ml)을 동시에 첨가하였다. 상기 혼합물을 45°C에서 16시간 동안 교반하였다. 과잉의 산화제를 (아이스 배스로) 켄칭시키고, 반응 혼합물이 완전히 탈색될 때까지 고체 Na₂SO₃ (100 g)을 첨가하였다. 이 단계에서 침전물이 형성되었다. 2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 및 무기 생성물을 함유하는 상기 고체를 여과하고, 물 500 ml 중에 용해시켰다. 이어서, 6 N HCl을 사용하여 생성된 용액을 pH 2로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하여 목적하는 생성물 3.76 g을 제공하였다. 6 N HCl을 사용하여 반응 혼합물로부터의 수성상을 pH 2로 산성화시키고, 형성된 고체를 여과하고, 물로 세척하여 목적하는 생성물 41.83 g을 제공하였다. 유기상으로부터 생성된 아세토니트릴 용액을 농축시켜 물 중 조 생성물의 혼탁액을 제공하였고, 50% NaOH 용액으로 이를 용해시켜 정제하였다. 이어서, 수용액을 AcOEt로 세척하고, 6 N HCl로 침전시켜 목적하는 생성물 1.76 g을 제공하여 총 47.35 g (88%)의 목적하는 생성물을 제공하였다.

[0258] 반응식 2: (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 합성

반응식 2



[0259]

[0260] 단계 a) 중간체 5

[0261] 2-[(2,3-디플루오로-6-나트로페닐)아미노]에탄올의 합성

[0262] 에탄올 100 ml 중 1,2,3-트리플루오로-4-나트로벤젠 (5.0 g, 28.2 mmol) 및 에탄올아민 (1.72 g, 28.2 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음 5시간 동안 70°C에서 교반하였다. 반응물을 건조상태로 농축시키고, 80/20 → 20/80의 햅탄/에틸 아세테이트 구배를 사용하는 실리카 젤 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 주황색 고체를 제공하였다. 수율 (3.8 g, 62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.67 (t, J=5.08 Hz, 1 H) 3.77 - 3.83 (m, 2 H) 3.88 - 3.94 (m,

[0263] 2 H) 6.51 (ddd, J=9.77, 8.59, 7.03 Hz, 1 H) 8.02 (ddd, J=9.77, 5.66, 2.34 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)

[0264] 단계 b) 중간체 6

[0265] 2-[(6-아미노-2,3-디플루오로페닐)아미노]에탄올의 합성

[0266] 에틸 아세테이트 70 ml 및 에탄올 30 ml 중 2-[(2,3-디플루오로-6-나트로페닐)아미노]에탄올 (3.8 g, 17.4 mmol)의 용액에 10% Pd/C (380 mg)를 첨가하였다. 반응물을 50 PSI의 수소 하에 3시간 동안 진탕시켰다. 암력을 주기적으로 50 PSI로 조절하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에탄올로 세정하고 농축시켰다. 생성된 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.17 - 3.27

[0267] (m, 2 H) 3.68 - 3.78 (m, 2 H) 6.38 (ddd, J=8.89, 4.69, 2.05 Hz, 1 H) 6.61 - 6.70 (m, 1 H)

[0268] 단계 c) 중간체 7

[0269] 2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올의 합성

[0270] 포름산 100 ml 중 2-[(6-아미노-2,3-디플루오로페닐)아미노]에탄올의 용액을 2시간 동안 100°C에서 가열하였다. 반응물을 건조상태로 농축시키고, 에탄올 중의 2 N NH₃ 100 ml에 녹이고 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 에틸 아세테이트에 녹였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 냉각된 에틸 아세테이트로 세정하였다. 모액을 농축시키고, 에틸 아세테이트/헵탄을 사용하는 실리카 젤 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 2 단계에 걸쳐 합한 수율은 2-[(2,3-디플루오로-6-나트로페닐)아미노]에탄올 3.8 g을 기준으로 3.2 g 또는 93%였다.

[0271] 단계 d) 중간체 8

[0272] (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 합성

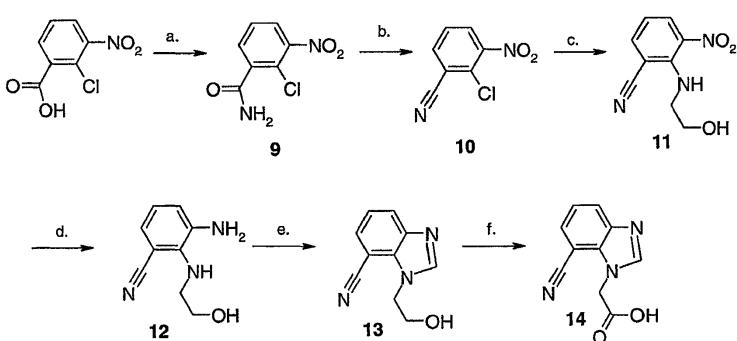
[0273] 2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올 (2.96 g, 15 mmol)을 MeCN 75 ml 및 인산나트륨 완충액 (56 ml, 0.67 M, pH 6.8)에 녹이고, 상기 혼합물을 42°C로 가열하였다. TEMPO (165 mg, 1.05 mol)를 첨가한 다음, 1.5시간에 걸쳐 NaClO₂ 용액 (3.38 g, 80% 순수, 30 mmol, 물 15 ml 중의 용액) 및 표백제 용액 (물 7.5 mL 중 6% NaOCl 350 μL)을 동시에 적가하였다. 48시간 후, 동일한 양의 NaClO₂ 및 표백제를 첨가하였다. 추가 24시간 후, TEMPO (165 mg, 1.05 mol)를 첨가하고, 반응물을 72시간 동안 교반하였다. 거무스름해진 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 포화된 Na₂SO₃ 용액 30 ml를 적가하였다 (발열성). 반응물을 거의 무색으로 되었다. 2 N NaOH를 사용하여 pH를 9.2로 상승시키고, 반응물을 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 이어서, 2 N HCl을 사용하여 pH를 3.8로 낮추고, 용액을 48시간 동안 그대로 두었다. 백색 결정성 물질 1.98 g을 회수하였다. 모액을 절반 부피로 감소시키고 그대로 두었다. 260 mg을 추가로 수집하였다 (수율은 합하여 2.23 g, 70%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5.19 (s, 2 H) 7.25 (ddd, J=11.62, 8.89, 7.62 Hz, 1 H)

[0274] 7.49 (ddd, J=8.94, 3.86, 1.07 Hz, 1 H) 8.13 - 8.28 (m, 1 H) 13.38 (s, 1 H)

[0275] 반응식 3: (7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 합성

반응식 3



[0276]

[0277] 단계 a) 중간체 9

[0278] 2-클로로-3-나트로벤즈아미드의 합성

[0279] 2-클로로-3-나트로벤조산 (100 g, 0.496 g)을 순수 티오닐 클로라이드 중에서 2.5시간 동안 교반하면서 환류 하에 가열하였다 (기체가 발생함). 냉각시킨 후, 티오닐 클로라이드를 건조상태로 증발시켰다. 생성된 고체를

디클로로메탄 150 mL 중에 용해시키고, 아이스 배스로 냉각시키고, 28% 수산화암모늄 400 mL를 1시간에 걸쳐 첨가하였다 (반응은 발열성임). 이어서, 물 100 mL를 첨가하여 침전을 촉진시켰다. 형성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 P_2O_5 상에서 16시간 동안 건조시켜 솜털 모양의 연황색 고체로서 목적하는 생성물 (83.2 g, 83%)을 제공하였다.

[0280] 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.61 (t, $J=7.93$ Hz, 1H) 7.72 (dd, $J=7.63, 1.47$ Hz, 1H)
8.04 (dd, $J=7.94, 1.47$ Hz, 1H)

[0281] 단계 b) 중간체 10

[0282] 2-클로로-3-니트로벤조니트릴의 합성

[0283] 2-클로로-3-니트로벤즈아미드 (83 g, 0.413 mol, 잘 건조됨)를 탈수화제^{*}의 환류 용액에 첨가한 후, 상기 혼합물을 4시간 동안 상기 온도에 둔 다음 16시간 동안 실온에 두었다. 아이스를 사용하여 상기 혼합물을 켄칭시키고, 물 400 mL를 첨가하여 상 분리를 촉진시키고, 수성상을 폐기하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척한 다음 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 농축시켜 목적하는 생성물 (74.4 g, 99%)을 제공하였다.

[0284] 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.76 (t, $J=7.93$ Hz, 1H) 8.27 (dd, $J=7.93, 1.47$ Hz, 1H)
8.36 (dd, $J=8.22, 1.47$ Hz, 1H)

[0285] * 트리메틸실릴 폴리포스페이트 (탈수화제)의 제조:

[0286] 무수 디클로로메탄 1 L 중의 P_2O_5 (254 g; 1.79 mol)를 환류 하에 교반하고, 헥사메틸디실록산 330 mL (1.54 mol)를 적하 깔때기에 의해 1시간에 걸쳐 첨가하였다 (반응은 발열성임). 이어서, 반응 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반하였다.

[0287] 단계 c) 중간체 11

[0288] 2-[(2-히드록시에틸)아미노]-3-니트로벤조니트릴의 합성

[0289] 2-클로로-3-니트로벤조니트릴 (74 g, 0.408 mol)을 에탄올 (370 mL) 및 에탄올아민 (57 mL)과 혼합하였다. 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 완료시키기 위해, 상기 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰더니 생성물이 적색 고체로서 침전되었다. 에탄올아민 히드로클로라이드 염을 제거하기 위해, 상기 혼탁액을 물 500 mL로 연화처리하고 진공 하에 여과하였다. 고체를 에탄올 및 에테르로 세척한 다음 건조시켜 목적하는 생성물 (75 g, 89%)을 제공하였다.

[0290] 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.55-3.60 (m, 2H) 3.69-3.74 (m, 2H) 6.75 (dd, $J=7.63, 8.52$ Hz, 2H) 7.90 (dd, $J=7.63, 1.76$ Hz, 2H) 8.27 (dd, $J=8.52, 1.76$ Hz, 1H) 3.35 m, 1H)

[0291] 단계 d) 중간체 12

[0292] 3-아미노-2-[(2-히드록시에틸)아미노]벤조니트릴의 합성

[0293] 메탄올 (500 mL) 및 Pd/활성화된 목탄 (5%, 습윤, 3.45 g)을 2-[(2-히드록시에틸)아미노]-3-니트로벤조니트릴 (69 g, 0.333 mol)에 첨가하였다. 상기 혼탁액을 20 psi 압력의 수소 하에서 1시간 동안 파르(Parr) 장치에서 진탕시켰다. 이어서, 상기 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 건조상태로 증발시켜 목적하는 물질 (62.7 g)을 제공하였다. 상기 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0294] 1H NMR (300MHz, MeOD) δ ppm 3.41(t, $J=5.43$ Hz, 2H) 3.70 (t, $J=5.43$ Hz, 2H) 6.75 (t, $J=7.71$ Hz, 1H) 6.87 (dd, $J=7.71, 1.61$ Hz, 1H) 6.92 (dd, $J=7.71, 1.61$ Hz, 1H)

[0295] 단계 e) 중간체 13

[0296] 1-(2-히드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-7-카르보니트릴의 합성

[0297] 3-아미노-2-[(2-히드록시에틸)아미노]벤조니트릴 (38 g, 조 물질)을 포름산 (150 mL) 중에 용해시키고, 1시간 동안 환류 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 건조상태로 농축시켜 어두운 색의 고체를 제공하였다. 상기 고체를 가열하면서 메탄올 200 mL 중에 용해시키고, 여전히 고온에서 트리에틸아민 60 mL를 첨가하고 1시간 동안 환류하였다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 침전물을 여과하고, 물로 세척한 다음 건조시켜 목

적하는 화합물 (27 g, 중간체 11로부터 70%)을 제공하였다.

¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.79 (dt, *J*=5.14 Hz, 2H) 4.51 (t, *J*=5.14 Hz, 2H) 5.04 (t, *J*=5.14 Hz, 1H) 7.34 (dd, *J*=7.63, 0.77 Hz, 1H) 7.74 (dd, *J*=7.63, 0.77 Hz) 8.02 (dd, *J*=7.73, 0.77 Hz) 8.36 (s, 1H)

[0298]

단계 f) 중간체 14

(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 합성

[0301]

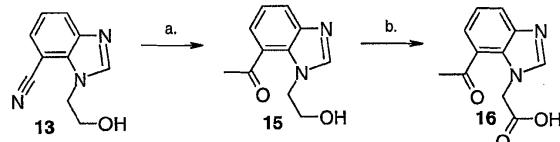
1-(2-히드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-7-카르보니트릴 (61.4 g, 0.328 mol)을 아세토니트릴 (1.2 L) 및 인산나트륨 완충액 (930 mL, pH 6.8) 중에 용해시키고, 상기 혼합물을 40°C에서 가열하였다. TEMPO (3.6 g, 22.7 mol)를 첨가한 다음, 고체 NaClO₂ (148.3 g, 85%, 1.31 mol)를 3시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물이 진갈색으로 변할 때까지 NaOCl 용액 (1.65 M, 50 mL)을 동시에 첨가하였다. 상기 혼합물을 45°C에서 16시간 동안 교반하였다. 과잉의 산화제를 (아이스 배스로) 켄칭시키고, 반응 혼합물이 완전히 탈색될 때까지 고체 Na₂SO₃을 첨가하였다. 이 단계에서 침전물이 형성되었다. 목적하는 생성물 및 무기 염 생성물을 함유하는 상기 고체를 여과하고, 물 500 mL 중에 용해시켰다. 이어서, 6 N HCl을 사용하여 생성된 용액을 pH 2로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하여 목적하는 생성물 (12.7 g, 19%)을 제공하였다. 6 N HCl을 사용하여 반응 혼합물로부터 생성된 수성상을 pH 2로 산성화시키고, 형성된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 최종 생성물의 목적하는 생성물 (43.0 g, 65%)을 제공하였다. 유기상으로부터 생성된 아세토니트릴을 증발시켜 물 중조 생성물의 혼탁액을 제공하였고, 50% NaOH 용액으로 이를 용해시켜 정제하고, AcOEt로 세척하고, 6 N HCl로 침전시켜 목적하는 생성물 (4.2 g, 6%)을 제공하였다 (합쳐서 59.9 g, 90% 수율).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm 5.31 (s, 2H) 7.36 (t, *J*=7.78 Hz, 1H) 7.74 (dd, *J*=1.03, 7.78 Hz, 1H) 8.03 (dd, *J*=1.03, 7.78 Hz, 1H) 8.37 (s, 1H)

[0302]

반응식 4: (7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 합성

반응식 4



[0304]

단계 a) 중간체 15

1-[1-(2-히드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-7-일]에타논의 합성

[0305]

무수 THF (6.2 mL) 중 1-(2-히드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-7-카르보니트릴 (0.29 g, 1.5 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, MeLi (5.8 mL, 9.3 mmol)를 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 가온하고 30분 동안 유지하였다. 온도를 다시 -78°C로 내리고, 물 (4 mL)을 천천히 첨가하였다. 가온한 후, 반응 혼합물을 pH 4로 산성화시키고 30분 동안 50°C에서 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 추가로 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 용리액으로서 에틸 아세테이트 - 메탄올을 사용하여 플래쉬 실리카 컬럼 상에서 정제하여 목적하는 생성물 (0.25 g, 80%)을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.67 (s, 3 H) 3.51 (q, *J*=5.1 Hz, 2 H) 4.41 (t, *J*=5.3 Hz, 2 H) 4.77 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H) 7.29 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.78 (dd, *J*=7.6, 1.0 Hz, 1 H) 7.88 (dd, *J*=8.1, 1.0 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H)

[0306]

단계 b) 중간체 16

(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 합성

[0307]

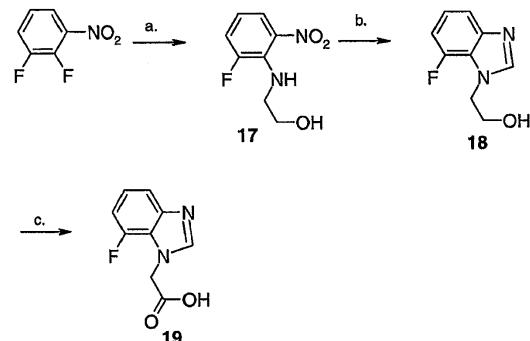
(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (단계 f, 중간체 14)의 합성에 대해 기재된 절차에 따라 1-[1-(2-히드록시에틸)-1H-벤즈이미다졸-7-일]에타논 (0.30 g, 1.47 mmol)을 목적하는 산으로 산화시켜 목적하는 생성물

(0.24 g, 75%)을 제공하였다.

[0312] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 메탄올- D_4) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 5.34 (s, 2 H) 7.46 (t, $J=7.81$ Hz, 1 H) 7.90 - 7.99 (m, $J=6.84, 6.84$ Hz, 2 H) 8.56 (s, 1 H)

[0313] 반응식 5: (7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 합성

반응식 5



[0314]

단계 a) 중간체 17

[0316] 2-[(2-플루오로-6-나트로페닐)아미노]에탄올의 합성

[0317] 2,3-디플루오로니트로벤젠 (15 g, 94.3 mmol)을 에탄올 200 mL 중에 용해시켰다. 에탄올아민 (11.4 ml, 188.7 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다 (TLC에 의해 반응은 완료된 것으로 나타남). 에탄올을 증발시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하고 (과잉의 에탄올아민을 제거하기 위함), 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조상태로 증발시켜 진한 주황색 오일로서 목적하는 생성물 (18.3 g, 97%)을 제공하였다. 상기 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 3.61 - 3.68 (m, 2 H) 3.69 - 3.76 (m, 2 H) 4.88 (s, 2 H) 6.61 - 6.67 (m, 1 H) 7.27 (ddd, $J=14.16, 7.91, 1.56$ Hz, 1 H) 7.91 (dt, $J=8.69, 1.51$ Hz, 1 H). MS [M+H],

계산치 : 201, 실측치 : 201

[0319] 단계 b) 중간체 18

[0320] 2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올의 합성

[0321] 포름산 90 mL 중에 용해된 2-[(2-플루오로-6-나트로페닐)아미노]에탄올 (18.3 g, 91.5 mmol)을 포름산 10 mL 중 10% Pd-C (300 mg)의 혼탁액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 H_2 의 기압 하에 파르 장치에서 밤새 진탕시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 용매를 전공 하에 증발시키고, 생성된 잔류물을 에탄올 중의 2 M NH_3 중에 용해시켰다. 상기 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다 (포름산 부가물을 분리하기 위함). 침전물이 형성되었다. 상기 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 10:1 \rightarrow 5:1의 DCM/MeOH)에 의해 정제하여 백색 고체로서 목적하는 생성물 (10.5 g, 64%) (TLC: 5:1의 DCM/MeOH, $R_f = 0.23$)을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 3.86 - 3.95 (m, 2 H) 4.46 (t, $J=5.27$ Hz, 2 H) 7.03 (dd, $J=11.72, 8.01$ Hz, 1 H) 7.21 (td, $J=8.11, 4.88$ Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H). MS [M+H],

계산치 : 181, 실측치 : 181.

[0323] 단계 c) 중간체 19

[0324] (7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 합성

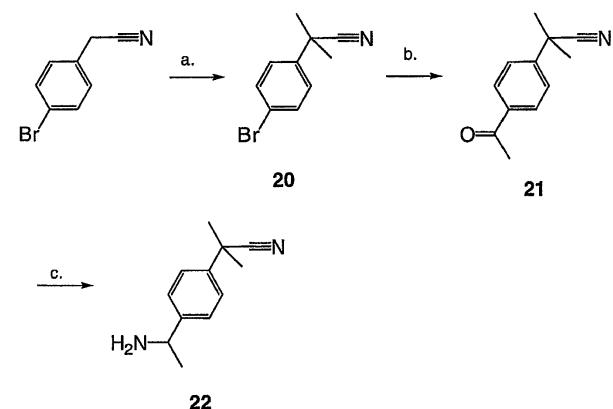
[0325] 2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올 (706 mg, 3.92 mmol)을 아세토니트릴 20 mL 및 인산나트륨 완충액 (1 M, pH 6.5) 15 mL 중에 혼탁시켰다. 상기 혼합물을 35°C로 가열하였다. TEMPO (43 mg, 0.27 mmol)를 첨가한 다음, 물 4 mL 중에 용해된 NaClO_2 (80%, 887 mg, 7.84 mmol) 및 희석된 표백제 (0.4% 수용액, 2 mL)를 첨

가하였다. 표백제를 첨가한 후 반응 혼합물은 적갈색으로 변하였다. 반응을 완료시키기 위해, 필요하다면, TEMPO (22 mg), NaClO₂ (물 2 mL 중의 440 mg) 및 회색된 표백제 (1 mL)를 더 첨가하고, 상기 혼합물을 35°C에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 포화된 수성 Na₂SO₃ (5 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭시켰다. 갈색-적색이 사라졌다. 2 M NaOH를 첨가하여 pH를 8 내지 9로 조절하고, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척하였다 (2x). 유기층을 폐기하고, 1 M HCl을 사용하여 수성상을 (pH 3 이하로) 산성화시켰다. 목적하는 생성물은 수성상에서 백색 고체로서 결정화되었다 (537 mg, 70%). TLC: 10:1의 디클로로메탄/메탄올 + 5% 트리에틸아민, R_f = 0.33 (s.m.: R_f = 0.56).

[0326] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 5.19 (s, 2 H); 7.05 (dd, J=11.52, 8.20 Hz, 1 H); 7.24 (td, J=8.15, 4.98 Hz, 1 H); 7.49 (d, J=8.20 Hz, 1 H); 8.19 (s, 1 H). MS [M+H]⁺, 계산치: 196, 실측치: 195

[0327] 반응식 6: 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴의 합성

반응식 6



[0328]

[0329] 단계 a) 중간체 20

[0330]

2-(4-브로모페닐)-2-메틸프로판니트릴의 합성

[0331]

2-(4-브로모페닐)-2-메틸프로판니트릴의 제조는 문헌 [J. Med. Chem. (1995), no 38, page 1608-1628]에 기재된 바와 같이 수행하였다. 무수 DMF 중에 용해된 2-(4-브로모페닐)-아세토니트릴 (10 g, 51.0 mmol) 및 메틸 요오다이드 (14.838 g, 102.0 mmol)에 0°C에서 나트륨 히드라이드 (오일 중의 60% 혼탁액, 6.66 g, 166.3 mmol)를 여러 분량으로 나누어 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 상기 용액은 농후한 갈색-주황색 페이스트로 변하였다. 이를 교반하면서 실온으로 서서히 가온하였다 (18시간). 유기 용액을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 전조시키고, 여과하였다. 상기 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 조 물질을 헥산 중의 0 → 20% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 투명한 오일로서 목적하는 화합물 (4.9 g, 42%)을 수득하였다.

[0332] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.71 (s, 6 H) 7.35 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.52 (d, J=8.79 Hz, 2 H)

[0333]

단계 b) 중간체 21

[0334]

2-(4-아세틸페닐)-2-메틸프로판니트릴의 합성

[0335]

2-(4-브로모페닐)-2-메틸프로판니트릴 (1 g, 4.46 mmol)을 무수 THF (75 mL) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르-액체 질소 배스를 이용하여 상기 용액을 -100°C로 냉각시키고, c-헥산 중의 2 M n-부틸리튬 (4.0 mL, 8.0 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 N-메톡시-N-메틸 아세트아미드 (1.6 g, 15.6 mmol)를 첨가한 후에 반응물을 실온으로 서서히 가온하였다. 후처리 (산성 염수로 세척)하고 농축시킨 후, 조 혼합물을 헥산 중의 0 → 50% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 투명한 오일로서 목적하는 화합물 (660 mg, 78%)을 제공하였다.

[0336] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.76 (s, 6 H) 2.62 (s, 3 H) 7.59 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.99 (d, J=8.79 Hz, 2 H)

[0337] 단계 c) 중간체 22

[0338] 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴의 합성

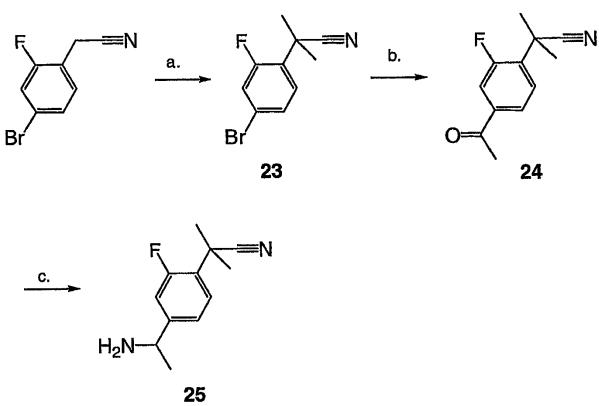
[0339] 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴의 제조는 문헌 [Tetrahedron (2004), no 60, page 1463-1471]에 기재된 일반적 절차에 따라 수행하였다. 아세토페논 2-(4-아세틸페닐)-2-메틸프로판니트릴 (600 mg, 3.21 mmol)을 에탄올 중의 28% 암모니아 용액 (20.0 ml) 중에 용해시켰다. 티탄 이소프로포시드 (1.82 g, 6.42 mmol)를 첨가한 다음, 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 나트륨 보로히드라이드를 2번으로 나누어 첨가한 다음 3시간 동안 교반하였다. 투명한 용액은 회색에 이어서 백색으로 서서히 변하였으며, 여기에 물을 첨가하고, 산화티탄을 여과에 의해 제거하였다. 유기 용액을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 상기 용액을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디에틸 에테르 중에 용해시키고, 여과하고, 에테르 중의 HCl을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과한 다음 건조시켜 HCl 염으로서 목적하는 생성물 (500 mg, 69%)을 황색 고체로서 제공하였다.

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- D_4) δ ppm 1.61 (d, $J=6.90$ Hz, 3 H) 1.70 (s, 6 H) 4.46 (q, $J=6.90$ Hz, 1 H) 7.49 (dt, $J=8.64, 2.34, 2.10$ Hz, 2 H) 7.60 (dt, $J=8.64, 2.10$ Hz, 2 H), MS

[0340] $[\text{M}+\text{H}]$ 계산치 : 189.1, 실측치 : 189.3

[0341] 반응식 7: 2-(4-(1-아미노에틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판니트릴의 합성

반응식 7



[0342]

[0343] 단계 a) 중간체 23

[0344] 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판니트릴의 합성

[0345] 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판니트릴은 상기 중간체 20에 대해 기재된 바와 같은 절차를 사용하여 (4-브로모-2-플루오로페닐)아세토니트릴 (10 g, 51.0 mmol)로부터 제조하여 목적하는 생성물 (11 g, 89%)을 연황색 오일로서 수득하였고, 상기 조 물질은 더 이상 정제할 필요가 없었다.

[0346] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- D) δ ppm 1.77 (d, $J=0.78$ Hz, 6 H) 7.24 - 7.40 (m, 3 H)

[0347] 단계 b) 중간체 24

[0348] 2-(4-아세틸-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판니트릴의 합성

[0349] 2-(4-아세틸-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판니트릴은 중간체 21에 대해 기재된 바와 같은 절차를 사용하여 (4-브로모-2-플루오로페닐)아세토니트릴 (5.0 g, 21.0 mmol)로부터 제조하여 목적하는 생성물 (4.15 g, 99%)을 황색 오일로서 수득하였고, 상기 조 물질은 후처리 후에 더 이상 정제하지 않았다.

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- D) δ ppm 1.79 - 1.81 (m, 6 H) 2.58 (s, 3 H) 7.60 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.65 (dd, $J=12.40, 1.46$ Hz, 1 H) 7.72 (dd, $J=8.11, 1.86$ Hz, 1 H)

[0350] 단계 c) 중간체 25

[0352] 2-(4-(1-아미노에틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판니트릴의 합성

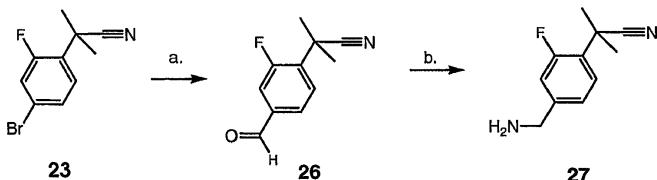
[0353] 2-(4-(1-아미노에틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판니트릴은 중간체 22에 대해 기재된 바와 같은 절차를 사용하

여 조 (4-아세틸-2-플루오로페닐)아세토니트릴 (2.4 g, 11.7 mmol)로부터 제조하여 HCl 염으로서 목적하는 생성물 (2.1 g, 67%)을 연황색 오일로서 수득하였고, 상기 조 물질은 후처리 후에 더 이상 정제할 필요가 없었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H) 1.67 (s, 6 H) 1.95 (s, 3 H) 3.95 (q, *J*=6.44 Hz, 1 H) 7.19 (dd, *J*=8.11, 1.66 Hz, 1 H) 7.26 (dd, *J*=13.48, 1.56 Hz, 1 H) 7.34 (t, *J*=8.30 Hz, 1 H), MS [M+H] 계산치: 207.13, 셀측치: 207.15

[0354] 반응식 8: 2-(4-(아미노메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판니트릴의 합성

반응식 8



[0356] 23

[0357] 단계 a) 중간체 26

[0358] 2-(4-포르밀-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판니트릴의 합성

[0359] 2-(4-포르밀-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판니트릴은 중간체 21에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 (4-브로모-2-플루오로페닐)아세토니트릴 (5.2 g, 21.5 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸 포름아미드 (3.8 g, 43.0 mmol)로부터 제조하여 목적하는 생성물을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

1H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.82 (s, 3 H), 1.81 (s, 3H) 7.59 (dd, *J*=11.62, 1.07 Hz, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 2 H) 9.97 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H)

[0360] 단계 b) 중간체 27

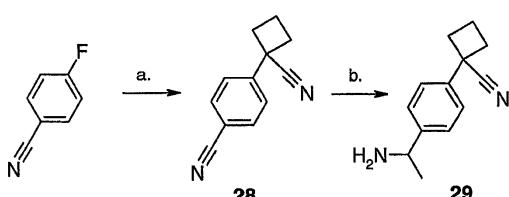
[0362] 2-(4-(아미노메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판니트릴의 합성

[0363] 2-(4-(1-아미노에틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판니트릴은 중간체 22에 대해 기재된 바와 같은 일반적 절차를 사용하여 조 (4-아세틸-2-플루오로페닐)아세토니트릴 (조 26)로부터 제조하여 HCl 염으로서 목적하는 생성물 (1.2 g, 단계 a 및 b에 걸쳐 16%)을 연황색 오일로서 제공하였다. 상기 조 물질은 후처리 후에 더 이상 정제할 필요가 없었다.

1H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ 1.77 (s, 6 H) 4.13 (s, 2H) 7.31 (d, *J*=10.55 Hz, 2 H) 7.58 (t, *J*=8.11 Hz, 1 H) MS [M+H] 계산치: 193.1, 셀측치: 193.3

[0364] 반응식 9: 1-[4-(1-아미노에틸)페닐]시클로부탄카르보니트릴의 합성

반응식 9



[0366]

[0367] 단계 a) 중간체 28

[0368] 4-(1-시아노시클로부틸)벤조니트릴의 합성

[0369] 고체 KHMDS (3.48 g, 17.5 mmol)를 THF (20.0 mL) 중에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 시클로부탄카르보니트릴 (1.42 g, 17.5 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 40분 동안 교반하였다. THF (10.0 mL) 중 4-플루오로벤조니트릴 (2.12 g, 17.5 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 1 N HCl (50.0 mL)을 첨가하고, 수성상을 EtOAc (4 X 40.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전증발기 상에서 농축시켰다. 생성물을 헵탄 및 EtOAc의 혼합물 (0% EtOAc →

40% EtOAc)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피 (콤비플래쉬(CombiFlash))에 의해 정제하여 목적하는 생성물 (1.76 g, 9.67 mmol, 55%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-D6) δ ppm 1.92 - 2.12 (m, 1 H) 2.19 - 2.37 (m, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 2.71 - 2.82 (m,

[0370] 2 H) 7.67 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.91 (d, J=8.79 Hz, 2 H).

[0371] 단계 b) 중간체 29

[0372] 1-[4-(1-아미노에틸)페닐]시클로부탄카르보니트릴의 합성

[0373] 4-(시아노시클로부틸)벤조니트릴 (335 mg, 1.84 mmol)을 THF (10.0 mL)와 혼합하고, N₂ 기체 하에서 -78°C로 냉각시켰다. MeLi (1.15 mL, 1.84 mmol, Et₂O 중의 1.60 M)를 첨가하고, 상기 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반하였다. MeOH (10.0 mL) 중 NaBH₄ (70.0 mg, 1.84 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 상기 용액을 1시간에 걸쳐 0 °C로 가온하였다. 1 N HCl (40.0 mL)을 첨가하고, 상기 용액을 회전증발기 상에서 건조상태로 농축시켰다. 생성물을 HPLC (길슨(Gilson) 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 시너지 게미니(Synergi Gemini) (5 u) 21.2 x 50 mm (고 pH), 이동상: A = 물 (10 mM NH₄CO₃), B = MECN)에 의해 정제하였다 (95.0 mg, 0.475 mmol, 26%).

¹H NMR

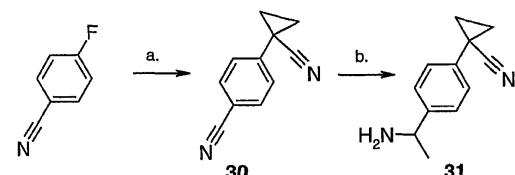
(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.23 (d, J=6.64 Hz, 3 H) 1.90 - 2.06 (m, 1 H) 2.16 - 2.35 (m, 1 H)

2.52 - 2.64 (m, 2 H) 2.64 - 2.78 (m, 2 H) 4.00 (q, J=6.64 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.42

[0374] (d, J=8.20 Hz, 2 H).

[0375] 반응식 10: 1-[4-(1-아미노에틸)페닐]시클로프로필카르보니트릴의 합성

반응식 10



[0376]

[0377] 단계 a) 중간체 30

[0378] 4-(1-시아노시클로프로필)벤조니트릴의 합성

[0379] 고체 KHMDS (6.82 g, 34.3 mmol)를 THF (60.0 mL) 중에 용해시키고 -40°C로 냉각시켰다. 시클로프로판카르보니트릴 (2.30 g, 34.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 30분 동안 교반하였다. THF (20.0 mL) 중 4-플루오로벤조니트릴 (4.15 g, 34.3 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 -40°C에서 20분 동안 교반한 다음 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 포화된 NaHCO₃ 용액 (50.0 mL)을 첨가하고, 수성상을 EtOAc (4 X 40.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전증발기 상에서 농축시켰다. 생성물을 햄탄 및 EtOAc의 혼합물 (0% EtOAc → 70% EtOAc)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피 (콤비플래쉬)에 의해 정제하였다 (743 mg, 4.42 mmol, 13%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.60 - 1.67 (m, 2 H) 1.84 - 1.90

[0380] (m, 2 H) 7.49 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.85 (d, J=8.79 Hz, 2 H).

[0381] 단계 b) 중간체 31

[0382] 1-[4-(1-아미노에틸)페닐]시클로프로필카르보니트릴의 합성

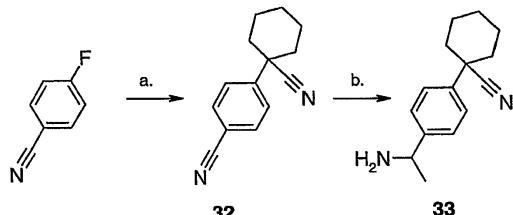
[0383] 4-(시아노시클로프로필)벤조니트릴 (132 mg, 0.786 mmol)을 THF (10.0 mL)와 혼합하고, N₂ 기체 하에서 -78°C로 냉각시켰다. MeLi (0.639 mL, 1.02 mmol, Et₂O 중의 1.60 M)를 첨가하고, 상기 혼합물을 -78°C에서 60분 동안 교반하였다. MeOH (10.0 mL) 중 NaBH₄ (39.0 mg, 1.02 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 상기 용액을 1시간에 걸쳐 0 °C로 가온하였다. 1 N HCl (40.0 mL)을 첨가하고, 상기 용액을 회전증발기 상에서 건조상태로 농축시켰다.

생성물을 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 시너지 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm (고 pH), 이동상: A = 물 (10 mM NH₄CO₃), B = MeCN)에 의해 정제하였다 (23.0 mg, 0.0623 mmol, 14%).

[0384] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.32 (d, J=6.64 Hz, 3 H) 1.42 - 1.51 (m, 2 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 4.09 - 4.20 (m, J=6.84 Hz, 1 H) 4.45 7.30 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=8.20 Hz, 1 H).

[0385] 반응식 11: 1-[4-(1-아미노에틸)페닐]시클로헥실카르보니트릴의 합성

반응식 11



[0386]

[0387] 단계 a) 중간체 32

[0388] 4-(1-시아노시클로헥실)벤조니트릴의 합성

[0389] 고체 KHMDS (4.36 g, 22.0 mmol)를 THF (80.0 mL) 중에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 시클로헥산카르보니트릴 (2.38 g, 22.0 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 40분 동안 교반하였다. THF (10.0 mL) 중 4-플루오로벤조니트릴 (1.33 g, 10.95 mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반한 다음 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 1 N HCl (50.0 mL)을 첨가하고, 수성상을 EtOAc (4 X 50.0 mL)로 추출하였다. 협한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전증발기 상에서 농축시켰다. 생성물을 헵탄 및 EtOAc의 혼합물 (0% EtOAc → 30% EtOAc)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피 (콤비플래쉬)에 의해 정제하였다 (1.55 g, 7.38 mmol, 67%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm

1.23 - 1.38 (m, 1 H) 1.52 - 1.68 (m, 2 H) 1.68 - 1.78 (m, 1 H) 1.78 - 1.93 (m, 4 H) 2.00 - 2.11 (m, 2 H) 7.75 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.91 (d, J=8.79 Hz, 2 H).

[0390]

[0391] 단계 b) 중간체 33

[0392] 1-[4-(1-아미노에틸)페닐]시클로헥실카르보니트릴의 합성

[0393] 4-(시아노시클로헥실)벤조니트릴 (1.55 g, 7.38 mmol)을 THF (40.0 mL)와 혼합하고, N₂ 기체 하에서 -78°C로 냉각시켰다. MeLi (9.23 mL, 14.8 mmol, Et₂O 중의 1.60 M)를 첨가하고, 상기 혼합물을 -78°C에서 60분 동안 교반하였다. MeOH (40.0 mL) 중 NaBH₄ (558 mg, 14.8 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 상기 용액을 2시간에 걸쳐 0°C로 가온하였다. 1 N HCl (50.0 mL)을 첨가하고, 상기 용액을 회전증발기 상에서 건조상태로 농축시켰다. 생성물을 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 시너지 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm (고 pH), 이동상: A = 물 (10 mM NH₄CO₃), B = MeCN)에 의해 정제하였다 (510 mg, 2.24 mmol, 30%).

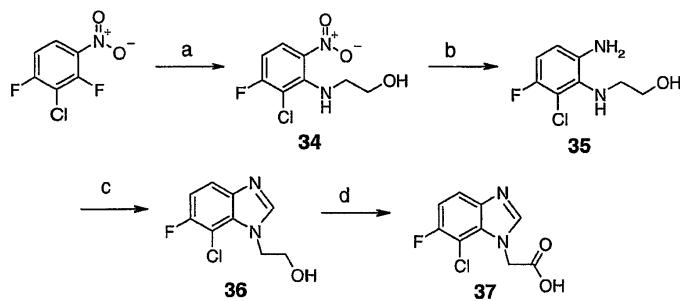
¹H NMR

(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.22 (d, J=6.64 Hz, 3 H) 1.25 - 1.34 (m, 1 H) 1.52 - 1.68 (m, 2 H) 1.69 - 1.76 (m, 1 H) 1.76 - 1.88 (m, 4 H) 1.99 - 2.07 (m, 2 H) 3.96 (q, J=6.51 Hz, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 4 H).

[0394]

[0395] 반응식 12: (7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 합성

반응식 12



[0396]

단계 a) 중간체 34

2-[2-클로로-3-플루오로-6-니트로페닐]아미노]에탄올.

2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로벤젠 (5.37 g, 27.7 mmol), 에탄올아민 (1.69 g, 27.7 mmol) 및 Et₃N (2.80 g, 27.7 mmol)을 실온의 EtOH (40.0 mL) 중에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc (50.0 mL) 중에 혼탁시키고, 0.5 N NaOH (50.0 mL)로 세척하였다. 수성상을 EtOAc (4 X 50.0 mL)로 4회 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성물을 햅탄 및 EtOAc의 혼합물로 용리하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (5.53 g, 85%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.39 (dd, J=10.55, 5.27 Hz, 2 H)

3.53 (t, J=5.47 Hz, 2 H) 4.89 (s, 1 H) 6.89 (dd, J=9.37, 8.01 Hz, 1 H) 7.19 (t, J=4.69 Hz, 1 H)

8.01 (dd, J=9.47, 5.96 Hz, 1 H).

[0400]

단계 b) 중간체 35

2-[6-아미노-2-클로로-3-플루오로페닐]아미노]에탄올.

2-[2-클로로-3-플루오로-6-니트로페닐]아미노]에탄올 (5.52 g, 22.7 mmol)을 MeOH (40.0 mL) 중에 용해시켰다. 물 (40.0 mL) 중 Na₂S₂O₄ (13.8 g, 79.5 mmol)의 예비혼합된 용액을 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 60°C에서 5분 동안 교반한 다음 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 포화된 NaHCO₃ 용액 (40.0 mL) 중에 혼탁시켰다. 수성상을 EtOAc (4 X 40.0 mL)로 4회 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성물 (2.07 g, 45%)은 ¹H NMR에 따라 충분히 순수하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm

2.99 (m, 2 H) 3.32 (s, 1 H) 3.48 (t, J=5.57 Hz, 2 H) 4.09 (s, 1 H) 4.73 - 4.95 (m, 2 H) 6.55 (dd, J=8.79, 5.66 Hz, 1 H) 6.71 (t, J=8.89 Hz, 1 H).

[0404]

단계 c) 중간체 36

2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올.

2-[6-아미노-2-클로로-3-플루오로페닐]아미노]에탄올 (2.07 g, 10.2 mmol)을 포름산 (50.0 mL) 중에 용해시키고, 생성된 용액을 1시간 동안 100°C로 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시킨 다음 건조상태로 증발시켰다. 잔류물을 NH₃ (50.0 mL, EtOH 중의 2 N) 중에 혼탁시키고 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 건조상태로 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (50.0 mL) 중에 혼탁시켰다. 유기상을 2 N NaOH (50.0 mL)로 세척하고, 생성된 수성상을 EtOAc (4 X 50.0 mL)로 4회 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성물을 EtOAc 중에 용해시키고, 여과하고, EtOAc로부터 재결정화시켰다 (895 mg, 41%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm

3.74 (t, J=5.27 Hz, 2 H) 4.52 (t, J=5.47 Hz, 2 H) 4.99 (s, 1 H) 7.25 (dd, J=10.16, 8.79 Hz, 1 H)
7.64 (dd, J=8.79, 4.49 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H).

[0408]

[0409] 단계 d) 중간체 37

[0410] (7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산.

[0411] 2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올 (550 mg, 2.57 mmol)을 AcOH (20.0 mL) 중에 용해시켰다. 존스 시약(Jones reagent)^a (3.31 mL, 3.00 mmol, 0.907 M)을 적가하고, 상기 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 iPrOH (50.0 mL)로 희석하고, 용매를 증발시켰다. pH가 11이 될 때까지 상기 용액에 6 N NaOH를 첨가하였다. 수성상을 EtOAc (50.0 mL)로 세척하고, 유기상을 물 (3 X 50.0 mL)로 3회 추출하였다. 합한 수성상을 pH가 3이 될 때까지 12 N HCl을 사용하여 산성화시켰다. 이어서, 수성상을 EtOAc (4 X 50.0 mL)로 4회 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성물 (236 mg, 40%)은 ¹H NMR에 따라 충분히 순수하였다.

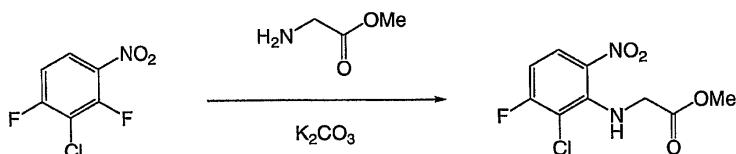
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5.18 (s, 2 H) 7.24 (dd, J=10.16,

[0412] 8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.79, 4.49 Hz, 1 H) 8.13 - 8.30 (m, 1 H).

[0413] ^a 존스 시약은 H₂SO₄ 1.00 mL 및 물 10.0 mL 중에서 CrO₃ 997 mg을 혼합하여 제조하였다.

[0414] (7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 별법의 제조

[0415] 단계 1. N-(2-클로로-3-플루오로-6-니트로페닐)-글리신 메틸 에스테르의 합성



[0416]

[0417] 질소 버블러 및 온도계가 장착된 3-목 둥근바닥 플라스크에 K₂CO₃ (40.0 g, 289.3 mmol), 글리신 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (17.4 g, 138.8 mmol) 및 2-프로판올 (200 mL)을 채웠다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 3-클로로-2,4-디플루오로니트로벤젠 (22.4 g, 115.7 mmol, 1 당량)을 반응 혼합물에 첨가하였더니 황색 슬러리가 되었다. 상기 슬러리를 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행은 ¹H NMR 분광법을 사용하여 모니터링하였다.

[0418]

반응이 완료된 것을 확인한 후, 상기 혼합물을 iPrOAc (560 mL)로 희석하고, 격렬하게 교반하면서 상기 혼합물에 1 M HCl (225 mL)을 적가하였다 (CO₂의 발생을 제어함). 진황색 슬러리는 투명하고 무색인 이상(biphasic) 용액으로 변하였다. 유기층을 분리하고, 1 M HCl (3 x 100 mL)로 세척한 다음 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과하고, 여과물을 회전증발기 상에서 건조상태로 증발시켜 황색 고체로서 조 생성물 (29.1 g)을 제공하였고, 이는 ¹H NMR에 의해 매우 순수한 것으로 입증되었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (ddd, 1H), 6.7 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.8

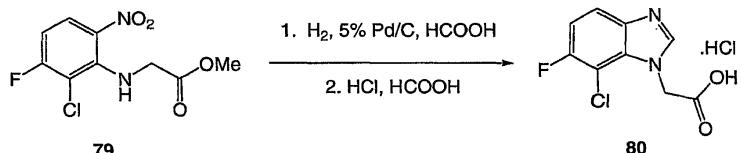
(s, 3H)

[0419]

[0420] iPrOAc에 반응 혼합물의 분취량을 녹이고, 1 N HCl을 사용하여 켄칭시킨 다음 분리하고, 유기층을 건조상태로 증발시키고, 수득한 황색 고체를 ¹H NMR에 의해 분석함으로써 반응 혼합물을 모니터링하였다.

[0421]

단계 2. N-(2-클로로-3-플루오로-6-니트로페닐)-글리신 메틸 에스테르의 (7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 히드로클로라이드로의 전환



[0422]

[0423] 파르 수소화 플라스크에 N-(2-클로로-3-플루오로-6-니트로페닐)-글리신 메틸 에스테르 (15 g, 60.8 mmol) 및 포름산 (150 mL)을 채웠다. 생성된 혼합물을 대략 50°C로 가열하여 투명한 용액을 형성하고, 이를 실온으로 다시 냉각시켰다. 상기 용액에 5% Pd-C (0.6 g, 4 중량%)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 40 psi에서 수소화시켰다. 반응의 완료는 ^1H NMR에 의해 확인하였다.

[0424]

또한, N-(2-클로로-3-플루오로-6-니트로페닐)-글리신 메틸 에스테르 12.3 g (49.8 mmol), 포름산 125 mL 및 촉매 0.5 g을 사용하여 동일한 반응을 수행하였다.

[0425]

반응이 완료된 것을 확인한 후, 상기 두 실험으로부터의 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 소결된 유리 깔때기를 통해 여과하였다. 여과물이 무색이 될 때까지 필터 케이크를 고온 (60°C)의 포름산으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 건조상태로 증발시키고, 수득한 갈색 침전물을 60°C의 진공 오븐에서 3시간 동안 건조시켜 갈색 고체 (24.2 g)를 제공하였다. 이러한 수소화에 의해 생성물의 혼합물이 형성되었으며, 하기와 같이 벤즈이미다졸로 전환시켰다:

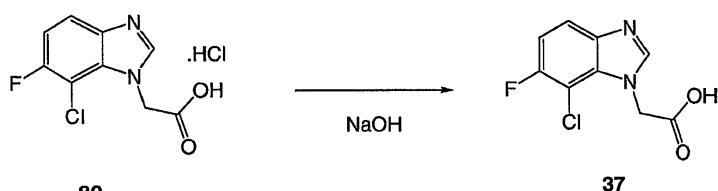
[0426]

수득한 상기 조 물질을 포름산 (242 mL) 및 농축된 HCl (242 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 환류 하에 가열하고 2시간 동안 유지하였다. 반응이 완료된 것을 ^1H NMR에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 회전증발기 상에서 건조상태로 증발시켰다. 수득한 고체 잔류물을 MeCN 300 mL에 녹여 슬러리를 형성하고, 이를 다시 건조상태로 농축시켰다. 수득한 갈색의 고체 잔류물을 실온에서 MeCN 300 mL로 1시간 동안 연화처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 60°C의 진공 오븐에서 18시간 동안 건조시켜 히드로클로라이드 염으로서 목적하는 생성물 (23.2 g, 79%)을 제공하였다.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.25 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 5.5 (s, 2H).

[0428]

단계 3. 목적하는 산 (7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 단리



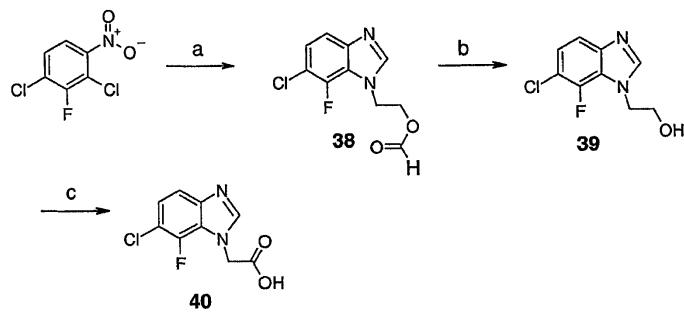
[0429]

[0430] 목적하는 산의 히드로클로라이드 염 (5 g)을 물 (25 mL) 중에 혼탁시켰다. 온화하게 교반하면서, 모든 물질이 용해될 때까지 상기 혼탁액에 2 M NaOH를 적가하여 투명한 갈색 용액을 제공하였다. 상기 수용액을 EtOAc (2 x 25 mL)로 세척하였다. 수성층을 분리하고, 반응 혼합물의 pH가 대략 4.2에 이를 때까지 1 M HCl을 적가하여 산성화시켰다. 형성된 혼탁액을 아이스-물 배스에 담궈 0 내지 5°C로 냉각시키고, 1시간 동안 온화하게 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 주말 동안 공기-건조시켜 담갈색 고체로서 목적하는 생성물 37 (2.5 g, 60%)을 제공하였다.

[0431]

반응식 13: (6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산의 합성

반응식 13



[0432]

[0433] 단계 a) 중간체 38

[0434] 2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에틸 포르메이트

[0435] 1,3-디클로로-2-플루오로-4-니트로벤젠 (9.70 g, 46.2 mmol) 및 에탄올아민 (7.05 g, 231.0 mmol)을 60°C의 EtOH (25.0 mL) 중에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 MeOH (150.0 mL) 중에 용해시켰다. 물 (100 mL) 중 Na₂S₂O₄ (23.7 g, 136.4 mmol)의 예비혼합된 용액을 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 60°C에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 포화된 NaHCO₃ 용액 (40.0 mL) 중에 혼탁시켰다. 수성상을 EtOAc (4 x 100.0 mL)로 4회 추출하였다. 합한 유기상을 여과하고 농축시켰다. 생성된 조 물질을 포름산 (60.0 mL) 중에서 3시간 동안 100°C로 가열한 다음 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물에 농축된 중탄산나트륨 용액 (10 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 고체 물질을 메탄올로 연화처리하여 예상 생성물 2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에틸 포르메이트 (2.2 g, 19%)를 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ

ppm 4.49 - 4.62 (m, 2 H) 4.64 - 4.77 (m, 2 H) 7.31 (dd, J=8.59, 7.03 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.59

Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)

[0436]

[0437] 단계 b) 중간체 39

[0438] 2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올

[0439] 2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에틸 포르메이트 (1.1 g, 4.53 mmol)를 MeOH (50.0 mL) 및 트리에틸아민 (5.0 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시켜 예상 생성물 2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올 (0.95 g, 98%)을 백색 분말로서 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz,

메탄올-D4) δ ppm 3.90 (t, J=4.69 Hz, 2 H) 4.47 (t, J=5.08 Hz, 2 H) 7.30 (dd, J=8.79,

6.84 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=8.59, 0.78 Hz, 1 H) 8.16 - 8.19 (m, 1 H)

[0440]

[0441] 단계 c) 중간체 40

[0442] (6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산

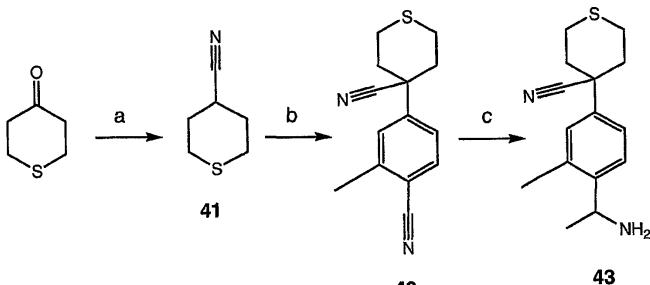
[0443] 2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)에탄올 (800 mg, 3.74 mmol)을 MeCN 40 mL 및 인산나트륨 완충액 (30 mL, 0.67 M, pH 6.8)에 녹이고, 상기 혼합물을 36°C로 가열하였다. TEMPO (174 mg, 1.12 mol)를 첨가한 다음, 2시간에 걸쳐 NaClO₂ 용액 (201 mg, 80% 순수, 2.23 mmol, 물 15 mL 중의 용액) 및 표백제 용액 (6% NaOCl 용액 500 μL)을 동시에 적가하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 포화된 Na₂SO₃ 용액을 적가하였다. 농축된 HCl을 사용하여 pH를 1로 낮추었더니 백색 분말이 침전되었고, 이를 여과하고, 몇 방울의 중류수로 세척하였다. 생성된 고체를 진공 하에 건조시켜 예상 생성물 (7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (540 mg, 63%)을 백색 분말로서 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-D₄) δ ppm 4.08 (s, 2 H) 6.50 (dd, *J*=8.59,

[0444] 7.03 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H)

[0445] 반응식 14: 4-[4-(1-아미노에틸)-3-메틸페닐]테트라하이드로-2H-티오페란-4-카르보니트릴의 합성

반응식 14



[0446]

[0447] 단계 a) 중간체 41

[0448] 테트라하이드로-2H-티오페란-4-카르보니트릴

[0449] 테트라하이드로-4H-티오페란-4-온 (8.0 g, 68.9 mmol), 토실메틸 이소시아네이트 (14.76 g, 75.6 mmol) 및 1,2-디메톡시에탄 (400 mL)의 혼합물을 아이스 배스에서 0°C에서 질소 하에 교반하면서 THF 중의 t-BuOK 용액 (1.0 M, 15.1 mmol)을 시린지를 첨가하였다. 상기 혼합물을 5시간에 걸쳐 교반하면서 실온으로 가온하였다. 내용물을 아이스 배스로 다시 0°C로 냉각시키고, 물 (10.0 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭시켰다. 용매를 회전증발기에 의해 제거하고, EtOAc (100 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (100 mL)을 상기 용기에 첨가하였다. 상을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 생성물 (3.5 g, 27.6 mmol, 41%)을 수득하였다.

¹H NMR (400

MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 1.97 - 2.14 (m, 2 H), 2.51 - 2.73 (m, 4 H), 2.96 -

[0450] 3.10 (m, 1 H).

[0451] 단계 b) 중간체 42

[0452] 4-(4-시아노-3-메틸페닐)테트라하이드로-2H-티오페란-4-카르보니트릴

[0453] 질소 하에 -78°C에서 교반하는 THF (3.0 mL) 중 KHMDS (324 mg, 1.63 mmol)의 혼합물에 THF (2.0 mL) 중 테트라하이드로-2H-티오페란-4-카르보니트릴 (197 mg, 1.55 mmol)의 용액을 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 온도를 30분 동안 -78°C로 유지한 후에 THF (1.0 mL) 중 4-플루오로-2-메틸벤조니트릴 (222 mg, 1.64 mmol)의 혼합물을 상기 용기에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반한 후에 포화된 수성 NH₄Cl 을 사용하여 켄칭시켰다. 용매를 회전증발기에 의해 제거하고, EtOAc (10.0 mL) 및 물 (10.0 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 생성물 (252 mg, 1.04 mmol, 67%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.84 - 1.95 (m, 2 H), 2.03 - 2.14

(m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.57 - 2.72 (m, 4 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.41 (dd, *J*=9.96, 1.76 Hz, 1

[0454] H), 7.89 (dd, *J*=8.59, 5.86 Hz, 1 H).

[0455] 단계 c) 중간체 43

[0456] 4-[4-(1-아미노에틸)-3-메틸페닐]테트라하이드로-2H-티오페란-4-카르보니트릴

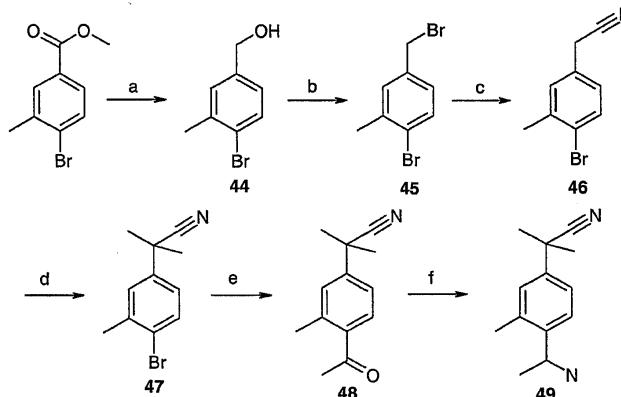
[0457] 4-(4-시아노-3-메틸페닐)테트라하이드로-2H-티오페란-4-카르보니트릴 (983 mg, 4.06 mmol)을 질소 하의 -78°C의 THF (40.0 mL) 중에서 교반하면서 Et₂O 중의 1.6 M 메틸리튬 용액을 상기 용기에 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 내용물을 3시간 동안 -20°C에서 교반한 후에 MeOH (40.0 mL)를 사용하여 켄칭시키고 실온으로 가온하였다. NaBH₄ (460 mg, 12.2 mmol)를 아이스 배스에서 0°C에서 천천히 첨가하고, 상기 혼합물을 실온으로 가온하

고 16시간 동안 교반하였다. 1.0 N 수성 HCl을 pH가 3.0에 이를 때까지 첨가하고, 용매를 회전증발기에 의해 제거하였다. 잔류물에 농축된 수성 HCl (3.0 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 1.0 M 수성 NaOH를 사용하여 내용물을 중화시키고, EtOAc (40.0 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중의 10% MeOH)에 의해 정제하였다 (253 mg, 1.05 mmol, 26%).

[0458]

반응식 15: 2-[4-(1-아미노에틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴의 합성

반응식 15



[0459]

단계 a) 중간체 44

[0460]

(4-브로모-3-메틸페닐)메탄올

[0461]

메틸 4-브로모-3-메틸벤조에이트 (17.0 g, 74.2 mmol)를 무수 THF (100 mL) 중에 용해시켰다. 상기 용액을 0 °C로 냉각시키고, THF 중의 2 M 리튬 알루미늄 히드라이드 용액 (40 mL)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 용액을 상기 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 냉각된 HCl 용액을 알루미늄 착물이 용해될 때까지 상기 반응 혼합물에 적가하였다. 목적하는 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 염수 (200 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 예상 생성물 (4-브로모-3-메틸페닐)메탄올 (14.4 g, 97%)을 투명한 황색 오일 (^1H NMR에 의해 순수함)로서 제공하였고, 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.40 (s, 3

H) 4.61 (s, 2 H) 6.89 - 7.10 (m, $J=8.20, 1.56, 0.59$ Hz, 1 H) 7.23 (d, $J=2.34$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H)

[0462]

[0463]

단계 b) 중간체 45

[0464]

1-브로모-4-(브로모메틸)-2-메틸벤젠

[0465]

(4-브로모-3-메틸페닐)메탄올 (14.4 g, 71.6 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (150 mL) 중에 용해시키고, CBr_4 (26.1 g, 79.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, PPh_3 (20.7 g, 79.0 mmol)을 조금씩 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 형성된 트리페닐포스핀 옥시드를 여과제거하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 반-고체를 실리카 젤 패드 상에서 여과하고, 헥산/EtOAc (9:1)로 세정하여 브로모포름으로 오염된 예상 생성물 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-메틸벤젠을 투명한 오일로서 제공하였고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-

D) δ ppm 4.39 - 4.44 (m, 3 H) 7.07 (dd, $J=8.20, 2.34$ Hz, 1 H) 7.26 (t, $J=1.17$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H)

[0466]

[0467]

단계 c) 중간체 46

[0468]

2-(4-브로모-3-메틸페닐)아세토니트릴

[0469]

CH₂Cl₂ (500 mL) 중에 용해된 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-메틸벤젠 (단계 b로부터의 조 물질 45, 68.2 mmol)을

증류수 (500 mL) 중의 칼륨 시아나이드 (24 g, 364 mmol) 및 N-테트라(n-부틸)암모늄 브로마이드 (1.2 g, 3.64 mmol)와 혼합하고 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 6시간 동안 격렬하게 교반하였다. 유기상을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헵탄 중의 0 → 30% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 실리카 젤 상에서 정제하여 예상 생성물 2-(4-브로모-3-메틸페닐)아세토니트릴 (12.4 g, 2 단계에 걸쳐 87%)을 투명한 황색 오일로서 제공하였다.

1H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm

2.41 (s, 3 H) 3.68 (s, 2 H) 7.01 (dd, J=8.50, 2.05 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=1.37 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.20 Hz, 1 H)

[0471]

단계 d) 중간체 47

[0473]

2-(4-브로모-3-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴

[0474]

무수 DMF (125 mL) 중 2-(4-브로모-3-메틸페닐)아세토니트릴 (11.2 g, 53.3 mmol)의 교반 용액에 메틸 요오다이드 (13.2 mL, 213 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 0°C로 냉각시키고, 나트륨 히드라이드 (오일 중의 60% 혼탁액, 3.84 g, 160 mmol)를 20분에 걸쳐 조금씩 나누어 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하면서 실온으로 서서히 가온하였다. 이어서, 물 (500 mL)을 0°C에서 천천히 첨가한 다음 헥산을 10% 함유하는 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 예상 생성물 2-(4-브로모-3-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴 (12.6 g, 99%)을 투명한 황색 오일로서 제공하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

1H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.71 (s, 6 H) 2.43 (s, 3 H)

7.14 (dd, J=8.40, 2.34 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.40 Hz, 1 H)

[0475]

단계 e) 중간체 48

[0477]

2-(4-아세틸-3-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴

[0478]

-100°C의 무수 THF (75 mL) 중 2-(4-브로모-3-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴 (5.0 g, 21.0 mmol)의 교반 용액에 n-부틸리튬 (c-헥산 중의 2 M) (21 mL, 42 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상기 온도에서 5분 동안 교반한 다음 N-메톡시-N-메틸-아세트아미드 (4.33 g, 42 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 상기 용액을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 이어서, 산성 염수 (염수 30 mL, 3% 수성 HCl 15 mL)를 천천히 첨가하고, 상기 용액을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 헵탄 중의 0 → 30% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 실리카 젤 상에서 정제하여 예상 생성물 2-(4-아세틸-2-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴 (1.0 g, 24%)을 제공하였다.

1H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.71 (s, 6

H) 2.53 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 7.30 - 7.38 (m, 2 H) 7.70 (d, J=8.01 Hz, 1 H)

[0479]

단계 f) 중간체 49

[0481]

2-[4-(1-아미노에틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴

[0482]

MeOH 중의 7 M 암모니아 (40 mL) 중 2-(4-아세틸-3-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴 (1.0 g, 4.97 mmol)의 교반 용액에 티탄(IV) 이소프로록시드 (3.0 g, 9.95 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시킨 후, 나트륨 보로하이드라이드 (1.0 g, 19.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 가온하였다. 이어서, 농축된 수산화암모늄 (15 mL)을 첨가하고, 산화티탄을 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 예상 생성물 2-[4-(1-아미노에틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴 (1.0 g, 99%)을 투명한 황색 오일로서 제공하였다.

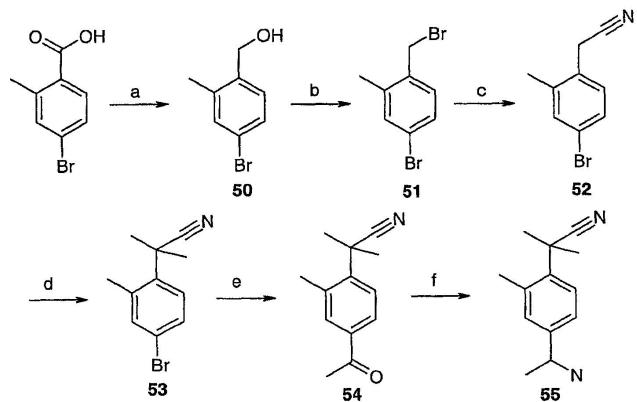
1H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm

1.33 (d, J=6.64 Hz, 3 H) 1.44 (s, 2 H) 1.70 (s, 6 H) 2.36 (s, 3 H) 4.34 (q, J=6.44 Hz, 1 H)
7.22 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.20, 2.15 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.20 Hz, 1 H)

[0483]

반응식 16: 2-[4-(1-아미노에틸)-2-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴의 합성

반응식 16



[0485]

단계 a, 중간체 50

(4-브로모-2-메틸페닐)메탄올

[0488]

4-브로모-2-메틸벤조산 (11.1 g, 51.6 mmol)을 무수 THF (11.2 mL)에 용해하였다. 용액을 0~5°C로 냉각하고, BH₃·THF (103 mL)의 1 M 용액을 혼합물에 첨가하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 냉수 (20 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액 (120 mL)으로 세척하였다. 수성상을 디에틸 에테르 (3 x 300 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 염수 (200 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 오일을 헥산/EtOAc 95:5 내지 70:30으로 용리하면서 플래쉬-크로마토그래피로 정제하여 예상 생성물 (4-브로모-2-메틸페닐)메탄올 (10.4 g, 100%)을 투명한 오일로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D): δ 7.36-7.30 (2H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 4.65 (2H, s)

2.32 (3H, s).

[0489]

단계 b 중간체 51

1-브로모-4-(브로모메틸)-3-메틸벤젠

[0492]

(4-브로모-2-메틸페닐)메탄올 (10.4 g, 51.6 mmol)을 무수 CH₂Cl₂ (150 mL)에 용해하고, CBr₄ (18.8 g, 56.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0~5°C로 냉각하고, PPh₃ (14.9 g, 56.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후, 헥산/EtOAc (9:1) (250 mL)를 격렬히 교반하면서 첨가하였다. 반응 중에 형성된 트리페닐 포스핀 옥시드를 여과 제거하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 생성된 오일을 헥산/EtOAc (8:2)로 실리카겔 패드 상에서 정제하였다. 용매를 회전 증발기 상에서 제거하고, 브로모포름을 진공 증류 (15 mm Hg, bp: 40~50°C)로 제거하여 예상 생성물 1-브로모-4-(브로모메틸)-3-메틸벤젠 (13.23 g, 97%)을 황색 오일로 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D): δ 7.37-7.27 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.45

(2H, s), 2.39 (3H, s).

[0494]

단계 c 중간체 52

2-(4-브로모-2-메틸페닐)아세토니트릴

[0496]

1-브로모-4-(브로모메틸)-3-메틸벤젠 (13.2 g, 50.1 mmol)을 DMF (65 mL)에 용해하였다. 반응 혼합물을 0~5°C로 냉각하고, NaCN (3.66 g, 74.6 mmol) 및 이어서 물 (8 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 물 (170 mL) 및 이어서 포화 NaHCO₃ (130 mL) 및 헥산/Et₂O (2:1) (150 mL)을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 헥산/Et₂O (2:1) (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (170 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 예상 생성물 2-(4-브로모-2-메틸페닐)아세토니트릴 (9.76 g, 93%)을 오렌지색 오일로 제공하였다.

[0497] ^1H NMR (300 MHz, (클로로포름-D): δ 7.40-7.32 (2H, m),

7.23 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.61 (2H, s), 2.32 (3H, s).

[0498] 단계 d 중간체 53

[0499] 2-(4-브로모-2-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴

[0500] 무수 DMF (35 mL) 중 2-(4-브로모-2-메틸페닐)아세토니트릴 (3.93 g, 18.8 mmol)의 교반 용액에 메틸 요오다이드 (2.45 mL, 39.4 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각하고, 수소화나트륨 (오일 중 60% 혼탁액, 1.47 g, 61.1 mmol)을 20분에 걸쳐 3개의 동일 분량으로 나누어서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 교반하고, 18시간 동안 서서히 실온으로 가온하였다. 상기 용액이 두꺼운 갈색-오렌지색 페이스트로 변하였다. 이어서, 0°C에서 물 (50 mL)을 서서히 첨가하고, 용액을 헥산/Et₂O (3 x 50 mL)의 2:1 용액으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 조 물질을 헥산/EtOAc (9:1)로 용리하면서 플래쉬-크로마토그래피로 정제하여 예상 생성물 2-(4-브로모-2-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴 (3.1 g, 66%)을 투명한 황색 오일로 제공하였다.

^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-D): δ 7.40-7.30 (2H, m), 7.16 (2H, d, J =

[0501] 8.5 Hz), 2.63 (3H, s), 1.77 (6H, s).

[0502] 단계 e 중간체 54

[0503] 2-(4-아세틸-2-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴

[0504] -78°C에서 무수 THF (75 mL) 중 2-(4-브로모-2-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴 (3.1 g, 13.0 mmol)의 교반 용액에 n-부틸리튬 (c-헥산 중 2 M) (7.16 mL, 14.3 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 상기 온도에서 10분 동안 교반한 후, N-메톡시-N-메틸-아세트아미드 (2.77 mL, 26.0 mmol)를 첨가하고, 이어서 용액을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 이어서, 산성 염수 (염수 30 mL, 수성 3% HCl 15 mL)를 서서히 첨가하고, 용액을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 헥산 중 5 내지 20% EtOAc 구배를 이용한 플래쉬-크로마토그래피로 정제하여 예상 생성물 2-(4-아세틸-2-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴 (1.77 g, 68%)을 황색 오일로 제공하였다.

^1H NMR

(300 MHz, 클로로포름-D): δ 7.84-7.74 (2H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.60 (3H, s), 1.81 (6H, s).

[0505] 단계 f 중간체 55

[0507] 2-[4-(1-아미노에틸)-2-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴

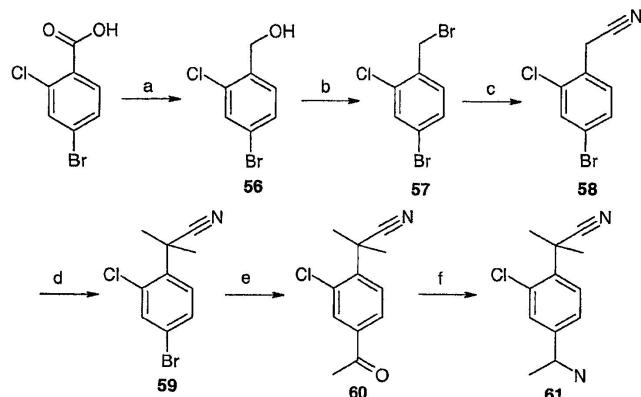
[0508] MeOH (45 mL) 중 7 M 암모니아 내 2-(4-아세틸-2-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴 (1.77 g, 8.80 mmol)의 교반 용액에 새로 증류된 티탄 (IV) 이소프로포시드 (5.20 mL, 17.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각한 후, 수소화붕소나트륨 (500 mg, 13.2 mmol)을 첨가하고, 기체가 더이상 발생하지 않을 때까지 반응 혼합물을 0°C에서 교반한 후, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 (25 mL)을 첨가하고, 산화티탄을 부흐너 깔때기 상에서 여과 제거하였다. 여액을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고 (염수 (10 mL)를 첨가하여 두 충간 분리를 도움), 합한 유기층을 감압하에 농축하였다. 생성된 조 생성물 (물 함유)을 Et₂O (75 mL)에 용해하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 여과하였다. 2-프로판올 중 5-6 N HCl (2.2 mL)을 잘 교반된 여액에 서서히 첨가하였다. 생성된 백색 침전물을 부흐너 깔때기 상에서 여과하고, 진공에서 건조하여 예상 생성물 2-[4-(1-아미노에틸)-2-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴 (1.58 g, 75%)을 백색 고체로 제공하였다.

^1H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.44-7.37 (2H, m), 4.97

[0509] (3H, s), 4.52 (1H, q, J = 6.9 Hz), 2.75 (3H, s), 1.86 (6H, s), 1.69 (3H, d, J = 6.9 Hz).

[0510] 반응식 17: 2-[4-(1-아미노에틸)-2-클로로페닐]-2-메틸프로판니트릴의 합성

반응식 17



[0511]

단계 a 중간체 56

(4-브로모-2-클로로페닐)메탄올

0°C에서 테트라하이드로푸란 (39 mL) 중 4-브로모-2-클로로벤조산 (4.27 g, 18.1 mmol)의 교반 용액에 보란-테트라하이드로푸란 착물 (THF 중 1 M) (36.3 mL, 36.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 0°C에서 물을 서서히 첨가한 후, 포화 수성 NaHCO_3 을 또한 서서히 첨가하였다. 생성된 용액을 EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬크로마토그래피 (용리액: 헥산/EtOAc 85:15 내지 70:30)로 정제하여 예상 생성물 (4-브로모-2-클로로페닐)메탄올 (4.34 g, 108%)을 제공하였다.

 ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름- D): δ 7.53 (1H, $d, J = 1.8$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.74 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.90 (1H, t, $J = 6.3$ Hz).

[0515]

단계 b 중간체 57

4-브로모-1-(브로모메틸)-2-클로로벤젠

0°C에서 디클로로메탄 (98 mL) 중 (4-브로모-2-클로로페닐)메탄올 (4.34 g, 19.6 mmol)의 교반 용액에 사브롬화 탄소 (6.5 g, 19.6 mmol) 및 트리페닐포스핀 (5.14 g, 19.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 제거하고, 조질의 고체를 헥산/EtOAc 9:1 (100 mL)에 혼탁하고, 실리카겔 패드 상에서 여과하였다. 상기 패드를 헥산/EtOAc 9:1 (100 mL)로 세정하고, 여액을 진공에서 농축하여 브로모포름으로 오염된 예상 생성물 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-클로로벤젠 (7.19 g, 129%)을 제공하였다.

 ^1H NMR (300 MHz,클로로포름- D): δ 7.57 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.53 (2H, s).

[0519]

단계 c 중간체 58

2-(4-브로모-2-클로로페닐)아세토니트릴

디클로로메탄 (60 mL) 및 물 (60 mL) 중 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-클로로벤젠 (7.19 g, 25.3 mmol)의 교반 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.82 g, 2.53 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 물 (60 mL) 중 시안화칼륨 (4.94 g, 75.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였고, 이는 빠르게 오렌지색으로 변하였다. 이어서, NaHCO_3 의 포화 수용액을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 (3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조하고, 실리카겔 패드 상에서 여과하였다. 상기 패드를 CH_2Cl_2 로 세정하고, 여액을 감압하에 농축하여 브로모포름으로 오염된 예상 생성물 2-(4-브로모-2-클로로페닐)아세토니트릴 (5.38 g, 92%)을 제공하였다.

[0523] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-D): δ 7.60 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 3.79 (2H, s).

[0524] 단계 d 중간체 59

[0525] 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-2-메틸프로판니트릴

[0526] 무수 DMF (7.6 mL) 중 2-(4-브로모-2-클로로페닐)아세토니트릴 (1.11 g, 4.82 mmol)의 교반 용액에 메틸 요오다이드 (0.63 mL, 10.1 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각하고, 수소화나트륨 (오일 중 60% 혼탁액, 0.63 g, 15.7 mmol)을 1시간에 걸쳐 5번 나누어서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하여 서서히 실온으로 가온하였다. 상기 용액은 두꺼운 갈색 오렌지색 페이스트로 변하였다. 이어서, 물 (20 mL)을 서서히 첨가하고, 용액을 헥산/Et₂O (3 x 25 mL)의 3:1 용액으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: Hex/EtOAc 9:1 내지 8:2)로 정제하여 예상 생성물 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-2-메틸프로판니트릴 (0.79 g, 63 %)을 제공하였다.

^1H NMR (300 MHz,

클로로포름-D): δ 7.61 (1H, d, $J \approx 2.1$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 1.85 (6H, s).

[0527] 단계 e 중간체 60

[0528] 2-(4-아세틸-2-클로로페닐)-2-메틸프로판니트릴

[0530] -78°C에서 무수 THF (60 mL) 중 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-2-메틸프로판니트릴 (2.85 g, 11.0 mmol)의 교반 용액에 n-부틸리튬 (c-헥산 중 2 M) (6.1 mL, 12.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 10분 동안 교반한 후, N-메톡시-N-메틸-아세트아미드 (2.34 mL, 22.0 mmol)를 순수하게 첨가하고, 용액을 -78°C에서 10분 동안 교반하고, 또 다른 시간 동안 실온으로 가온하였다. 이어서, 산성 염수 (60 mL)를 서서히 첨가하고, 용액을 EtOAc (3 x 60 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: Hex/EtOAc 1:0 내지 7:3)로 정제하여 예상 생성물 2-(4-아세틸-2-클로로페닐)-2-메틸프로판니트릴 (1.57 g, 64%)을 황색 오일로 제공하였다.

^1H NMR (300 MHz,

클로로포름-D): δ 7.96 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 2.56 (3H, s), 1.85 (6H, s).

[0531] 단계 f, 중간체 61

[0532] 2-(4-(1-아미노에틸)-2-클로로페닐)-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드

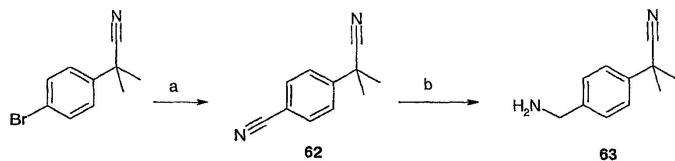
[0534] 메탄-올 용액 (35 mL) 중 7 M 암모니아 내 2-(4-아세틸-2-클로로페닐)-2-메틸프로판니트릴 (1.57 g, 7.08 mmol)의 교반 용액에 새로 증류된 티탄 (IV) 이소프로록시드 (4.2 mL, 14.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각한 후, 수소화붕소나트륨 (0.40 g, 10.6 mmol)을 첨가하고, 기체가 더이상 발생하지 않을 때까지 반응 혼합물을 0°C에서 교반한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 (40 mL)을 첨가하고, 산화티탄을 부흐너 깔때기 상에서 여과 제거하였다. 여액을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 Et₂O (200 mL)에 용해하고, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 이어서, 상기 용액에 2-프로판올 (1.8 mL, 8.85 mmol) 중 5 N HCl을 첨가하였다. 생성된 침전물을 부흐너 깔때기 상에서 여과하고, 건조하여 목적하는 2-(4-(1-아미노에틸)-2-클로로페닐)-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드 (1.17 g, 64%)를 백색 고체로 제공하였다.

^1H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.69 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.68 (1H, s),

7.52 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 4.53 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 1.90 (6H, s), 1.66 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ 142.5, 140.2, 136.0, 132.0, 130.1, 127.9, 52.0, 37.8, 28.4, 21.3.

[0535] 반응식 18: 2-[4-(아미노메틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴의 합성

반응식 18

[0537]

단계 a, 중간체 62

4-(1-시아노-1-메틸에틸)벤조니트릴

[0540]

2-메틸-2-(4-메틸페닐)프로판니트릴 (3.51 g, 15.7 mmol)을 건조 DMF (10 mL)에 용해하였다. $Zn(CN)_2$ (2.02 g, 17.2 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (906 mg, 5 mol%)를 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 고체를 여과에 의해 회수하였다. 상기 고체 잔류물을 메탄올에 용해하고, 여과하여 불용성 불순물을 제거하고, 진공하에 농축하고, 정상 MPLC (SiO_2 , 헥산 내지 EtOAc)로 정제하여 4-(1-시아노-1-메틸에틸)벤조니트릴 (2.28 g, 13.4 mmol, 85%)을 백색 고체로 제공하였다.

 1H NMR (400MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 7.73 (dt, $J=8.64, 2.03$ Hz, 2 H) 7.92 (dt, $J=8.69, 2.00$ Hz,

2 H).

[0541]

단계 b, 중간체 63

2-[4-(아미노메틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴

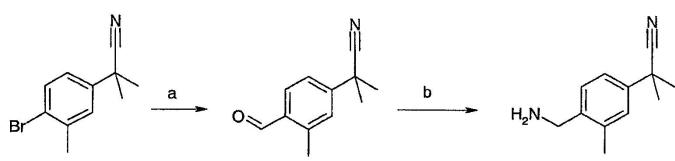
[0544]

4-(1-시아노-1-메틸에틸)벤조니트릴 (2.28 g, 13.41 mmol)을 건조 THF에 용해하고, 상기 용액을 0°C로 냉각하였다. 레드-Al (톨루엔 중 85% 용액, 2.62 mL, 수소화물 13.41 mmol)을 첨가하고, 반응물을 0°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메탄올로 켄칭하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해하고, 물로 2번 나누어서 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 증발 건조하였다. 조 물질을 정상 MPLC (SiO_2 , DCM 내지 DCM/MeOH 3:1)로 정제하여 2-[4-(아미노메틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴 (900 mg, 5.17 mmol, 39%)을 무색 오일로 수득하였다.

 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.68 (s, 6 H) 4.00-4.05 (m, 2 H) 7.55 (q, $J=8.59$ Hz, 4 H) 8.35 (브로드 s, 2 H).

[0545]

반응식 19: 2-[4-(아미노메틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴의 합성

반응식 19

[0547]

단계 a, 중간체 64

2-(4-포르밀-3-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴

[0549]

2-(4-브로모-3-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴 (3.31 g, 13.9 mmol)을 건조 THF (80 mL)에 용해하였다. 혼합물을 -78°C로 냉각하고, $tert$ -BuLi (펜坦 중 1.7 M, 18 mL, 30.6 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 DMF (10 mL)로 켄칭하고, 휘발 물질을 증발시키고, 잔류물을 정상 MPLC (SiO_2 , 헵탄 내지 헵탄/EtOAc 3:1)로 정제하여 2-(4-포르밀-3-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴 (1.89 g, 10.2 mmol, 73%)을 무색 액체로 수득하였다.

[0551] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 2.64 (s, 3 H) 7.49 (s, 1 H) 7.55 (dd, *J*=8.01, 2.15 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 10.22 (s, 1 H).

[0552]

단계 b, 중간체 65

[0553] 2-[4-(아미노메틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴

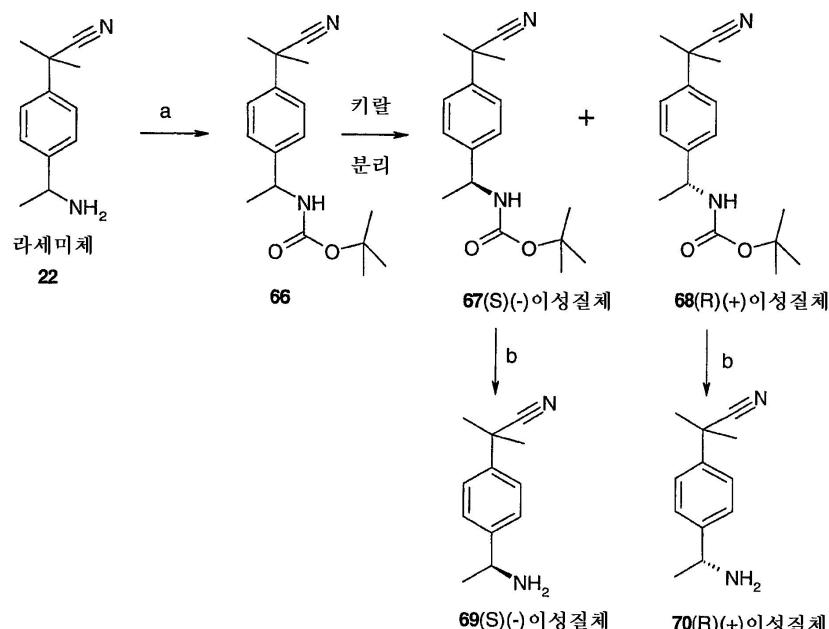
[0554] 2-(4-포르밀-3-메틸페닐)-2-메틸프로판니트릴 (1.89 g, 10.2 mmol)을 MeOH 중 7 M NH₃ 50 mL에 용해하였다. Ti(O*i*Pr)₄ (6 mmol, 20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. NaBH₄ (0.6 g, 15 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 실온에 두었다. 2 M NH₄OH 25 mL를 첨가하여 혼합물을 켄칭하였다. 생성된 침전물을 여과 제거하고, EtOAc로 세척하였다. 상들을 분리하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 증발 건조하여 2-[4-(아미노메틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴 (1.325 g, 7.09 mmol, 87%)을 수득하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.64 (s, 6 H, 제1 회전이성질체) 1.65 (s, 6 H, 제2 회전이성질체) 2.28 (s, 3 H, 제1 회전이성질체) 2.29 (s, 3 H, 제2 회전이성질체) 3.32 (브로드 s, 2 H) 3.67 (s, 2 H, 제1 회전이성질체) 3.68 (s, 2 H, 제2 회전이성질체) 7.24 - 7.27 (m, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.36 - 7.40 (m, 1 H).

[0555]

[0556] 반응식 20: (R)-(+)-2-[4-(아미노메틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴로부터 (S)-(-)-2-[4-(아미노메틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴의 분리

반응식 20



[0557]

[0558] 단계 a, 중간체 66, 67 및 68

[0559] tert-부틸 N-[1-[4-(2-시아노프로판-2-일)페닐]에틸]카르바메이트

[0560] THF (12 mL) 중 라세미체 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드 (1 g, 3.97 mmol)의 교반 용액에 Et₃N (2.22 mL, 15.9 mmol)을 첨가하였다. THF (2 mL) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.87 g, 3.97 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실리카겔 패드 상에서 여과하고, EtOAc 및 혼산의 1:1 용액으로 세정하였다. 여액을 감압하에 농축하고, 고체화될 때까지 조 생성물을 방지하였다. 이를 30 mL의 혼산에서 재결정화로 정제하여 목적하는 화합물 tert-부틸 N-[1-[4-(2-시아노프로판-2-일)페닐]에틸]카르바메이트 (0.87 g, 68%)를 백색 고체로 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz,

클로로포름-D): δ 7.44-7.41 (2H, m), 7.33-7.30 (2H, m), 4.80 (2H, s), 1.71 (6H, s), 1.44 (3H, s) 1.42 (9H, s).

[0561]

[0562] 220 nm에서 설정된 UV 검출기를 갖는, 25°C에서 9:1 헥산:IPA 혼합물 용리액을 사용하는 키랄팩(CHIRALPAK, 등록상표) AY (등록상표) 키랄 컬럼 상에서 2종의 거울상이성질체 67 및 68을 분리하였다. 2종의 거울상이성질체는 이성질체 67에 대해 $[\alpha]_D = -76.2^\circ$ (1.36, MeOH) 및 이성질체 68에 대해 $[\alpha]_D = +78.7^\circ$ ($c=1.20$, MeOH)의 광학 회전 측정값을 가졌다.

[0563]

단계 b, 중간체 69 (동일한 절차를 수행하여 중간체 68로부터 중간체 70을 수득함).

[0564]

S(-)-2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸-프로판니트릴

[0565]

디옥산 중 4 M 염화수소 (34.7 mL, 138.70 mmol)를 주위 온도에서 테트라하이드로푸란 (45 mL) 중 (-)tert-부틸 N-[1-[4-(2-시아노프로판-2-일)페닐]에틸]카르바메이트 67 (8.00 g, 27.74 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 용매를 농축 건조하였다. 잔류물을 EtOAc (45 mL)에 혼탁하고, 1시간 동안 교반하였다. 고체를 수집하고, 공기 건조하여 (S)-2-(4-(1-아미노에틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴 (6.08 g, 97 %)의 HCl 염을 백색 고체로 제공하였다. 상기 물질을 MTBE (80 mL)에 혼탁하고, 2 M NaOH (40 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 온화하게 교반하고, 유기상을 분리하였다. 수성상을 MTBE (40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 MgSO₄ 상에서 건조하고, 용매를 농축하여 예상 생성물 S(-)-2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸-프로판니트릴 (4.88 g, 93%)을 무색 오일로 제공하였다.

1H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.39 (d, $J=6.64$ Hz, 3 H) 1.53 - 1.63 (m, 2 H)

1.68 - 1.76 (m, 6 H) 4.14 (q, $J=6.64$ Hz, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.41 - 7.46 (m, 2 H) MS (ESI)

(M+H)⁺ 188.9. $[\alpha]_D = -21.0^\circ$ (1.44, EtOH)

[0566]

[0567] 상기 기재된 절차에 의해 수득된 다른 이성질체 70의 경우, $[\alpha]_D = +19.0^\circ$ ($c=0.39$, EtOH).

[0568]

진동 원평광 이색성(Vibrational Circular Dichroism, VCD)을 이용한 중간체 69 및 70의 절대 배열 확인.

[0569]

간략 기재:

[0570]

이 기술은, 절대 배열의 측정이 필요한 순수한 거울상이성질체의 VCD 스펙트럼의 계산을 수반한다. 이어서, 상기 계산된 스펙트럼을 키랄 물질로부터 얻어진 실험 VCD 스펙트럼과 비교한다. 특정 스펙트럼 특성을 매칭하여 거울상이성질체의 절대 배열을 확인하였다.

[0571]

컴퓨터 스펙트럼 시뮬레이션:

[0572]

마에스트로 그래픽 인터페이스(Maestro graphical interface) 내부 매크로모델(MacroModel) (슈뢰딩거사 (Schroedinger Inc.))을 이용하여 중간체 69에 대한 저에너지 형태이성질체(conformer)의 몬테 카를로(Monte Carlo) 문자 역학 연구를 수행하였다. 확인된 12개의 최저 에너지 형태이성질체를 출발점으로 사용하고, 가우시안 03(Gaussian 03) 내 밀도 범함수 이론 (DFT)을 이용하여 최소화하였다.

[0573]

최적화된 구조, 조화로운 진동 주파수/세기, VCD 회전 강도 및 STP에서의 자유 에너지 (0점 에너지 포함)를 각각의 형태이성질체에 대해 측정하였다. 이를 계산에서, B3LYP 일반화된 기울기 근사 (GGA) 교환-상관 밀도 범함수를 이용하였다. 구체적으로, GGA는 벽케(Becke) 교환 함수 (3-파라미터 HF/DFT 혼성 교환 함수 [B3]) (문헌 [Becke, A. D. J. Chem. Phys. 93, 98, 5648])와 동역학 상관 함수 (문헌 [Lee, Yang, and Parr (LYP); Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Phys. Rev. B 1988, 37, 785])의 조합이다. 6-31G* 기본 집합 (문헌 [Harikaran, P.C.; Pople, J.A. Theor. Chim. Acta, 1973, 28, 213])을 이용하였다.

[0574]

로렌츠 선 모양(Lorentzian line shape) (선폭 5 cm⁻¹)을 산정된 스펙트럼에 일치시키는 다양한 소프트웨어 프로그램 중 하나를 이용하여 가우시안 03 출력 파일로부터 각각의 형태이성질체에 대한 적외선 및 VCD 스펙트럼을 생성하였다. 상기 방식에서, 시뮬레이션된 스펙트럼과 실험 스펙트럼 사이의 직접적인 비교를 할 수 있었다.

[0575]

실험:

[0576]

각각 30 mg의 중간체 69 및 70을 d₆-dmso 0.28 mL에 용해하였다. 5-시간, 듀얼 소스(dual source), VCD 스캔

프로토콜을 이용한 4 cm^{-1} 해상도 분석을 위해 상기 용액을 0.1 mm BaF₂ 적외선 전자에 개별적으로 로딩하였다. 모든 분석은 바이오툴즈사(BioTools, Inc.) 키랄IR(ChiralIR, 상표명) 장치를 이용하여 수행되었다. 상기 장치에 $\lambda/4$ 지연을 갖는 37.024 kHz에서의 편광 변조를 위해 단일 광-탄성 변조기 세트를 혼입하였다 (1400 cm^{-1} 주위에 중심을 둔 스펙트럼 영역의 획득을 위해 최적화됨). 30 μs 시정수를 갖는 고정 위상 증폭기(Lock-in amplification), 및 20 kHz 고역 통과 필터 및 4 kHz 저역 통과 필터를 사용하였다.

[0577]

결과:

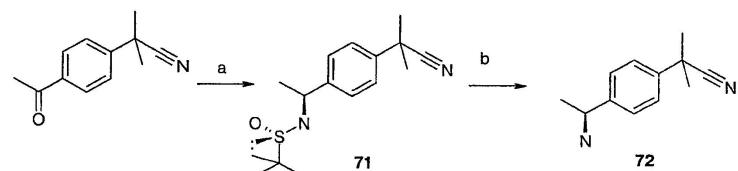
[0578]

진동 원평광 이색성 (VCD) 적외선 스펙트럼과 예상된 VCD 스펙트럼의 비교 (분자 역학 및 밀도 함수 이론 계산을 통해 얻어짐)는 그 구조가 중간체 69에 대해 제시된 S 배열 및 중간체 70에 대해 제시된 R 배열과 일치하는 것으로 나타났다.

[0579]

반응식 21: S(-)-2-[4-(아미노메틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴의 거울상이성질체 선택적 합성

반응식 21



[0580]

단계 a, 중간체 71

N-((S,S)-1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드

[0583]

온도계, 질소 주입구, 고무 격벽 및 자기 교반 막대가 구비된 500 mL 3구 rbf에 아릴메틸 케톤 8.13 g (36.93 mmol, 85 중량%의 케톤만을 함유하는 것으로 추정됨) 및 (S)-(-)-t-부틸술핀아미드 (4.47 g, 1 당량)를 충전하였다. 상기 셋업을 질소로 플러싱하였다. 무수 THF (82 mL, 조 물질 중량의 10 중량부)를 첨가하고, 생성된 용액을 질소하에 적당히 교반하였다. 상기 용액에 Ti(OEt)₄ (15.32 mL, 2 당량)를 주사기를 통해 첨가하였다. 생성된 진한 황색 용액을 적당한 교반기를 사용하여 질소하에 알맞은 환류 온도로 가열하고, 약 24시간 동안 유지하였다 (부수적으로 반응 혼합물의 거품 발생이 관찰됨). ¹H NMR에 의한 분석 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다.

[0584]

반응 혼합물을 냉수조에 침지시켜 먼저 주위 온도로, 이어서 0~5°C로 냉각하였다. 상기 혼합물에 수소화붕소나트륨 (2.1 g, 1.5 당량)을 첨가하였다 (주의: 적당한 거품 발생 및 3 내지 10°C의 발열이 관찰됨). 생성된 반응 혼합물을 추가의 5시간 동안 0~5°C에서 교반한 후, 주위 온도로 가온하고, 밤새 (약 14시간) 교반하였다. 샘플을 ¹H NMR에 의한 IPC를 위해 회수하였고, 모든 케티민이 소비된 것으로 나타났다.

[0585]

혼합물을 0~5°C로 냉각하였다. 아세톤 (16.3 mL, 약 6 당량)을 15~20분에 걸쳐 서서히 첨가하여 남은 수소화물을 소비하였다 (주의: 약 3 내지 15°C의 발열이 관찰됨). 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. MeOH (2 mL)를 충전하여 잔류 수소화물의 존재에 대해 시험하였다 - 수소 발생이 관찰되지 않았다. 상기 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 500 mL 삼각 플라스크에 옮겼다. rbf를 160 mL의 MTBE로 세정하였다. 생성된 혼합물을 5분 동안 격렬히 교반하였다. 염수 (10 mL)를 2~3분에 걸쳐 나누어서 충전하여 티탄 시약의 침전을 유도하였다. 형성된 혼탁액을 30분 동안 격렬히 교반한 후, 두꺼운 모래 패드를 통해 여과하였다. 상기 모래 패드를 MTBE 3 x 30 mL로 세척하였다. 합한 여액을 150 mL의 염수와 함께 추가 1시간 동안 교반하여 탁한 2상 혼합물을 생성하고, 이를 분별 깔때기로 옮겼다. 저부 수성층을 제거하고, 상부 유기층을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 증발 건조하여 예상 생성물 N-((S,S)-1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (11.1 g)를 황색 시럽으로 수득하였다. 상기 물질은 100% 순수한 것으로 추정되었고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용되었다.

[0586]

엘만(Ellman, 문헌 [Ellman & coworkers Tetrahedron, 40 (1999) 6709-6712])에 의해 보고된 바와 같이, 조 생성물은 어느 하나가 우세한 2종의 부분입체이성질체의 혼합물로 이루어져 있었다. 이들 2종의 이성질체의 비는 키랄 술피닐기에 의해 유도된 비대칭 정도를 나타낸다. 전형적으로, 상기 변형에 대해 관찰된 비는 조 생성물

혼합물의 HPLC 및 ^1H NMR 분석에서 나타난 바와 같이 92:8 내지 95:5의 범위였다.

^1H NMR 400 MHz (클로로포름-D) δ : 1.26 (s, 9H), 1.53 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.75 (s, 6H),

[0587] 4.52-4.62 (m, 1H), 7.40 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8 Hz).

[0588] 단계 b, 중간체 72

[0589] 상기 단계에서 제조된 치환된 술펜아미드 (11.1 g, 1 당량, 100% 순수한 것으로 추정됨)를 함유하는, 자기 교반 막대가 구비된 250 mL rbf에 디옥산 (28.3 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 빙수조 내에서 격렬히 교반하면서 0-5°C로 냉각하였다. 상기 용액에 주사기를 통해 디옥산 중 HCl (28.3 mL, 3 당량)을 한 번에 충전하였다. 상기 용액으로부터 즉시 백색 고체가 침전되기 시작하였다. 생성된 혼탁액을 0-5°C (수조 온도)에서 추가 10분 동안 교반하여 두꺼운 백색 슬러리를 생성하였다. 상기 냉각조를 이 시점에 제거하였다. 반응 혼합물의 소량의 샘플을 회수하고, tlc로 분석하였다. 모든 출발 술펜아미드가 소비되었다.

[0590] 상기 혼합물을 EtOAc (28.3 mL)로 희석하고, 주위 온도에서 추가 5분 동안 교반하였다. 이어서, 백색 고체를 흡인 여과로 수집하였다. 상기 플라스크를 2 x 10 mL의 EtOAc로 세정하였다. 여과기 케이크를 또다른 2 x 10 mL의 EtOAc로 세척한 후, 질소 스트림하에 흡인 건조하였다. 상기 여과기 케이크를 진공 오븐 내 40-45°C에서 밤새 추가 건조하여 4.28 g의 결정성 백색 고체를 수득하였다. ^1H NMR 분광법에 의한 상기 물질의 분석 결과, 목적하는 아민 히드로클로라이드만이 존재하는 것으로 나타났다.

[0591] 상기 관찰에 따라, 키랄 아민의 광학 순도는, 2종의 치환된 부분입체이성질체 술펜아미드 전구체의 비와 직접적으로 서로 관련된 바와 같이 84 내지 90% e.e의 범위였다. 이들 수치는 최종 HCl 처리 단계가 아민의 광학 순도에 영향을 주지 않았음을 나타낸다.

^1H NMR 400 MHz (클로로포름-D) δ 1.20 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.70 (s, 3H), 1.71 (s, 3H),

3.73 (AB q, 1 H, J = 14, 6 Hz), 4.50 (br. s, 1H), 7.17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.21-7.31 (m, 5H), 7.41

(d, 2H, J = 8 Hz).

[0592] [0593] 아민 HCl 염 (3.12 g, 13.89 mmol, 1 당량)을 100 mL rbf에서 적당히 자기 교반하면서 26 mL의 물에 용해하였다. 상기 용액에 수성 2 M 수산화나트륨 (7.6 mL, 1.1 당량)을 첨가하여 생성물의 pH를 13-14로 조정함으로써 가벼운 에멀젼이 형성되었다. 상기 에멀젼에 MTBE (26 mL)를 충전하고, 생성된 혼합물을 격렬히 교반하였다. 상부 유기층을 수집하고, 수성층을 염수 (15 mL)로 희석한 후, 또다른 26 mL의 MTBE로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수 (15 mL)로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 건조제를 여과 제거하고, 여액을 증발 건조하여 아민을 담황색 경유로 수득하였다.

[0594] 상기에서 수득한 오일을 아세톤 (26 mL)에 용해하고, 질소하에 교반하였다. 개별 용기에 준비된 아세톤 (15 mL) 중 (+)-만델산 (2 g, 사용된 아민 HCl 염에 대해 0.95 당량)의 용액을 상기 아민에 충전하였다. 상기 용기를 추가의 아세톤 (5 mL)으로 세정하였다. 결정성 고체 (염)의 침전이 빠르게 발생하여 무거운 백색 혼탁액을 수득하였다. 상기 혼탁액을 15분 동안 교반한 후, 0-5°C로 냉각하고, 추가 30분 동안 교반하였다. 백색 고체를 흡인 여과로 수집하고, 아세톤 (2 x 10 mL)으로 세척하였다. 상기 케이크를 진공 오븐 내 40-45°C에서 밤새 (약 16시간) 건조하여 3.67 g (77%)의 (+)-만델산 염을 결정성 백색 고체로 수득하였다.

[0595] 중수소화 클로로포름에서 상기 단리된 생성물을 ^1H NMR 분광 분석한 결과, 단 하나의 아민의 거울상이성질체가 존재하는 것으로 나타났다.

[0596] 오버헤드 교반기가 구비된 2 L rbf를 만델산 염 (50.8 g, 149.3 mmol, 1 당량) 및 MTBE (1 L, 6.5부)로 충전하여 혼탁액을 생성하였다. 적당히 교반하면서 상기 혼탁액에 NaOH (1 M, 672 mL, 672 mmol, 4.5 당량)의 용액을 첨가하였다. 생성된 2상 혼합물을 실온에서 30분 동안 격렬히 교반한 후, 분별 깔때기로 옮겼다. 충들을 분리하였다. 수성층을 500 mL의 염수로 희석하고, MTBE (2 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO_4 상에서 건조하였다. 건조제를 제거한 후, 여액을 증발 건조하여 유리 아민을 밝은 황색 오일로 수득하였다 (27.7 g, 99%).

^1H NMR 400 MHz (클로로포름-D) δ 1.20 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.70 (s, 3H), 1.71 (s, 3H),

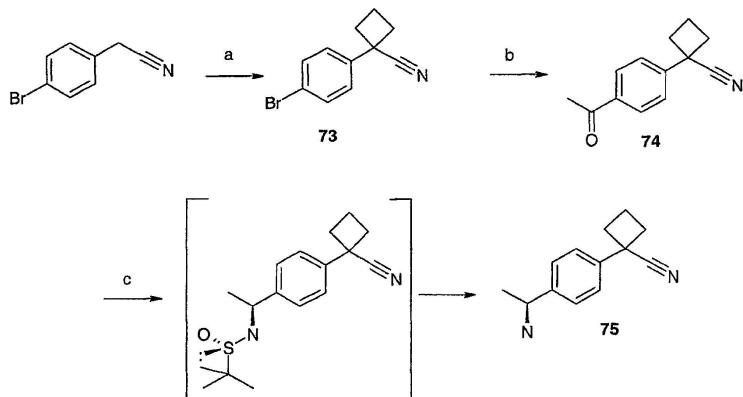
3.73 (AB사중향, 1 H, J = 14, 6 Hz), 4.50 (br. s, 1H), 7.17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.21-7.31 (m, 5H),

7.41 (d, 2H, J = 8 Hz).

[0598]

반응식 22: (-)-1-[4-[1-아미노에틸]페닐]시클로부탄-1-카르보니트릴의 거울상이성질체 선택적 합성

반응식 22



[0599]

[0600] 단계 a, 중간체 73

[0601] 1-(4-브로모페닐)시클로부탄카르보니트릴

[0602]

무수 DMSO (240 mL) 중 수소화나트륨 (오일 중 60% 혼탁액, 12.24 g, 255 mmol)의 교반 혼탁액에 무수 DMSO (40 mL)에 용해된 2-(4-브로모페닐)아세토니트릴 (20.0 g, 102 mmol)을 적가하였다. 45분 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 무수 DMSO (40 mL)에 용해된 1,3-디브로모프로판 (30.9 g, 15.5 mL, 153 mmol)을 45°C 미만의 온도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 냉수 (1.2 L)에 부었다. 생성물을 CH₂Cl₂ (6 x 100 mL)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 생성물을 헥산:EtOAc (100% 내지 95:5)로 용리하면서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 예상 생성물 1-(4-브로모페닐)시클로부탄카르보니트릴 (9.9 g, 41%)을 황색 오일로 수득하였다.

1H NMR

(300 MHz, 클로로포름-D): δ 7.57-7.49 (2H, m), 7.33-7.24 (2H, m), 2.89-2.77 (2H, m), 2.66-2.34 (3H, m), 2.15-1.99 (1H, m).

[0603]

[0604] 단계 b, 중간체 74

[0605] 1-(4-아세틸페닐)시클로부탄카르보니트릴

[0606]

-78°C에서 무수 THF (70 mL) 중 1-(4-브로모페닐)시클로부тан카르보니트릴 (2.8 g, 11.9 mmol)의 교반 용액에 n-부틸리튬 (c-헥산 중 2 M) (7.44 mL, 14.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 10분 동안 교반한 후, N-메톡시-N-메틸-아세트아미드 (2.50 mL, 23.8 mmol)를 첨가하고, 이어서 용액을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 이어서, 염수 (30 mL) 및 1 N HCl (15 mL)의 혼합물을 서서히 첨가하고, 용액을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 헥산 중 0 내지 20% EtOAc 구배를 이용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-아세틸페닐)시클로부탄카르보니트릴 (1.35 g, 57%)을 황색 오일로 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ 8.03- (2H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 2.94-2.81

(2H, m), 2.71-2.57 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.57-2.40 (1H, m), 2.18-2.05 (1H, m).

[0607]

[0608] 단계 c, 중간체 75

[0609] (-)-1-[4-[1-아미노에틸]페닐]시클로부탄-1-카르보니트릴

[0610]

(S)-(-)-tert-부틸술핀아미드 (5.7 g, 1.1 당량)와 함께 1-(4-아세틸페닐)시클로부탄카르보니트릴 (8.6 g, 43.2 mmol) 및 무수 THF (85 mL)에 티탄 테트라에톡시드 (18 mL, 2 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 환류 온도로 가열하고, 상기 환류 온도에서 18시간 동안 유지하였다. 분취액을 회수하고, 반응의 완료에 대해 분석하였다.

[0611]

혼합물을 실온 및 이어서 0-5°C로 냉각하였다. 수소화붕소나트륨 (2.4 g, 1.5 당량)을 10분에 걸쳐 조금씩 나

누어서 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간에 걸쳐 교반하여 실온으로 가온하고, 실온에서 추가 3시간 동안 교반을 계속하였다.

[0612] 아세톤 (19 mL, 6 당량)을 첨가하여 반응을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 염수 (25 mL)로 희석하였다. 적당히 교반하면서 MTBE (80 mL)를 첨가하고, 약 15분 동안 교반을 계속하였다. 수득한 2층 혼합물을 셀라이트로 패킹된 소결 깔때기를 통해 여과하였다. 유기층을 수집하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 상기 유기 용액을 감압하에 증발 건조하여 목적하는 치환된 키랄 술핀아미드를 점성 시럽 (13.3 g)으로 수득하였다. 상기 조물질을 추가 정제 없이 사용하였다.

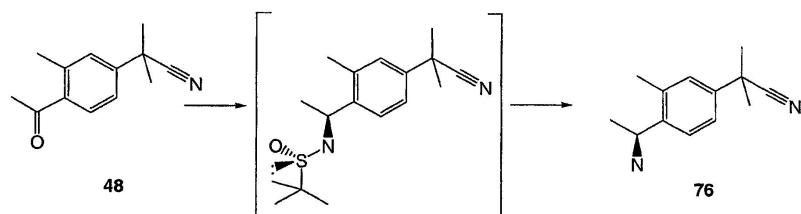
[0613] 상기에서 수득한 조질의 키랄 술핀아미드 (13.3 g)를 rbf 내에서 적당히 교반하면서 디옥산 (130 mL)에 용해하였다. 생성된 혼합물에 디옥산 (32.8 mL, 3 당량) 중 4 M HCl을 충전하고, 실온에서 밤새 (약 16시간) 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 증발 건조하고, 수득한 잔류물을 EtOAc (100 mL)로 1시간 동안 처리하였다. 백색 고체를 여과하고, 세척하였다. 진공 오븐에서 밤새 여과기 케이크를 건조하여 예상 키랄 아민 (-)-1-[4-[1-아미노에틸]페닐]시클로부탄-1-카르보니트릴 (5.0 g)을 그의 히드로클로라이드 형태로서 백색 고체로 제공하였다.

¹H NMR 테이타 (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52 (3H, d, J = 8 Hz), 1.94-2.07 (1H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 4.44 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.52 (2H, J = 8.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.40 - 8.90 (3H, m).

[0614] [0615] 최종 키랄 실시예를 수득하기 위한 커플링 반응 전에, 중간체 72의 제조에서 기재된 단계 b에 약술된 절차를 이용하여 중간체 75의 유리 염기를 생성하였다.

[0616] 반응식 23: (-)-2-[4-[1-아미노에틸]-3-메틸-페닐]-2-메틸-프로판니트릴의 거울상이성질체 선택적 합성

반응식 23



[0617] [0618] (S)-(-)-tert-부틸술핀아미드 (0.7 g, 1 당량)와 함께 2-(4-아세틸-3-메틸-페닐)-2-메틸-프로판니트릴 (1.47 g, 추산된 80% 분석 => 5.8 mmol) 및 무수 THF (12 mL, 10부)에 티탄 테트라에톡시드 (2.4 mL, 2 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에 환류 온도로 가열하고, 22시간 동안 (밤새) 유지한 후, 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물의 분석 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다.

[0619] 적당히 교반하면서, 반응 혼합물을 0-5°C (빙수조)로 냉각하였다. 수소화붕소나트륨 (0.35 g, 1.5 당량)을 10분에 걸쳐 조금씩 나누어서 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0-5°C에서 3시간 동안 교반한 후, 서서히 실온으로 가온하였다. 실온에서 추가 1시간 동안 교반을 계속하였다.

[0620] 혼합물을 0-5°C로 냉각한 후, 아세톤 (2 mL, 6 당량)을 첨가하여 반응을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 염수 (4 mL)로 희석하였다. 적당히 교반하면서, MTBE (20 mL)를 첨가하고, 10분 동안 교반을 계속하였다. 상기 수성-유기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 유기상을 수집하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 상기 유기 용액을 감압하에 증발 건조하여 목적하는 치환된 키랄 술핀아미드를 황색 점성 시럽 (1.88 g)으로 수득하였다. 상기 물질의 ¹H NMR 스펙트럼 결과, 주요 생성물로서 목적하는 치환된 술핀아미드가 기타 불순물과 함께 존재하는 것으로 나타났다. 수득한 상기 조 물질은 100% 순수한 것으로 추정되었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

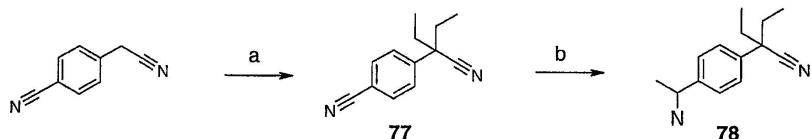
[0621] 상기에서 수득한 조질의 키랄 술핀아미드 (0.28 g, 0.4 mmol)를 rbf 내에서 적당히 교반하면서 디옥산 (3 mL)에 용해하였다. 형성된 용액에 디옥산 (0.7 mL, 3 당량) 중 4 M HCl을 충전하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하여 무거운 백색 혼탁액을 생성하였다. 상기 혼탁액을 회전 증발기 상에서 증발 건조하고, 수득한 잔류물을 10분 동안 EtOAc (10 mL)로 처리하였다. 백색 고체를 여과 수집하고, 추가 EtOAc로 세척하였다. 여과기 케이크를 실온에서 공기 건조하여 목적하는 키랄 아민 히드로클로라이드 (-)-2-[4-[1-아미노에틸]-3-메틸-

페닐]-2-메틸-프로판니트릴을 백색 분말 (95 mg)로 수득하였다.

[0622] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.48 (3 H, d, J = 8 Hz), 1.68 (6H, s), 2.39 (3H, s), 4.53 (1H, ABq, J = 16, 8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2 Hz), 7.44 (1H, d of d, J = 8, 2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8 Hz), 6.8 – 9 (분할되지 않은 m, D₂O와 교환됨).

[0623] 반응식 24: 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-에틸부탄니트릴의 합성

반응식 24



[0624]

[0625] 단계 a 중간체 77

[0626] 4-(1-시아노-1-에틸프로필)벤조니트릴

[0627] 4-시아노메틸벤조니트릴 (1.02 g, 7.18 mmol) 및 에틸 요오다이드 (2.25 g, 14.4 mmol)를 DMF (20.0 mL)에 첨가하고, 생성된 용액을 0°C로 냉각하였다. NaH (576 mg, 14.4 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 후, 3시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 수성상을 EtOAc (50.0 mL로 4회)로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 회전 증발기 상에서 농축하였다. 생성물을 헵탄 및 EtOAc의 혼합물 (100/0 내지 70/30)로 용리하면서 콤비-플래쉬 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다 (936 mg, 5.51 mmol, 77%).

[0628] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.77 (t, J=7.42 Hz, 6 H) 1.89 - 2.14 (m, 4 H) 7.64 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.92 (d, J=8.59 Hz, 2 H).

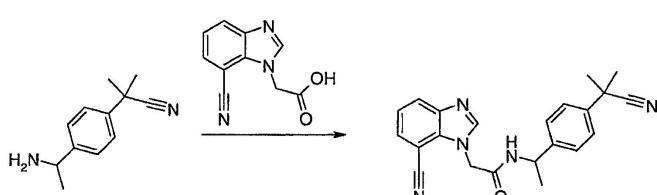
[0629] 단계 b 중간체 78

[0630] 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-에틸부탄니트릴

[0631] 4-(1-시아노-1-에틸프로필)벤조니트릴 (936 mg, 5.51 mmol)을 THF (20.0 mL)에 첨가하고, 생성된 용액을 -78°C로 냉각하였다. MeLi (3.44 mL, 5.51 mmol)를 첨가하고, 용액을 20분 동안 교반하였다. NaBH₄ (208 mg, 5.51 mmol)를 MeOH (20.0 mL)에서 혼합하고, 제1 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 1 N HCl (50.0 mL) 및 이어서 1 N NaOH (60.0 mL)를 첨가하였다. 수성상을 EtOAc (4회, 50.0 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 회전 증발기 상에서 농축하였다. 생성물을 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (10 mM NH₄CO₃), B = MeCN)로 정제하였다 (528 mg, 2.44 mmol, 44%).

[0632] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.77 (t, J=7.32 Hz, 6 H) 1.22 (d, J=6.45 Hz, 3 H) 1.82 - 2.07 (m, 4 H) 3.97 (q, J=6.64 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=8.20 Hz, 2 H).

[0633] 실시 예 1:



[0634]

[0635] (R)(+) 및 (S)(-)2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-에틸프로필)페닐]-2-에틸부탄니트릴}아세트아미드

[0636] 반응식 6에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드 (557 mg, 2.49 mmol),

반응식 3에 따라 제조된 (7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (500 mg, 2.49 mmol) 및 DMAP (601 mg, 4.97 mmol)를 DMF (10.0 mL)에서 혼합하였다. HATU (945 mg, 2.49 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 후, HPLCMS (워터스 정제용 LCMS, 유속: 27 mL/분, 컬럼: 시너시(SynerSi) (4 μ) 극성 RP, 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (0.05% TFA), B = MeCN, 10분 동안 A 중 40% 내지 70% B의 구배) 상에서 정제하였다. 분획을 합하고, 1 N NaOH를 첨가하고, 목적하는 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 분획을 감압하여 농축하여 생성물 (610 mg, 1.64 mmol, 66%)을 수득하였다.

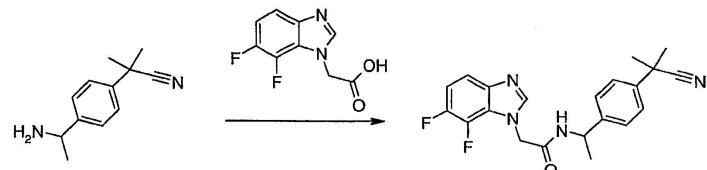
¹H NMR (400 MHz, 메탄올-D4) δ ppm 1.50 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.68 (s, 6 H) 4.98 - 5.09 (m, 1 H) 5.33 (s, 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 3 H) 7.46 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.68 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.97 (dd, J=8.20, 0.98 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.89 (d, J=7.62 Hz, 1 H), MS [M+H], 계산치: 372.2, 실측치: 372.3.

[0637]

[0638] 상기 거울상이성질체를 키랄 HPLC (길슨사 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 (등록상표) OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 80% A:20% B의 등용매 조성)로 분리하였다 ([α]_D = -156 (c=8.2, MeOH) 및 [α]_D = +136 (c=13.4, MeOH)).

[0639]

실시예 2:



[0640]

[0641] (R)(+) 및 (S)(-)N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

[0642]

반응식 2에 따라 제조된 (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (500 mg, 2.36 mmol), 반응식 6에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드 (525 mg, 2.36 mmol), DMAP (570 mg, 4.71 mmol) 및 HATU (896 mg, 2.36 mmol)를 DMF (10.0 mL)에서 혼합하여 실시예 1에 따라 N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLCMS (워터스 정제용 LCMS, 27 mL/분, 컬럼: 시너시 (4 μ) 극성 RP, 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (0.05% TFA), B = MeCN, 10분 동안 A 중 40% 내지 60% B의 구배) 상에서 정제하였다. 분획을 합하고, 1 N NaOH를 첨가하고, 목적하는 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 분획을 감압하여 농축하여 생성물 (450 mg, 2.36 mmol, 50%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-

D4) δ ppm 1.49 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.68 (s, 6 H) 5.03 (m, 1 H) 5.20 (m, 2 H) 7.30 (dt, J=11.23, 8.98, 7.32 Hz, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 2 H) 7.44 - 7.54 (m, 3 H) 8.56 (s, 1 H) MS [M+H], 계산치: 383.2, 실측치: 383.3.

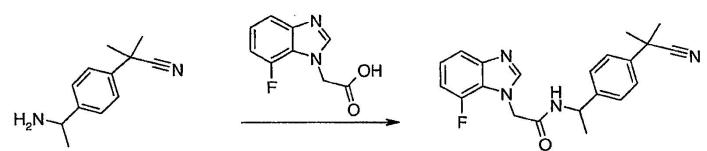
[0643] HRMS(ESI+) C₂₁H₂₁F₂N₄O에 대한 계산치 383.16779 [M+H]+ 실측치 383.16782

[0644]

상기 거울상이성질체를 키랄 HPLC (길슨사 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = i-PrOH (0.1% DEA), 80% A, 30% B의 등용매 조성)로 분리하였다 ([α]_D = -160 (c=5.4, MeOH) 및 [α]_D = +164 (c=6.0, MeOH)).

[0645]

실시예 3



[0646]

[0647] (R)(+) 및 (S)(-)N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

[0648] 반응식 5에 따라 제조된 (7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (200 mg, 1.03 mmol), 반응식 6에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드 (231 mg, 1.03 mmol), DMAP (249 mg, 2.06 mmol) 및 HATU (391 mg, 1.03 mmol)를 DMF (4.0 mL)에서 혼합하여 실시예 1에 따라 N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLCMS (워터스 정제용 LCMS, 27 mL/분, 컬럼: 시너지 (4 μ) 극성 RP, 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (0.05% TFA), B = MeCN, 10분 동안 A 중 30% 내지 50% B의 구배) 상에서 정제하였다. 분획을 합하고, 1 N NaOH를 첨가하고, 목적하는 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 분획을 감압하에 농축하여 생성물 (226 mg, 0.621 mmol, 60%)을 수득하였다.

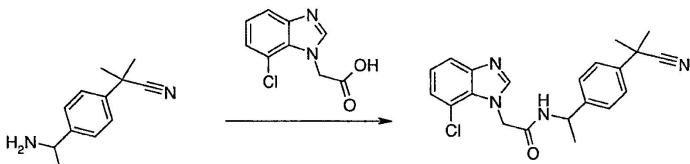
¹H NMR (400 MHz, 메탄올-D4)

D4) δ ppm 1.48 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.69 (s, 6 H) 5.03 (q, J=6.90 Hz, 4 H) 5.09 (d, J=16.99 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=16.99 Hz, 1 H) 7.00 (dd, J=11.43, 8.11 Hz, 1 H) 7.20 (td, J=8.11, 4.88 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.43 - 7.50 (m, 3 H) 8.10 (s, 1 H); MS [M+H], 계산치: 365.2, 실태치: 365.3.

[0649]

[0650] 상기 거울상이성질체는 키랄 HPLC (길슨사 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 80% A:20% B의 등용매 조성)로 분리될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0651] 실시예 4:



[0652]

[0653] (R)(+) 및 (S)(-)N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

[0654]

반응식 1에 따라 제조된 (7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (100 mg, 0.48 mmol), 반응식 6에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드 (107 mg, 0.48 mmol), DMAP (115 mg, 0.95 mmol) 및 HATU (181 mg, 0.48 mmol)를 DMF (2.0 mL)에서 혼합하여 실시예 1에 따라 N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLCMS (워터스 정제용 LCMS, 27 mL/분, 컬럼: 시너지 (4 μ) 극성 RP, 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (0.05% TFA), B = MeCN, 10분 동안 A 중 40% 내지 70% B의 구배) 상에서 정제하였다. 분획을 합하고, 동결 건조하여 목적 생성물을 TFA 염 (50 mg, 0.100 mmol, 21%)으로 수득하였다.

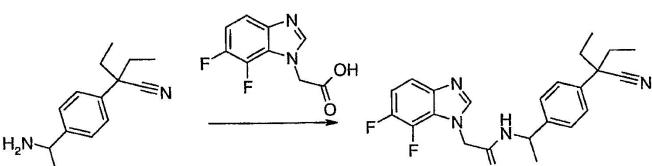
¹H NMR (400 MHz, 메탄올-D4) δ ppm 1.48 (d, J=7.03

Hz, 3 H) 1.69 (s, 6 H) 5.03 (q, J=6.71 Hz, 1 H) 5.21 - 5.34 (m, 2 H) 7.16 - 7.28 (m, 2 H) 7.38 (d, 2 H) 7.46 (d, 2 H) 7.59 (dd, J=7.52, 1.27 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H); MS [M+H], 계산치: 381.1, 실태치: 381.3.

[0655]

[0656] 상기 거울상이성질체는 키랄 HPLC (길슨사 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 80% A:20% B의 등용매 조성)로 분리될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0657] 실시예 5:



[0658]

[0659] (+) 및 (-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-에틸프로필)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

[0660]

반응식 24에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-에틸부탄니트릴 (520 mg, 2.41 mmol), 반응식 2에 따라

제조된 (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (510 mg, 2.41 mmol) 및 Et₃N (731 mg, 7.22 mmol, 1.00 mL)을 MeCN (15.0 mL)에서 혼합하였다. HATU (915 mg, 2.41 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 1 N NaOH (40.0 mL)를 첨가하고, 수성상을 EtOAc (4회, 40.0 mL)로 추출하였다. 혼한 유기상을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 회전 증발기 상에서 농축하였다. 생성물을 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (10 mM NH₄CO₃), B = MeCN)로 정제하였다 (804 mg, 1.96 mmol, 81%).

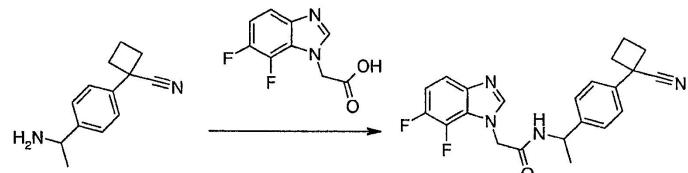
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.77 (t, J=7.32 Hz, 6 H) 1.40 (d, J=7.03 Hz, 3 H)
1.83 - 2.13 (m, 4 H) 4.96 (ddd, J=14.65, 7.23, 7.03 Hz, 1 H) 5.08 (s, 2 H) 7.21 (ddd, J=11.57,
8.93, 7.62 Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 4 H) 7.45 (ddd, J=8.84, 3.86, 0.78 Hz, 1 H) 8.19 - 8.22 (m, 1
H) 8.83 (d, J=8.01 Hz, 1 H); MS [M+H]⁺, 계산치: 411.0, 실탐치: 411.3.

[0661]

[0662] 상기 거울상이성질체를 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 AD 21 x 250 mm (20 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = i-PrOH (0.1% DEA))로 분리하였다 ($\alpha_D = -149$ (c=3.2, MeOH) 및 $\alpha_D = +178$ (c=3.4, MeOH)).

[0663]

실시예 6



[0664]

[0665] (+) 및 (-)-N-{1-[4-(1-시아노시클로부틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

[0666]

반응식 2에 따라 제조된 (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (212 mg, 1.00 mmol), 반응식 9에 따라 제조된 1-[4-(1-아미노에틸)페닐]시클로부탄카르보니트릴 (200 mg, 1.00 mmol), Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 0.418 mL) 및 HATU (280 mg, 1.00 mmol)를 MeCN (10.0 mL)에서 혼합하여 실시예 5에 따라 N-{1-[4-(1-시아노시클로부틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (10 mM NH₄CO₃), B = MeCN)로 정제하였다 (220 mg, 0.558 mmol, 56%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.39 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.91 - 2.05 (m, 1
H) 2.16 - 2.34 (m, 1 H) 2.53 - 2.64 (m, 2 H) 2.66 - 2.78 (m, 2 H) 4.87 - 5.01 (m, 1 H) 5.07 (s, 2
H) 7.11 - 7.31 (m, 1 H) 7.33 - 7.49 (m, 5 H) 8.19 (s, 1 H) 8.84 (d, J=7.81 Hz, 1 H); MS [M+H]⁺,

[0667]

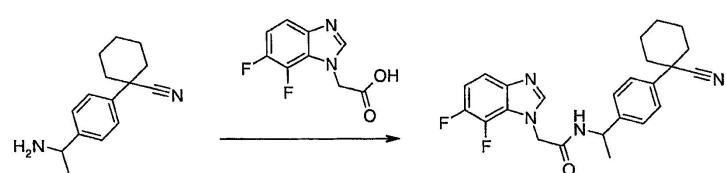
계산치: 395.0, 실탐치: 395.2.

[0668]

상기 거울상이성질체를 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA))로 분리하였다 ($\alpha_D = -135$ (c=0.57, MeOH) 및 $\alpha_D = +199$ (c=4.1, MeOH)).

[0669]

실시예 7



[0670]

[0671] (+) 및 (-)-N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

[0672]

반응식 2에 따라 제조된 (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (233 mg, 1.10 mmol), 반응식 11에 따라 제조된 1-[4-(1-아미노에틸)페닐]시클로헥산카르보니트릴 (250 mg, 1.10 mmol), Et₃N (111 mg, 1.10 mmol, 0.153 mL) 및 HATU (418 mg, 1.10 mmol)를 MeCN (10.0 mL)에서 혼합하여 실시예 5에 따라 N-{1-[4-(1-시아노시

클로헥실)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (10 mM NH₄CO₃), B = MeCN)로 정제하였다 (336 mg, 0.796 mmol, 72%).

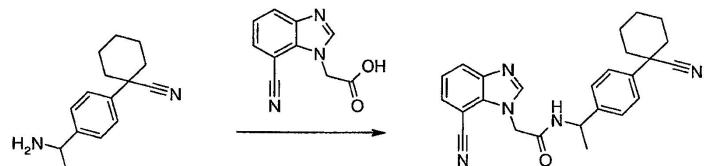
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.38 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.23-1.35 (m, 1H) 1.51 - 1.69 (m, 2 H) 1.69 - 1.78 (m, 1 H) 1.77 - 1.89 (m, 4 H) 1.99 - 2.09 (m, 2 H) 4.87 - 5.00 (m, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 7.14 - 7.28 (m, 1 H) 7.37 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.42 - 7.53 (m, 3 H) 8.19 (s, 1 H) 8.83 (d, J=7.81 Hz, 1 H); MS [M+H]₊, 계산치: 424.0, 실측치: 423.3.

[0673]

[0674] 상기 거울상이성질체를 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA))로 분리하였다 ($\alpha_D = -151$ (c=5.6, MeOH) 및 $\alpha_D = +194$ (c=2.8, MeOH)).

[0675]

실시예 8



[0676]

[0677] (+) 및 (-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}아세트아미드

[0678]

반응식 3에 따라 제조된 (7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (216 mg, 1.08 mmol), 반응식 11에 따라 제조된 1-[4-(1-아미노에틸)페닐]시클로헥산카르보니트릴 (246 mg, 1.08 mmol), Et₃N (328 mg, 3.24 mmol, 0.452 mL) 및 HATU (411 mg, 1.08 mmol)를 MeCN (10.0 mL)에서 혼합하여 실시예 5에 따라 2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로헥실)페닐]에틸}아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (10 mM NH₄CO₃), B = MeCN)로 정제하였다 (443 mg, 1.08 mmol, 정량).

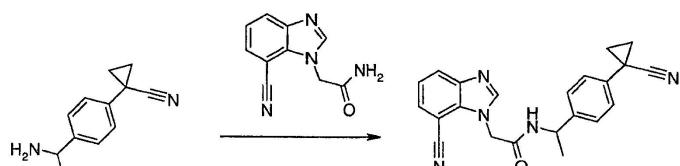
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.22 - 1.36 (m, 1 H) 1.39 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.53 - 1.68 (m, 2 H) 1.68 - 1.77 (m, 1 H) 1.77 - 1.89 (m, 4 H) 1.98 - 2.08 (m, 2 H) 4.88 - 5.02 (m, 1 H) 5.24 (dd, J=24.61, 17.77 Hz, 2 H) 7.35 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.72 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 8.01 (dd, J=8.20, 0.78 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.85 (d, J=7.81 Hz, 1 H); MS [M+H]₊, 계산치: 412.0, 실측치: 412.3.

[0679]

[0680] 상기 거울상이성질체를 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA))로 분리하였다 ($\alpha_D = -208$ (c=2.2, MeOH) 및 $\alpha_D = +190$ (c=2.4, MeOH)).

[0681]

실시예 9



[0682]

[0683] (+) 및 (-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]에틸}아세트아미드

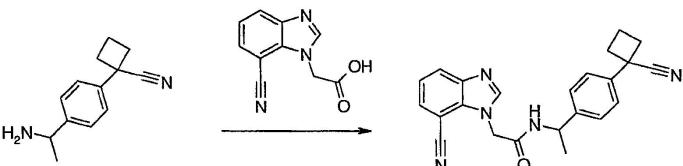
[0684]

반응식 3에 따라 제조된 (7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (86.5 mg, 0.430 mmol), 반응식 10에 따라 제조된 1-[4-(1-아미노에틸)페닐]시클로프로판카르보니트릴 (80.0 mg, 0.430 mmol), Et₃N (131 mg, 1.29 mmol, 0.180 mL) 및 HATU (163 mg, 0.430 mmol)를 MeCN (10.0 mL)에서 혼합하여 실시예 5에 따라 2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]에틸}아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 시너지 극성 (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (0.05% TFA), B = MeCN)로 정제하였다 (23.0 mg, 0.0623 mmol, 14%).

[0685] ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.35 (dd, $J=7.81, 5.47$ Hz, 2 H) 1.49 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.68 (dd, $J=7.42, 5.08$ Hz, 2 H) 5.00 - 5.13 (m, 3 H) 6.65 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H) 7.22 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.29 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H) 7.96 - 8.06 (m, 2 H); MS [M+H], 계산치: 370.0, 실측치: 370.0.

[0686] 상기 거울상이성질체는 키랄 HPLC (길은 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 80% A:20% B의 등용매 조성)로 분리될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0687] 실시예 10



[0688]

[0689] (+) 및 (-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로부틸)페닐]에틸}아세트아미드

[0690] 반응식 3에 따라 제조된 (7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (95.0 mg, 0.475 mmol), 반응식 9에 따라 제조된 1-[4-(1-아미노에틸)페닐]시클로부탄카르보니트릴 (95 mg, 0.475 mmol), Et₃N (144 mg, 1.43 mmol, 0.199 mL) 및 HATU (181 mg, 0.475 mmol)를 MeCN (10.0 mL)에서 혼합하여 실시예 5에 따라 2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노시클로부틸)페닐]에틸}아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLC (길은 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (10 mM NH₄CO₃), B = MeCN)로 정제하였다 (34.0 mg, 0.0888 mmol, 19%).

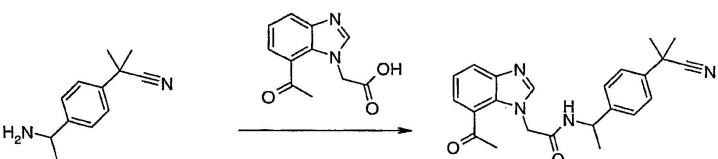
[0691] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.40 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.89 - 2.05 (m, 1 H) 2.15 - 2.34 (m, 1 H) 2.52 - 2.66 (m, 2 H) 2.66 - 2.80 (m, 2 H) 4.88 - 5.01 (m, 1 H) 5.25 (dd, $J=22.66, 17.58$ Hz, 2 H) 7.31 - 7.46 (m, 5 H) 7.71 (dd, $J=7.62, 0.78$ Hz, 1 H) 8.01 (dd, $J=8.01, 0.78$ Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.87 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H); MS [M+H], 계산치: 384.0, 실측치: 384.2.

[0692]

[0692] 상기 거울상이성질체는 키랄 HPLC (길은 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 80% A:20% B의 등용매 조성)로 분리될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0693]

실시예 11



[0694]

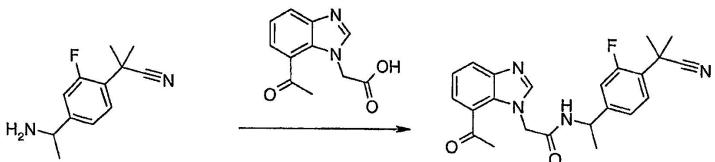
[0695] (R)(+) 및 (S)(-)2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드

[0696] 반응식 4에 따라 제조된 7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일아세트산 (90.0 mg, 0.413 mmol), 반응식 6에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴 (77.6 mg, 0.413 mmol), Et₃N (125 mg, 1.24 mmol, 0.173 mL) 및 HATU (157 mg, 0.413 mmol)를 건조 MeCN (10.0 mL)에서 혼합하여 실시예 5에 따라 2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 역상 HPLC (길은 정제용 펌프; 유속: 30 mL/분; 컬럼: 시너지 극성 (4 μ) 21.2 x 50 mm; 이동상: A = 물 (0.05% TFA), B = MeCN)로 정제하였다 (49.5 mg, 0.128 mmol, 31.0%).

[0697] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.35 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 2.38 (s, 3 H) 4.74 - 4.87 (m, $J=7.23, 7.23$ Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 7.26 (t, $J=7.81$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=8.40$ Hz, 2 H) 7.45 (d, $J=8.40$ Hz, 2 H) 7.71 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H) 7.85 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.65 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H); MS [M+H] 계산치: 389.19, 실측치: 389.09.

[0698] 상기 거울상이성질체를 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프; 유속: 18 mL/분; 컬럼: 키랄셀 AD 21 x 250 mm (20 μ); 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA))로 분리하였다 ($\alpha_D = +171$ ($c=2$, MeOH) 및 $\alpha_D = -162$ ($c=2$, MeOH)).

[0699] 실시예 12



[0700]

[0701] (+) 및 (-)-2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드

[0702] HATU (179 mg, 0.472 mmol), 반응식 4에 따라 제조된 7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일아세트산 (103 mg, 0.472 mmol), 반응식 7에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)-2-플루오로페닐]-2-메틸프로판니트릴 (97.0 mg, 0.472 mmol) 및 Et₃N (143 mg, 1.42 mmol, 0.200 mL)을 건조 MeCN (10.0 mL)에서 혼합하여 실시예 5에 따라 2-(7-아세틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 역상 HPLC (길슨 정제용 펌프; 유속: 30 mL/분; 컬럼: 게마니 (5 μ) 21.2 x 50 mm; 이동상: A = H₂O 중 10.0 mM NH₄HCO₃, B = MeCN)로 정제하였다 (52.4 mg, 0.129 mmol, 27.0%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6)

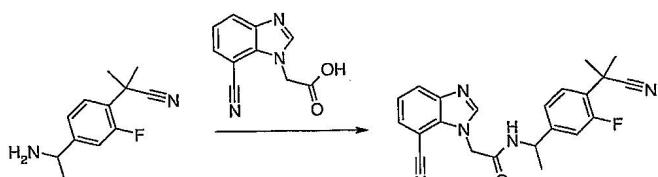
δ ppm 1.36 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.70 (s, 6 H) 2.40 (s, 3 H) 4.72 - 4.90 (m, 1 H) 5.17 (dd, $J=21.48$, 17.19 Hz, 2 H) 7.18 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.40 (t, $J=8.30$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H) 7.86 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.72 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H); MS [M+H]

[0703]

계산치: 407.18, 실태치: 407.17.

[0704] 상기 거울상이성질체를 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프; 유속: 18 mL/분; 컬럼: 키랄셀 AD 21 x 250 mm (20 μ); 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA))로 분리하였다 ($\alpha_D = +166$ ($c=2$, MeOH) 및 $\alpha_D = -159$ ($c=1.60$, MeOH)).

[0705] 실시예 13:



[0706]

[0707] (+) 및 (-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드

[0708] 반응식 7에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)-2-플루오로페닐]-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드 (260 mg, 0.94 mmol), 반응식 3에 따라 제조된 (7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (200 mg, 0.94 mmol), DMAP (228 mg, 1.89 mmol, 1.00 mL) 및 HATU (358 mg, 2.49 mmol)를 DMF (5.0 mL)에서 혼합하여 실시예 1에 따라 2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLC (워터스 정제용 LCMS, 유속: 27 mL/분, 컬럼: 시너지 (4 μ) 극성 RP, 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (0.05% TFA), B = MeCN, 10분 동안 A 중 40% 내지 60% B의 구배)로 정제하였다. 분획을 합하고, 1 N NaOH를 첨가하고, 목적하는 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 분획을 감압하에 농축하여 생성물 (69 mg, 1.77 mmol, 19%)을 수득하였다.

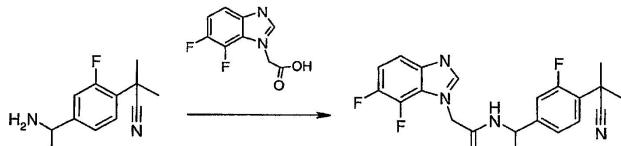
¹H NMR (400 MHz, 메탄올-D4) δ ppm 1.50 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.72 - 1.78 (m, 6 H) 5.02 (q, J=6.97 Hz, 1 H) 5.31 (d, J=17.58 Hz, 1 H) 5.36 (d, J=17.58 Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 7.39 (dd, J=8.20, 7.62 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=8.40 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=7.62, 0.78 Hz, 1 H) 7.97 (dd, J=8.20, 0.98 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H); MS [M+H], 계산치: 390.2, 실태치: 390.3.

[0709]

[0710] 상기 거울상이성질체를 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 (등록상표) AD 21 x 250 mm (20 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 70% A:30% B의 등용매 조성)로 분리하였다 ($\alpha_D = -173$ (c=5.5, MeOH) 및 $\alpha_D = +180$ (c=5.7, MeOH)).

[0711]

실시예 14



[0712]

[0713] N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

[0714]

반응식 2에 따라 제조된 (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (781 mg, 3.68 mmol), 반응식 7에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)-2-플루오로페닐]-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드 (1.07 mg, 4.41 mmol), Et₃N (1.23 mL, 8.82 mmol) 및 HATU (1.68 g, 4.41 mmol)를 DMF (15.0 mL)에서 혼합하여 변형된 실시예 1에 따라 아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (0.075% TFA), B = MeCN (0.075% TFA))로 정제하였다 (TFA 염으로서 565 mg, 1.10 mmol, 30%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm

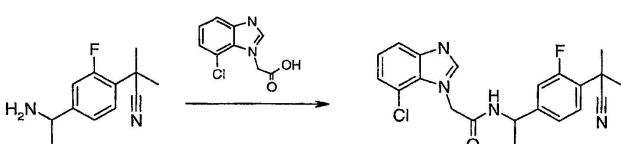
1.38 (d, J=6.84 Hz, 3 H), 1.71 (s, 6 H), 4.87 - 5.00 (m, J=7.23, 7.23 Hz, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 7.16 - 7.29 (m, 3 H), 7.36 - 7.51 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 8.86 (d, J=7.62 Hz, 1 H). MS [M+H], 계산치: 401.4, 실태치: 401.3.

[0715]

[0716] 상기 거울상이성질체를 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄팩 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = iPrOH (0.1% DEA))로 분리하였다.

[0717]

실시예 15



[0718]

[0719] 2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드

[0720]

반응식 1에 따라 제조된 (7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (521 mg, 2.48 mmol), 반응식 7에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)-2-플루오로페닐]-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드 (721 mg, 2.97 mmol), Et₃N (824 μL, 5.95 mmol) 및 HATU (1.13 g, 2.97 mmol)를 DMF (10.0 mL)에서 혼합하여 실시예 1에 따라 아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (0.075% TFA), B = MeCN (0.075% TFA))로 정제하였다 (TFA 염으로서 421 mg, 0.82 mmol, 33%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.38 (d, J=7.03 Hz, 3 H),

1.64 - 1.76 (m, 6 H), 4.88 - 4.98 (m, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 3 H), 7.28 - 7.33 (m, 1 H), 7.41 (t, J=8.30 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.85 (d, J=7.62 Hz, 1 H).

[0721]

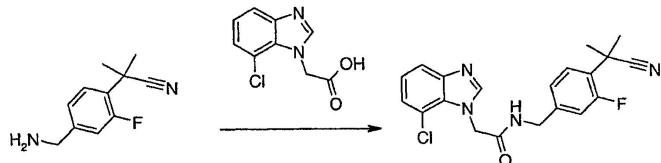
MS [M+H], 계산치: 399.9, 실태치: 399.3.

[0722]

[0722] 상기 거울상이성질체를 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄팩 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = iPrOH (0.1% DEA))로 분리하였다.

[0723]

실시예 16:



[0724]

2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로벤질]아세트아미드

[0725]

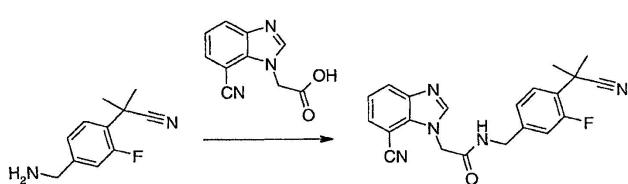
DMF (3.0 mL) 중 반응식 1에 따라 제조된 (7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (150 mg, 0.712 mmol), 반응식 8에 따라 제조된 2-[4-(아미노메틸)-2-플루오로페닐]-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드 (196 mg, 0.855 mmol), Et₃N (238 μL, 1.71 mmol) 및 HATU (325 mg, 0.855 mmol)를 사용하여 실시예 14에 따라 2-(7-클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로벤질]아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (0.075% TFA), B = MeCN (0.075% TFA))로 정제하였다 (수율 = TFA 염으로서 14 mg, 0.035 mmol, 5%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.67 (s, 6 H), 4.30 (d,

J=5.86 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 7.10 - 7.22 (m, 3 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 7.38 (t, J=8.40 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H). MS [M+H], 계산치: 385.1, 실탐치: 385.0.

[0727]

실시예 17:



[0728]

실시예 17:

2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로벤질]아세트아미드

[0730]

DMF (3.0 mL) 중 반응식 3에 따라 제조된 (7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (150 mg, 0.746 mmol), 반응식 8에 따라 제조된 2-[4-(아미노메틸)-2-플루오로페닐]-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드 (205 mg, 0.896 mmol), Et₃N (250 μL, 1.79 mmol) 및 HATU (341 mg, 0.896 mmol)를 사용하여 실시예 14에 따라 2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로벤질]아세트아미드를 합성하였다. 생성물을 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (0.075% TFA), B = MeCN (0.075% TFA))로 정제하였다 (수율 = TFA 염으로서 21 mg, 0.043 mmol, 6%).

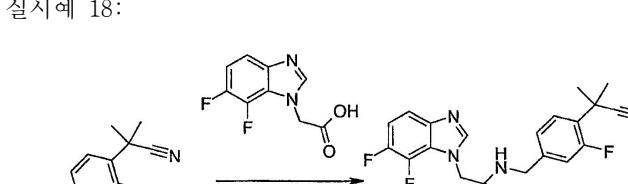
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.62 - 1.71 (m, 6 H), 4.32

(d, J=5.86 Hz, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 7.13 - 7.25 (m, 2 H), 7.29 - 7.41 (m, 2 H), 7.71 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.84 - 8.93 (m, 1 H). MS [M+H], 계산치: 376.2,

실탐치: 376.0.

[0731]

실시예 18:



[0732]

N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로벤질]-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

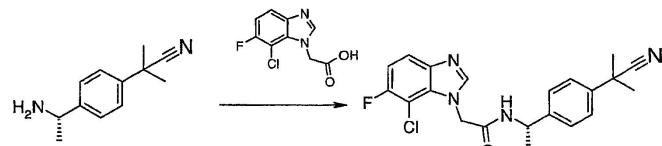
[0733]

DMF (3.0 mL) 중 반응식 2에 따라 제조된 (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (150 mg, 0.707 mmol), 반응식 8에 따라 제조된 2-[4-(아미노메틸)-2-플루오로페닐]-2-메틸프로판니트릴 히드로클로라이드 (194 mg, 0.848 mmol), Et₃N (237 μL, 1.70 mmol) 및 HATU (323 mg, 0.848 mmol)를 사용하여 실시예 14에 따라 N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로벤질]-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드를 합성하였

다. 생성물을 HPLC (길순 정제용 펌프, 유속: 30 mL/분, 컬럼: 게미니 (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (0.075% TFA), B = MeCN (0.075% TFA))로 정제하였다 (수율 = TFA 염으로서 25 mg, 0.05 mmol, 7%).

[0737] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.74 - 1.87 (m, 6 H), 4.43 (d, $J=5.66$ Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 7.19 - 7.40 (m, 2 H), 7.45 - 7.61 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.91 - 9.04 (m, 1 H). MS [M+H], 계산치: 387.1, 실탐치: 387.0.

[0738] 실시 예 19:



[0739]

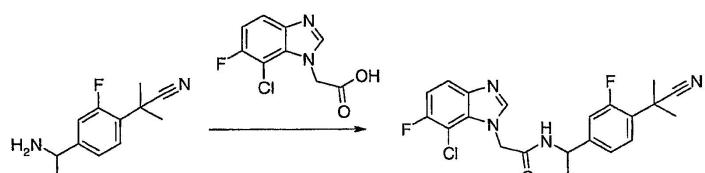
[0740] (S)(-)2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}아세트아미드

[0741] 반응식 12에 따라 제조된 (7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (1.00 g, 4.39 mmol), 반응식 20 또는 21에 따라 제조된 (S)(-)2-{4-[1-아미노에틸]페닐}-2-메틸프로판니트릴 (825 mg 4.39 mmol) 및 Et₃N (1.33 g, 13.2 mmol, 1.84 mL)의 혼합물을 MeCN (50.0 mL)에서 교반하였다. HATU (1.67 g, 4.39 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 1 N NaOH (100 mL)로 희석하고, 이어서 EtOAc (4 X 75.0 mL)로 4회 추출하였다. 유기상을 합하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하였다. 생성물을 길순 정제용 펌프 (유속: 30 mL/분, 컬럼: 게미니 (상표명) (5 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 10 mM 중탄산암모늄, B = MeCN)로 정제하였다 (1.01 g, 58%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.39 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 4.92 (오중형, $J=7.23$ Hz, 1 H) 5.19 (s, 2 H) 7.23 (dd, $J=10.16, 8.98$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 7.47 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.63 (dd, $J=8.79, 4.49$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.81 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) MS [M+H], 계산치: 399.1, 실탐치: 399.2, $[\alpha]_D = -165$ (c=1.02 메탄올)

[0742] HRMS(ESI+) C₂₁H₂₁ClFN₄O에 대한 계산치 399.13824 [M+H]+ 실탐치 399.13832

[0743] 실시 예 20:



[0744]

[0745] (+) 및 (-) 2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-플루오로페닐]에틸}아세트아미드

[0746] 반응식 12에 따라 제조된 (7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (210 mg, 0.921 mmol), 반응식 7에 따라 제조된 2-{4-[1-아미노에틸]-2-플루오로페닐}-2-메틸프로판니트릴 (190 mg 0.921 mmol) 및 Et₃N (280 mg, 2.76 mmol, 0.39 mL)의 혼합물을 MeCN (10.0 mL)에서 교반하였다. HATU (350 mg, 0.921 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 1 N NaOH (40.0 mL)로 희석하고, 이어서 EtOAc (4 X 40.0 mL)로 4회 추출하였다. 유기상을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하였다. 생성물을 길순 정제용 펌프 (유속: 30 mL/분, 컬럼: 시너지 극성 (4 μ) 21.2 x 50 mm, 이동상: A = 물 (0.1% TFA), B = MeCN)로 정제하였다 (206 mg, 54%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.38 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 1.71 (s, 6 H) 4.85 - 5.00 (m, $J=7.13, 7.13$ Hz, 1 H) 5.21 (s, 2 H) 7.15 - 7.31 (m, 3 H) 7.42 (t, $J=8.30$ Hz, 1 H) 7.63 (dd, $J=8.89, 4.39$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.84 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H).

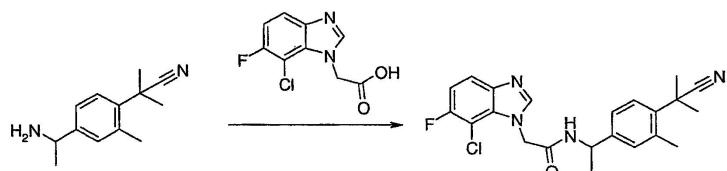
[0747] [0748] 상기 거울상 이성질체를 30% EtOH (0.1% DIEA) 및 70% 헥산 (0.1% DIEA)으로 용리하면서 키랄 AD 컬럼 상에서 분리하였다.

MS

[0749] $[\text{M}+\text{H}]$, 계산치: 417.1, 실측치: 417.3 $[\alpha]_D = +154$ ($c=13$, MeOH) 및 $[\alpha]_D = -155$ ($c=15$, MeOH).

[0750] 상기 거울상이성질체는 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 80% A:20% B의 등용매 조성)로 분리될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0751] 실시예 21:



[0752]

[0753] (+) 및 (-) -2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드

[0754] 무수 DMF (2.0 mL) 중 반응식 12에 따라 제조된 (7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (100 mg, 0.44 mmol), 반응식 16에 따라 제조된 2-{4-[1-아미노에틸]-2-메틸페닐}-2-메틸프로판니트릴 (88.5 mg, 0.44 mmol) 및 DMAP (106 mg, 0.88 mmol)의 교반 용액에 HATU (166 mg, 0.44 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 메탄올 (200 μ L)로 희석하였다. 상기 용액을 시너지 극성 (4 μ) 21.2 x 50 mm 컬럼 (이동상: A = 물 (0.1% TFA), B = MeCN, 짧은 40 내지 60% B 10분 구배 방법 이용)이 구비된 정제용 LCMS 시스템 상에서 바로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, TFA를 4 N NaOH 용액으로 중성화한 후, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 예상 생성물 (+) 및 (-)-2-(7-클로로-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드 (290 mg, 53%)를 백색 고체로 제공하였다.

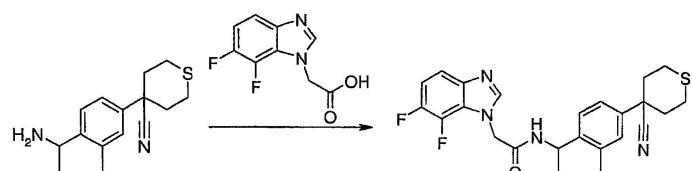
^1H NMR (400 MHz, 메탄올- D_4) δ ppm 1.48 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H)

1.76 (s, 6 H) 2.61 (s, 3 H) 4.99 (q, $J=7.03$ Hz, 1 H) 5.19 - 5.36 (m, 2 H) 7.13 - 7.25 (m, 3 H) 7.33 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.59 (dd, $J=8.98, 4.30$ Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H), MS $[\text{M}+\text{H}]$, 계산치: 413.2,

[0755] 실측치: 413.3.

[0756] 상기 거울상이성질체는 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 80% A:20% B의 공용매 조성)로 분리될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0757] 실시예 22:



[0758]

[0759] (+) 및 (-) N-{1-[4-(4-시아노테트라히드로-2H-티오파란-4-일)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

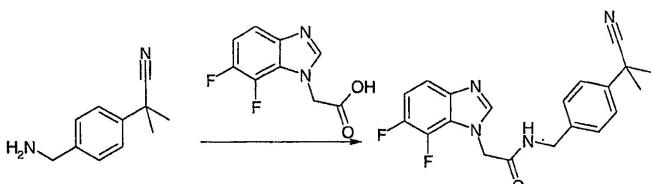
[0760]

반응식 2에 따라 제조된 (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (96 mg, 0.45 mmol), 반응식 14에 따라 제조된 4-[4-(1-아미노에틸)-3-메틸페닐]-4-카르보니트릴 (129 mg, 0.50 mmol), Et_3N (0.69 μ L, 0.50 mmol) 및 HATU (189 mg, 0.50 mmol)를 MeCN (3.0 mL)에서 혼합하여 실시예 1에 따라 상기 아미드를 합성하였다. 상기 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중 10% MeOH)로 정제하였다 (121 mg, 59%).

[0761] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.35 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.26 - 2.35 (m, 5 H), 2.72 - 2.81 (m, $J=14.06$ Hz, 2 H), 2.88 - 2.99 (m, $J=12.50$, 12.50 Hz, 2 H), 5.01 - 5.11 (m, 3 H), 7.16 - 7.26 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.84 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H). MS [M+H], 계산치: 455.5, 실태치: 455.3.

[0762] 상기 거울상이성질체는 키랄 HPLC (길은 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 80% A:20% B의 등용매 조성)로 분리될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0763] 실시예 23:



[0764]

[0765] N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)벤질]-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

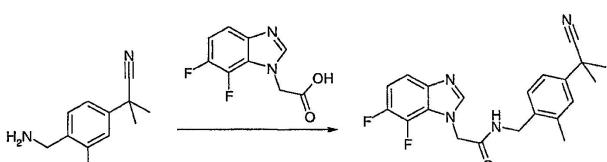
[0766] 반응식 2에 따라 제조된 (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (42 mg, 0.2 mmol)을 CH_2Cl_2 (2 mL)에 용해하였다. 트리에틸아민 (83 μ L, 0.6 mmol) 및 이어서 피발로일 클로라이드 (25 μ L, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 반응식 18에 따라 제조된 2-[4-(아미노메틸)페닐]-2-메틸프로판니트릴 (35 mg, 0.2 mmol)을 1 mL의 CH_2Cl_2 에 용해하여 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 진공하에 농축하고, HPLCMS (워터스 정제용 LCMS, 27 mL/분, 컬럼: X-브릿지 프렙(X-Bridge Prep) C18 OBD, 30 x 50 mm, 5 μ m 입도, 이동상: A = 물 (10 mM NH_4CO_3), B = MeCN, 10분 동안 A 중 40% 내지 60% B의 구배) 상에서 정제하였다. 분획을 합하고, 동결 건조하여 목적 생성물 (17 mg, 0.05 mmol, 25%)을 수득하였다.

MS (ESI) (M+1) 383.3. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-D6) δ ppm 1.65 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 4.29 (d, $J=5.47$ Hz, 2 H) 5.09 (s, 2 H) 7.19 - 7.31 (m, 3 H) 7.32 - 7.35 (m, 1 H) 7.47 (dd, $J=8.98$, 3.91 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.66 - 8.74 (m, 1 H).

[0767]

[0768] 실시예 24:



[0769]

[0770] N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸벤질]-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

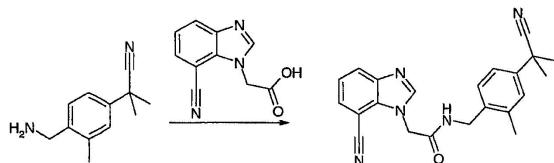
[0771] 반응식 2에 따라 제조된 (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (91 mg, 0.43 mmol)을 DCM (3 mL)에 용해하였다. DIPEA (0.1 mL) 및 이어서 피발로일 클로라이드 (53 μ L, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응식 19에 따라 제조된 2-[4-(아미노메틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴 (80 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 진공하에 농축하고, HPLCMS (워터스 정제용 LCMS, 27 mL/분, 컬럼: X-브릿지 프렙 C18 OBD, 30 x 50 mm, 5 μ m 입도, 이동상: A = 물 (10 mM NH_4CO_3), B = MeCN, 10분 동안 A 중 30% 내지 50% B의 구배) 상에서 정제하였다. 분획을 합하고, 동결 건조하여 목적 생성물 (59 mg, 0.15 mmol, 35%)을 수득하였다.

MS (ESI) (M+1) 369.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.67 (s, 6 H) 4.33 (d, $J=5.86$ Hz, 2 H) 5.10 (s, 2 H) 7.23 (ddd, $J=11.62$, 8.89, 7.62 Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.44 - 7.51 (m, 3 H) 8.21 (s, 1 H) 8.80 (t, $J=5.86$ Hz, 1 H).

[0772]

[0773]

실시예 25:



[0774]

2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸벤질]아세트아미드

[0775]

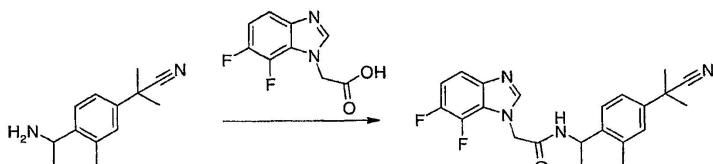
반응식 3에 따라 제조된 (7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (86 mg, 0.43 mmol)을 DCM (3 mL)에 용해하였다. DIPEA (0.1 mL) 및 이어서 피발로일 클로라이드 (53 μ L, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응식 19에 따라 제조된 2-[4-(아미노메틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴 (80 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 진공하에 농축하고, HPLCMS (워터스 정제용 LCMS, 27 mL/분, X-브릿지 프렙 C18 OBD, 30 x 50 mm, 5 μ m 입도, 이동상: A = 물 (10 mM NH₄CO₃), B = MeCN, 10분 동안 A 중 30% 내지 50% B의 구배) 상에서 정제하였다. 분획을 합하고, 동결 건조하여 목적 생성물 (47 mg, 0.13 mmol, 30%)을 수득하였다.

MS (ESI)

(M+1) 372.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.65 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 4.29 (d, J=5.08 Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 7.25 - 7.29 (m, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 3 H) 7.73 (dd, J=7.62, 0.98 Hz, 1 H) 8.03 (dd, J=8.20, 0.78 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.74 (t, J=5.27 Hz, 1 H)

[0776]

실시예 26:



[0777]

(+) 및 (-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

[0778]

무수 DMF (4.0 mL) 중 반응식 2에 따라 제조된 (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (250 mg, 1.18 mmol), 반응식 15에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴 (202 mg 1.18 mmol) 및 DMAP (285 mg, 2.35 mmol)의 교반 용액에 HATU (448 mg, 1.18 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 1 N NaOH (40.0 mL)로 희석하고, 이어서 EtOAc (4 X 40.0 mL)로 4회 추출하였다. 유기상을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하였다. 생성물을 시너지 극성 (4 μ) 21.2 x 50 mm 컬럼 (이동상: A = 물 (탄산암모늄 완충액 0.01 M), B = MeCN, 짧은 40 내지 60% B 10분 구배 고 pH 방법 이용)으로 구비된 정제용 LCMS 시스템 상에서 정제하였다. 순수한 분획을 합한 후, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 예상 생성물 N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 (350 mg, 75%)를 백색 고체로 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-D₄) δ ppm 1.44 (d, J=6.84

Hz, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 2.36 (s, 3 H) 5.06 (d, J=16.99 Hz, 1 H) 5.11 (d, J=16.99 Hz, 1 H) 5.20 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 7.14 (ddd, J=11.38, 8.84, 7.52 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.32 (dd,

J=6.05, 2.15 Hz, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H). MS [M+H]_x, 계산치: 397.2, 실탐치: 397.3.

[0782]

이동상으로서 메탄올 및 CO₂를 사용하여 키랄 OD 컬럼 상에서 거울상이성질체를 분리하였다.

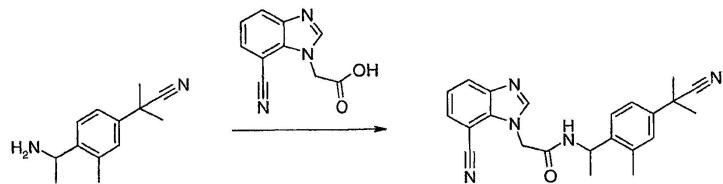
[0783]

별법으로,
(-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드는 반응식 23에 기재된 바와 같이 제조된 키랄 중간체 (-)-2-[4-(1-아미노에틸)-3-메틸-페닐]-2-메틸-프로판니트릴 및 상기 상응하는 산을 사용하여 바로 제조될 수 있다.

키랄

[0785]

실시예 27:



[0786]

[0787] (+) 및 (-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}아세트아미드

[0788]

무수 DMF (4.0 mL) 중 반응식 3에 따라 제조된 (7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (250 mg, 1.24 mmol), 반응식 15에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴 (251 mg 1.24 mmol) 및 DMAP (150 mg, 1.24 mmol)의 교반 용액에 HATU (473 mg, 1.24 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 메탄올 (200 μ L)로 희석하였다. 상기 용액을 시너지 극성 (4 μ) 21.2 x 50 mm 컬럼 (이동상: A = 물 (0.1% TFA), B = MeCN, 짧은 40 내지 60% B 10분 구배 방법 이용)이 구비된 정제용 LCMS 시스템 상에서 바로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, TFA를 4 N NaOH 용액으로 중성화한 후, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 예상 생성물 2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}아세트아미드 (206 mg, 43%)을 백색 고체로 제공하였다.

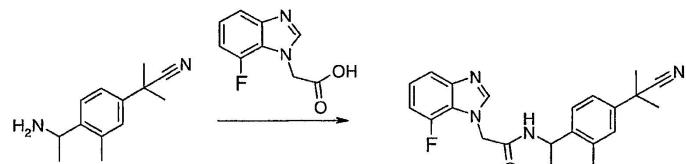
¹H NMR (400 MHz, 메탄올-D4) δ ppm 1.45 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 2.37 (s, 3 H)
5.20 (q, $J=6.84$ Hz, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 7.25 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H) 7.32 (dd, $J=8.20, 2.15$ Hz, 1 H)
7.38 (dd, $J=8.11, 7.71$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.67 (dd, $J=7.42, 0.78$ Hz, 1 H) 7.96
(dd, $J=8.20, 0.98$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H), MS [M+H], 계산치:386.2, 실측치:386.2.

[0789]

[0790] 별법으로, 키랄 (-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}아세트아미드는 반응식 23에 기재된 바와 같이 제조된 키랄 중간체 (-)-2-[4-(1-아미노에틸)-3-메틸-페닐]-2-메틸-프로판니트릴 및 상기 상응하는 산을 사용하여 바로 제조될 수 있다.

[0791]

실시예 28:



[0792]

[0793] (+) 및 (-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

[0794]

무수 DMF (4.0 mL) 중 반응식 5에 따라 제조된 (7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (250 mg, 1.29 mmol), 반응식 15에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴 (260 mg 1.29 mmol) 및 DMAP (156 mg, 1.29 mmol)의 교반 용액에 HATU (490 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 메탄올 (200 μ L)로 희석하였다. 상기 용액을 시너지 극성 (4 μ) 21.2 x 50 mm 컬럼 (이동상: A = 물 (0.1% TFA), B = MeCN, 짧은 40 내지 60% B 10분 구배 방법 이용)이 구비된 정제용 LCMS 시스템 상에서 바로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, TFA를 4 N NaOH 용액으로 중성화한 후, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 예상 생성물 (+) 및 (-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 (306 mg, 63%)를 백색 고체로 제공하였다.

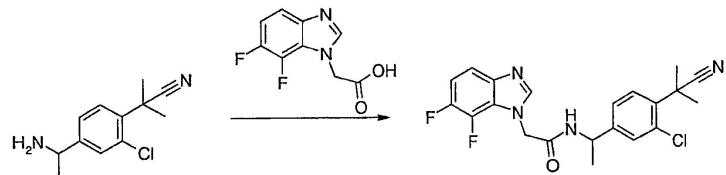
¹H NMR (400 MHz, 메탄올-D4) δ ppm 1.44 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 2.35
(s, 3 H) 5.02 - 5.14 (m, 2 H) 5.19 (q, $J=7.03$ Hz, 1 H) 6.99 (dd, $J=11.52, 7.42$ Hz, 1 H) 7.19 (dt,
 $J=8.15, 4.98$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H) 7.32 (dd, $J=8.01, 2.34$ Hz, 3 H) 7.39 (d, $J=8.20$
Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H), MS [M+H], 계산치:379.2, 실측치:379.2.

[0795]

[0796] 별법으로, 키랄 (-)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸페닐]에틸}-2-(7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드는 반응식 23에 기재된 바와 같이 제조된 키랄 중간체 (-)-2-[4-(1-아미노에틸)-3-메틸-페닐]-2-메틸

-프로판니트릴 및 상기 상응하는 산을 사용하여 바로 제조될 수 있다.

[0797] 실시예 29:



[0798]

(+) 및 (-)-N-{1-[3-클로로-4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

[0800]

무수 DMF (3.0 mL) 중 반응식 2에 따라 제조된 (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (285 mg, 1.35 mmol), 반응식 17에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)-2-클로로페닐]-2-메틸프로판니트릴 (300 mg 1.35 mmol) 및 DMAP (325 mg, 2.69 mmol)의 교반 용액에 HATU (511 mg, 1.35 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 메탄올 (200 μ L)로 회석하였다. 상기 용액을 시너지 극성 (4 μ) 21.2 x 50 mm 컬럼 (이동상: A = 물 (0.1% TFA), B = MeCN, 절은 40 내지 60% B 10분 구배 방법 이용)이 구비된 정제용 LCMS 시스템 상에서 바로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, TFA를 4 N NaOH 용액으로 중성화한 후, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 예상 생성물 (+) 및 (-)-N-{1-[3-클로로-4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 (300 mg, 55%)를 백색 고체로 제공하였다.

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- D_4) δ ppm 1.50 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.83 (s, 6

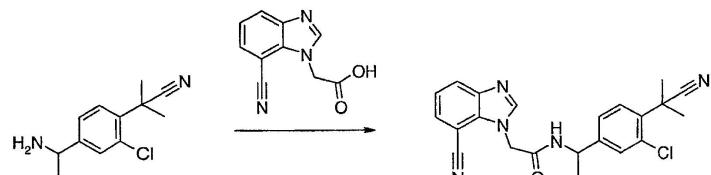
H) 5.02 (q, $J=7.03$ Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 7.17 (ddd, $J=11.33, 8.98, 7.42$ Hz, 1 H) 7.33 (dd, $J=8.20, 1.95$ Hz, 1 H) 7.43 (ddd, $J=8.89, 3.81, 1.37$ Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=2.34$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H), MS [M+H], 계산치: 379.1, 실태치: 379.3.

[0801]

상기 거울상이성질체는 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 80% A:20% B의 등용매 조성)로 분리될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0803]

실시예 30:



[0804]

(+) 및 (-)-N-{1-[3-클로로-4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드

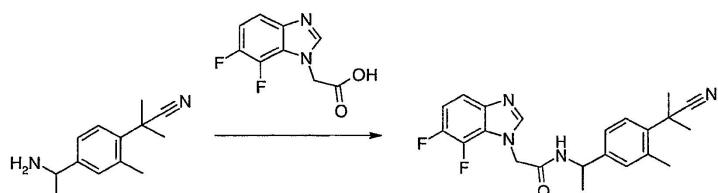
[0806]

무수 DMF (3.0 mL) 중 반응식 3에 따라 제조된 (7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (271 mg, 1.35 mmol), 반응식 17에 따라 제조된 2-[4-(1-아미노에틸)-2-클로로페닐]-2-메틸프로판니트릴 (300 mg 1.35 mmol) 및 DMAP (325 mg, 2.69 mmol)의 교반 용액에 HATU (511 mg, 1.35 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 메탄올 (200 μ L)로 회석하였다. 상기 용액을 시너지 극성 (4 μ) 21.2 x 50 mm 컬럼 (이동상: A = 물 (0.1% TFA), B = MeCN, 절은 40 내지 60% B 10분 구배 방법 이용)이 구비된 정제용 LCMS 시스템 상에서 바로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, TFA를 4 N NaOH 용액으로 중성화한 후, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 예상 생성물 (+) 및 (-)-N-{1-[3-클로로-4-(1-시아노-1-메틸에틸)페닐]에틸}-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트아미드 (290 mg, 53%)를 백색 고체로 제공하였다.

[0807] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-D₄) δ ppm 1.50 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.83 (s, 6 H) 5.02 (q, $J=7.03$ Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 7.17 (ddd, $J=11.33, 8.98, 7.42$ Hz, 1 H) 7.33 (dd, $J=8.20, 1.95$ Hz, 1 H) 7.43 (ddd, $J=8.89, 3.81, 1.37$ Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=2.34$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H), MS [M+H], 계산치: 417.1, 실측치: 417.3.

[0808] 상기 거울상이성질체는 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 80% A:20% B의 등용매 조성)로 분리될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0809] 실시예 31:



[0810]

[0811] (+) 및 (-)-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드

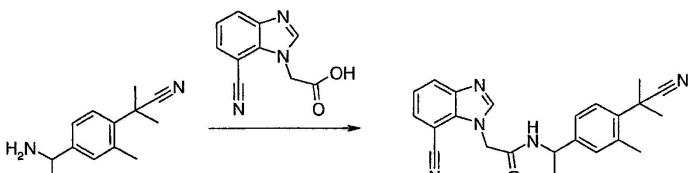
[0812] 무수 DMF (4.0 mL) 중 반응식 2에 따라 제조된 (6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (500 mg, 2.36 mmol), 반응식 16에 따라 제조된 2-{4-[1-아미노에틸]-2-메틸페닐}-2-메틸프로판니트릴 (477 mg, 2.36 mmol) 및 DMAP (570 mg, 4.71 mmol)의 교반 용액에 HATU (896 mg, 2.36 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 유기상을 증류수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하였다. 생성물을 시너지 극성 (4 μ) 21.2 x 50 mm 컬럼 (이동상: A = 물 (0.1% TFA), B = MeCN, 짧은 40 내지 60% B 10분 구배 방법 이용)이 구비된 정제용 LCMS 시스템 상에서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, TFA를 4 N NaOH 용액으로 중성화한 후, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 예상 생성물 (+) 및 (-)-2-(6,7-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드 (627 mg, 67%)를 백색 고체로 제공하였다.

^1H NMR (400 MHz, 메탄올-D₄) δ ppm 1.48 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.75 (s, 6 H) 2.61 (s, 3 H) 4.99 (q, $J=7.03$ Hz, 1 H) 5.12 (s, 2 H) 7.12 - 7.25 (m, 3 H) 7.33 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.42 (ddd, $J=8.89, 3.61, 1.17$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H), MS [M+H], 계산치: 397.2,

실측치: 397.2.

[0814] 상기 거울상이성질체는 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5 μ), 이동상: A = 헥산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 80% A:20% B의 등용매 조성)로 분리될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0815] 실시예 32:



[0816]

[0817] (+) 및 (-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드

[0818] 무수 DMF (2.0 mL) 중 반응식 3에 따라 제조된 (7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (100 mg, 0.50 mmol), 반응식 16에 따라 제조된 2-{4-[1-아미노에틸]-2-메틸페닐}-2-메틸프로판니트릴 (101 mg, 0.50 mmol) 및 DMAP (120 mg, 1.00 mmol)의 교반 용액에 HATU (189 mg, 0.50 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 메탄올 (200 μ L)로 희석하였다. 상기 용액을 시너지 극성 (4 μ) 21.2 x 50 mm 컬럼 (이동상: A = 물 (0.1% TFA), B = MeCN, 짧은 40 내지 60% B 10분 구배 방법 이용)이 구비된 정제용 LCMS 시스템 상에서 바로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, TFA를 4 N NaOH 용액으로 중성화한 후, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리

하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 예상 생성물 (+) 및 (-)-2-(7-시아노-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드 (143 mg, 75%)를 백색 고체로 제공하였다.

^1H NMR (400 MHz, 메탄올-D4) δ ppm 1.49 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H)

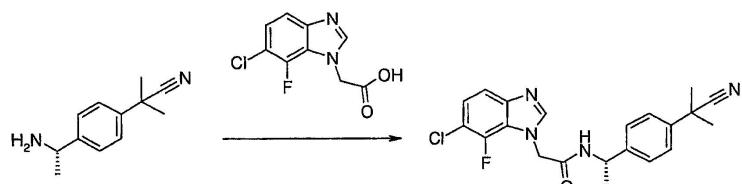
1.75 (s, 6 H) 2.61 (s, 3 H) 4.99 (q, $J=7.03$ Hz, 1 H) 5.28 - 5.40 (m, 2 H) 7.21 - 7.29 (m, 2 H) 7.33 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H) 7.69 (dd, $J=7.42, 0.78$ Hz, 1 H) 7.98 (dd, $J=8.20, 1.17$ Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) MS [M+H], 계산치: 386.2, 실측치: 386.2.

[0819]

[0820] 상기 거울상이성질체는 키랄 HPLC (길슨 정제용 펌프, 유속: 18 mL/분, 컬럼: 키랄셀 OD 21 x 250 mm (5μ), 이동상: A = 혼산 (0.1% DEA), B = EtOH (0.1% DEA), 80% A:20% B의 등용매 조성)로 분리될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0821]

실시예 33:



[0822]

(S)-(-)-2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드

[0823]

[0824] 무수 DMF (2.0 mL) 중 반응식 13에 따라 제조된 (6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (100 mg, 0.44 mmol), 반응식 20 또는 21에 따라 제조된 (S)-(-)-2-{4-[1-아미노에틸]페닐}-2-메틸프로판니트릴 (88.5 mg 0.44 mmol) 및 DMAP (106 mg, 0.88 mmol)의 교반 용액에 HATU (166 mg, 0.44 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 메탄올 (200 μ L)로 희석하였다. 상기 용액을 시너지 극성 (4 μ) 21.2 x 50 mm 컬럼 (이동상: A = 물 (0.1% TFA), B = MeCN, 점은 40 내지 60% B 10분 구배 방법 이용)이 구비된 정제용 LCMS 시스템 상에서 바로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, TFA를 4 N NaOH 용액으로 중성화한 후, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 예상 생성물 (S)-(-)-2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드 (290 mg, 53%)를 투명한 고체로 제공하였다.

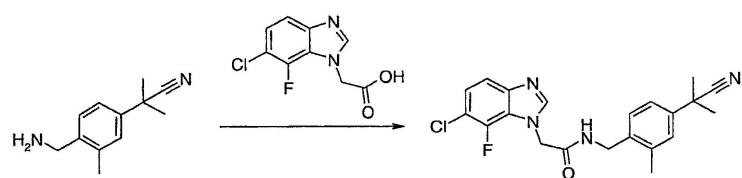
^1H NMR (400 MHz,

메탄올-D4) δ ppm 1.50 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.69 (s, 6 H) 5.03 (q, $J=7.01$ Hz, 1 H) 5.07 - 5.18 (m, 2 H) 7.29 (dd, $J=9.37, 6.64$ Hz, 3 H) 7.39 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.44 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 8.14 (s, 1 H) MS [M+H], 계산치: 399.1, 실측치: 399.2, $[\alpha]_D = -138^\circ$ (C=0.5

메탄올)

[0825]

실시예 34:



[0826]

2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-{1-[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-3-메틸페닐]에틸}아세트아미드

[0827]

[0828] 무수 DMF (2.0 mL) 중 반응식 13에 따라 제조된 (6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산 (85 mg, 0.37 mmol), 반응식 19에 따라 제조된 2-[4-(아미노메틸)-3-메틸페닐]-2-메틸프로판니트릴 (70 mg 0.37 mmol) 및 DMAP (90 mg, 0.74 mmol)의 교반 용액에 HATU (142 mg, 0.37 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 메탄올 (200 μ L)로 희석하였다. 상기 용액을 시너지 극성 (4 μ) 21.2 x 50 mm 컬럼 (이동상: A = 물 (0.1% TFA), B = MeCN, 점은 30 내지 60% B 10분 구배 방법 이용)이 구비된 정제용 LCMS 시스템 상에서 바로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, TFA를 4 N NaOH 용액으로 중성화한 후, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 예상 생성물 2-(6-클로로-7-플루오로-1H-벤즈

이미다졸-1-일)-N-{[4-(1-시아노-1-메틸에틸)-2-메틸벤질]아세트아미드 (18 mg, 12%)를 투명한 고체로 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-D₄) δ ppm 1.46 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.68 (s, 6 H) 2.38 (s, 3 H) 5.05 - 5.16 (m, 2 H) 5.21 (q, J=6.90 Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.35 (dd, J=8.98, 1.95 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.98 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H), MS [M+H], 계산치: 413.2, 실큐치:

413.3

[0830] 약리:

[0832] 인간 TRPV1의 생물학적 평가, 칼슘 동원 FLIPR (상표명) 분석

[0833] 전체 세포에서 약물 유도된 세포내 Ca²⁺ 수준을 모니터링하는 384 플레이트-기재 화상 분석을 이용하여 본 발명의 화합물 활성 (IC₅₀)을 측정하였다. HEK T-Rex 세포 (인간 태아 신장, 테트라시클린-조절된 세포)에서 발현된 수용체인 hTRPV1 (인간 일시적 전위 수용체 V1, 위치 589에 폐닐알라닌 대신 류신이 존재하도록 변형된 기탁 번호 AAM89472에 해당함)의 활성화를 몰레큘라 디바이시즈(Molecular Devices) FLIPR II (상표명) 장치에서 형광 신호의 증가에 따라 정량화하였다. 화합물에 의한 hTRPV1의 억제를 20 nM 캡사이신 활성화에 대해 반응하는 형광 신호의 감소로 측정하였다. HEK T-Rex hVR1 유도성 세포를, 10% 소태아혈청 (위센트(Wisent), 090850), 2 mM L-글루타민 (위센트, 609-065-EL), 5 μg/ml 블라스티시딘 S HCL (인비트로겐(Invitrogen) R-210-01) 및 350 μg/ml 제오신 (인비트로겐 R-250-05)을 갖는 보충된 둘베코(Dulbecco) 변형 이글 배지 1X (DMEM, 위센트, 319-005-CL)에서 성장시켰다. 상기 세포를 가습 인큐베이터 (5% CO₂ 및 37°C) 내 선별 작용제가 없는 DMEM 배지에서 16시간 동안 10000개 세포/웰/50 μl로 또는 48시간 동안 5500개 세포/웰/50 μl로 384-블랙 폴리리신 코팅 플레이트 (팔콘(falcon), BD)에 플레이팅하였다. 실험 16시간 전에 HEK T-Rex hVR1 세포를 0.1 μg/ml 테트라시클린 (인비트로겐, 550205)을 사용하여 유도하였다. 실험 당일에 세포 플레이트를 뒤집어 배지를 제거하였다. 칼슘 지시제 염료 FLUO-4 AM 4 μM (몰레큘라 브로브즈(Molecular Probes) F14202) 및 플로로닉 F-127 0.004% (인비트로겐 P3000MP)와 함께 30 μl의 행크(Hank) 균형염 용액, 1 mM CaCl₂ 및 5 mM 글루코스 pH 7.4 (위센트, 311-520-VL)의 로딩 용액을 랩시스템즈 멀티드롭(Labsystems multidrop)을 이용하여 각 웰에 첨가하였다. 상기 플레이트를 실험 시작 전 30-40분 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 스카트론 엠블라(Skatron Embra, 몰레큘라 디바이시즈사)를 사용하여 세포를 분석 완충액에서 4회 세척하여 잔류 완충액 25 μL/웰을 남기고 인큐베이션을 종결하였다. 이어서, 세포 플레이트를 FLIPR에 옮기고, 화합물 첨가를 준비하였다. 실험 당일에, FLIPR 장치에 의한 첨가를 위해 캡사이신 및 화합물을 3배 농도 범위 (10 포인트 연속 희석)로 희석하였다. 모든 칼슘 분석을 위해, 10초 동안 기준 판독값을 얻은 후에 12.5 μl의 화합물을 첨가하여 37.5 μl의 총 웰 부피가 되게 하였다. 효능제를 첨가하기 전 총 300초 동안 60개의 영상에 대해서는 매 초마다, 이어서 23개의 영상에 대해서는 10초마다 데이터를 수집하였다. 효능제를 첨가하기 전 10초 동안 제2 기준 판독값을 얻은 후, 12.5 μl의 효능제 또는 완충액을 첨가하여 50 μl의 최종 부피를 얻었다. 효능제 자극 후에, FLIPR로 총 280초 동안 60개의 영상에 대해서는 매 초마다, 이어서 21개의 영상에 대해서는 10초마다 데이터 수집을 계속하였다. 보드 CCD 카메라 상에서 FLIPR에 의한 필터 1 (방출 520-545 nm)을 사용하여 형광 방출을 판독하였다.

[0834] hVR1에 대해 길항 특성을 갖는 화합물은 캡사이신 첨가에 대해 반응하여 세포내 칼슘 증가를 억제하고, 결과적으로 형광 신호를 감소시킬 것이다. FLIPR 프로그램에 의해 캡사이신 첨가시 곡선하 형광 계산치의 합으로서 데이터가 송출되었다. 비-선형 곡선-피팅 프로그램 (ID 비지니스 솔루션즈 리미티드(ID Business Solutions Limited, 영국 길포드 소재)의 XL피트 버전 5.0.6)의 시그모이달 피팅(sigmoidal fit)을 이용하여 데이터를 분석하였다. 각 화합물에 대한 최대 억제, 힐 경사(Hill slope) 및 IC₅₀ 데이터가 생성되었다.

[0835] 약어 목록:

[0836] VR1 바닐로이드 수용체 1

[0837] IBS 과민성 대장 증후군

[0838] IBD 염증성 장 질환

[0839] FLIPR 형광 화상 플레이트 판독기

[0840] GERD 위-식도 역류 질환

[0841]	DRG	후근 신경절
[0842]	BSA	소 혈청 알부민
[0843]	HEPES	4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-에탄술폰산
[0844]	EGTA	에틸렌 글리콜-비스(2-아미노에틸에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산
[0845]	DMEM	돌베코 변형 이글 배지