

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0040958
(43) 공개일자 2011년04월20일

(51) Int. Cl.

C07D 235/06 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7004602

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월30일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년02월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/052225

(87) 국제공개번호 WO 2010/014794

국제공개일자 2010년02월04일

(30) 우선권주장

61/084,770 2008년07월30일 미국(US)

(71) 출원인

온코세라피 사이언스 가부시기가이샤

일본, 가나가와 213-0012, 가와사키시, 다카쓰구,
사카도 3쵸메 2-1

(72) 발명자

오타니 미츠아키

일본국 213-0012 가나가와 가와사키시 다카쓰구
사카도 3쵸메 2-1 온코세라피 사이언스 가부시키
가이샤 나이

마츠오 요

일본국 213-0012 가나가와 가와사키시 다카쓰구
사카도 3쵸메 2-1 온코세라피 사이언스 가부시키
가이샤 나이

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 벤조이미다졸 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 글라이코젠 합성 카이네이즈-3 베타 저해제

(57) 요약

본 발명은 벤조이미다졸 유도체를 제공한다. 본 발명의 화합물은 글라이코젠 합성 키나아제-3 베타 저해제로 유용하다.

(72) 발명자

리 웡푸

미국 뉴욕 12065 클리프튼 파크, 케임브리지 예비
뉴 38

워커 조엘 알.

미국 뉴욕 12303 스킵터디, 테리 예비뉴 38

젠킨스 데이비드 엠.

미국 뉴욕 12047 코호스, 폰다 로드 96

아흐메드 페안

미국 뉴욕 12110 래섬, 벨 예비뉴 23

오사와 류지

일본국 213-0012 가나가와 가와사키시 다카쓰구 사
카도 3쵸메 2-1 온코세라피 사이언스 가부시키가이
샤 나이

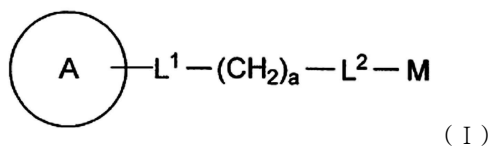
히사다 쇼지

일본국 213-0012 가나가와 가와사키시 다카쓰구 사
카도 3쵸메 2-1 온코세라피 사이언스 가부시키가이
샤 나이

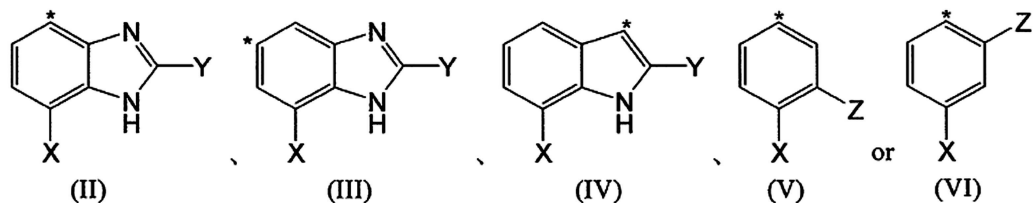
특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)로 나타내는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체:



(여기에서, 고리 A는 하기 화학식으로 표시되고:



여기에서

X는 할로젠 또는 하이드록실이고;

Y는 수소, 페닐, 티오펜-2-일, 퓨란-2-일, 시클로프로필, 또는 시클로페닐이고;

Z는 5-10원 헤테로사이클로 치환된 카보닐아미노이고; 및

$\text{L}^1 - (\text{CH}_2)_a - \text{L}^2 - \text{M}$ 은 *에 위치하고;

여기에서, L^1 은 $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$ 또는 단일결합이고;

L^2 는 $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{COOR}^1)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 및 단일결합으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 R^1 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

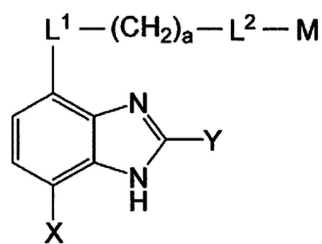
M은 하이드록실, 카르복실, 아마이드, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬카보닐, C_6-C_{14} 아릴, C_6-C_{14} 아릴 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{14} 아릴카보닐, C_6-C_{14} 아릴설포닐, 5-14원 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기, 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 C_1-C_6 알킬, 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 설포닐 및 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서 R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

여기에서, 상기 C_1-C_6 알킬, 상기 C_1-C_6 알킬카보닐, 상기 C_6-C_{14} 아릴, 상기 C_6-C_{14} 아릴 C_1-C_6 알킬, 상기 C_6-C_{14} 아릴카보닐, 상기 C_6-C_{14} 아릴설포닐, 상기 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기, 상기 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 설포닐은 각각 독립적으로 그룹 A로부터 선택되는 1-3개의 치환기로 임의 치환되고;

여기에서 그룹 A는 하이드록실, 옥소, 니트로, 아미노, 아마이드, 할로젠, 설파모일, 트리플루오로메틸, p-톨루엔설포닐아미노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬카보닐아미노 및 C_1-C_6 알킬설포닐아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 및 a는 0-5의 정수이다).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (I-II)으로 표시되는 화합물:



(I - II)

(여기에서

L^1 은 -CONH-이고;

L^2 는 단일결합이고;

M은 C_6-C_{10} 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기이고, 각 치환기는 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환된다).

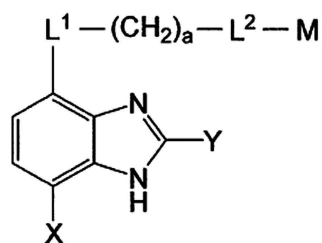
청구항 3

제2항에 있어서, 상기 M은 페닐, 이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-5-일, 티오펜-2-일, 피롤-2-일, 1,3-티아졸-2-일, 2-피라졸린-4-일 또는 이소옥사졸-4-일이고, 각 치환기는 그룹 B로부터 각각 독립적으로 선택되는 1-2개의 치환기로 임의 치환되고;

여기에서 그룹 B는 플루오로, 하이드록실, 옥소, 아미노, 메틸, 메톡시 및 설파모일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (I - II)으로 표시되는 화합물:



(I - II)

(여기에서

L^1 은 -CONH-이고;

L^2 는 -NH-이고;

M은 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬카보닐, C_6-C_{10} 아릴카보닐, C_6-C_{10} 아릴설포닐, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기, 또는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 설포닐이고, 각 치환기는 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환된다).

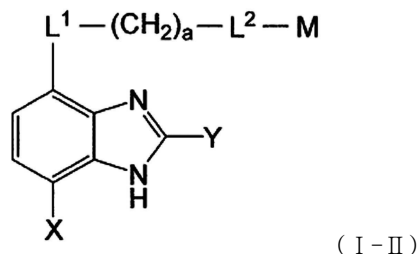
청구항 5

제4항에 있어서, 상기 M은 에틸, 이소프로필, 메틸카보닐, 피리딘-2-일, 페닐카보닐, 페닐설포닐 또는 4-피리딜

설폰닐이고, 각 치환기는 그룹 C로부터 각각 독립적으로 선택되는 1-2개의 치환기로 임의 치환되고; 여기에서 그룹 C는 클로로, 하이드록실, 메틸, 메틸카보닐아미노, 메틸설폰닐아미노 및 p-톨루엔설폰닐아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식(I-II)으로 표시되는 화합물:



(여기에서

L^1 은 $-\text{CONH}-$ 이고;

L^2 는 $-\text{CH}(\text{COOR}^1)-$ 이고, 여기서 R^1 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; 및

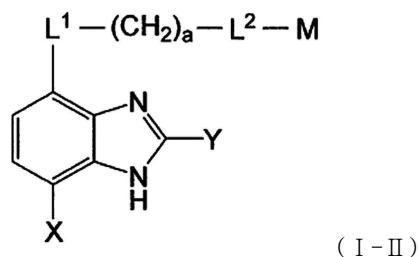
M은 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 C_1-C_4 알킬이고, 각 치환기는 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환된다).

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 화합물에서 M은 메틸, 페닐메틸, 인돌-3-일메틸 또는 이미다졸-4-일메틸이고, 각 치환기는 1-2개의 하이드록실기로 임의 치환되는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식(I-II)으로 표시되는 화합물:



(여기에서

L^1 은 $-\text{CONH}-$ 이고;

L^2 는 $-\text{O}-$ 이고;

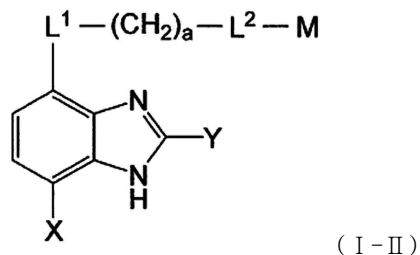
M는 C_6-C_{10} 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기이고, 각 치환기는 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환된다).

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 M은 페닐 또는 피리딘-2-일이고, 각 치환기는 그룹 D로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환되고; 여기에서 그룹 D는 아마이드, 니트로, 트리플루오로메틸 및 p-톨루엔설폰일 아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식(I-II)으로 표시되는 화합물:



(여기에서

L^1 은 $-\text{CONH}-$ 이고;

L^2 는 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ 이고;

M은 하이드록실, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

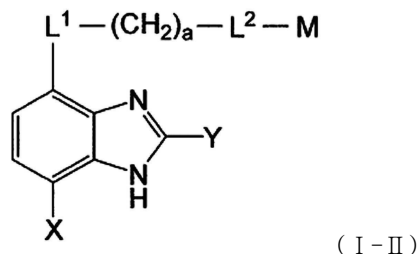
여기에서 상기 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬 및 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기는 각각 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환된다).

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 M은 하이드록실, 페닐메틸, t-부틸, 또는 이미다졸-5-일메틸인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식(I-II)으로 표시되는 화합물:



(여기에서

L^1 은 $-\text{CONH}-$ 이고;

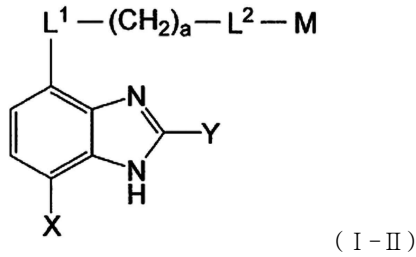
L^2 는 단일결합이고; 및

M은 $-NR^2R^3$ 이고;

여기에서 R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환된 C_1-C_4 알킬이다).

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식(I-II)으로 표시되는 화합물:



(여기에서

L^1 은 $-NHCO-$ 이고;

L^2 는 $-NH-$, $-CH=CH-$ 또는 단일결합이고;

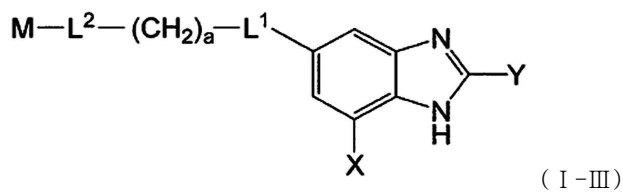
M은 C_6-C_{10} 아릴 또는 상기 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기이고, 각 치환기는 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환된다).

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 M은 1 또는 2개의 하이드록실, 또는 이미다졸-5-일기를 임의로 가지는 페닐인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식(I-III)으로 표시되는 화합물:



(여기에서

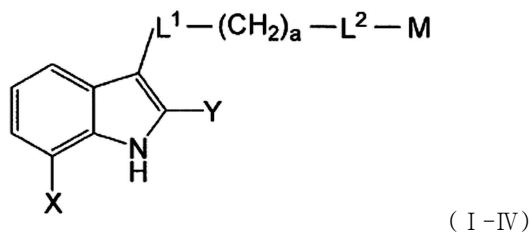
L^1 은 $-CONH-$ 또는 단일결합이고;

L^2 는 단일결합이고;

M은 아마이드 또는 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환되는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기이다).

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (I-IV)으로 표시되는 화합물:



(여기에서

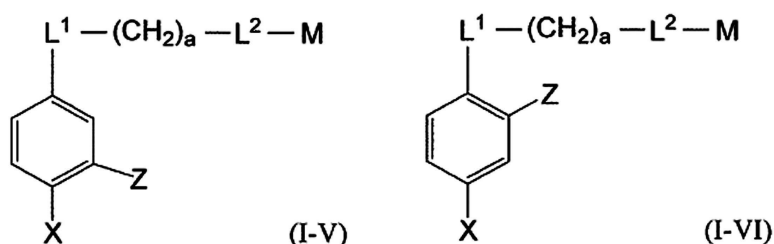
L^1 은 -CONH-이고;

L^2 는 단일결합이고;

M은 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로부터 임의 선택되는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기이다).

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (I-V) 또는 (I-VI)으로 표시되는 화합물:



(여기에서

L^1 은 -CONH-이고;

L^2 는 단일결합이고;

M은 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로부터 임의 선택되는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기이다).

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 L^1 및 L^2 는 모두 단일결합이고;

M은 카르복실 또는 아마이드이고; 및

a는 0인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제16항 및 18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Y는 티오펜-2-일인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제16항 및 18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Y는 푸란-2일인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제16항 및 18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Y는 페닐인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제16항 및 18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Y는 시클로프로필인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제16항 및 18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Y는 시클로페닐인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제16항 및 18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Y는 수소인 화합물.

청구항 25

제1항, 제17항 및 18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Z는 티오펜-2-일카보닐아미노인 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 화합물은

7-하이드록시-N-[2-(페닐설폰아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
N-[2-(4-클로로페닐설폰아미도)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
N-[2-(5-카르바모일피리딘-2-일옥시)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
N-(2,4-디플루오로벤질)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
7-하이드록시-N-(4-설펜아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
7-하이드록시-N-(3-메톡시페네틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
N-[2-(5-아세트아미도피리딘-2-일아미노)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
7-하이드록시-N-(4-설펜아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
7-하이드록시-N-{2-[5-(메틸설폰아미도)피리딘-2-일아미노]에틸}-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,

7-하이드록시-N-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 7-하이드록시-N-[2-(4-니트로페녹시)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사 아미드,
 메틸3-하이드록시-2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]프로판산,
 N-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 (S)-2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-인돌-3-일)프로피온산,
 7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-N-[2-(티오펜-2-일)에틸]-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 N-(2-아세트아미도에틸)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 N-3-(1H-이미다졸-2-일)프로필]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 메틸2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(4-하이드록시페닐)프로판산,
 N-[2-(1H-이미다졸-2-일)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-페네틸-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-[2-(1-메틸-1H-피롤-2-일)에틸]-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-(티아졸-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 7-하이드록시-N-[3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-일)프로필]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카
 르복사아미드,
 N-(2-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 1-(2-시클로프로필-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-3-(4-하이드록시페닐)우레아,
 N-(2-시클로프로필-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-2-(4-하이드록시페닐)아세트아미드,
 2-시클로페닐-4-하이드록시-N-(4-하이드록시페네틸)-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드,
 N-(4-아미노페네틸)-2-시클로페닐-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드,
 4-하이드록시-N-(4-하이드록시페네틸)-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드,
 N-(4-아미노페네틸)-4-하이드록시-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드,
 4-하이드록시-N-페네틸-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드 ,
 7-하이드록시-N-(3-메톡시페네틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 N-(4-플루오로페네틸)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 7-하이드록시-N-[2-(피리딘-4-설포아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 7-하이드록시-N-[2-(4-메틸벤즈아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 7-하이드록시-N-(티아졸-2-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-N-[2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일옥시)에틸]-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르
 복사아미드,
 7-하이드록시-N-[2-(피리딘-2-일아미노)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 7-하이드록시-N-(4-하이드록시페네틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 7-하이드록시-N-{2-[4-(4-메틸페닐설포아미도)페녹시]에틸}-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아
 미드,
 (S)-2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-이미다졸-5-일)프로피온산,

(S)-메틸 2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-인돌-3-일)프로판산,
 (S)-메틸 2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판산,
 7-하이드록시-N-[3-(2-하이드록시에틸아미노)프로필]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 N-[3-(이소프로필아미노)프로필]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 (S)-7-하이드록시-N-(1-하이드록시-3-페닐프로판-2-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산,
 (S)-7-하이드록시-N-(1-하이드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 (R)-7-하이드록시-N-[1-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판-2-일]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 N-(3,4-디하이드록시벤질)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-(2-[5-(4-메틸페닐설폰아미도)피리딘-2-일아미노]에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 N-(3,4-디하이드록시페네틸)-2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[(i)이미다졸-4-카르복사아미드,
 2-시클로프로필-N-(4-하이드록시페닐)-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드,
 2-시클로프로필-4-하이드록시-N-(4-설파모일페네틸)-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드
 2-시클로프로필-N-(4-플루오로페네틸)-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드,
 2-시클로프로필-N-(2,3-디하이드록시프로필)-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드,
 2-시클로프로필-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드,
 7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사아미드(실시예 No. 65),
 N-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사아미드,
 N-{5-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸카르바모일]-2-하이드록시페닐}티오펜-2-카르복사아미드,
 N-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]-7-플루오로-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드,
 N-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]-7-하이드록시-1H-인돌-3-카르복사아미드,
 (E)-3-(1H-이미다졸-5-일)-N-(7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)아크릴아미드,
 N-(7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판아미드, 및
 N-(5-하이드록시-2-(피페리딘-3-일카르바모일)페닐)티오펜-2-카르복사아미드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 27

카르복시알킬로 치환된 아닐린 유도체를 니트릴과 산의 존재하에 반응시키는 단계;

중간체 아미딘을 고리화하여 벤즈이미다졸 유도체를 얻는 단계;

벤즈이미다졸 유도체의 카르복시알킬을 비누화하는 단계; 및

상기 단계에서 얻은 카르복실산을 아민 유도체와 커플링하거나(커플링 이후 추가적으로 변형, 확장 가능), 또는 상기 카르복실산은 아민으로 전환시킨 다음 카르복실산 유도체와 커플링하여(커플링 이후 추가적으로 변형, 확장 가능) 아미드를 형성시켜 제2항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물을 얻는 단계를 포함하는 제2항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물의 제조방법.

청구항 28

인돌유도체에 무수 트리플루오로아세트산을 처리하여 트리플루오로메틸케톤을 얻는 단계;

카르복실산으로 가수분해하는 단계; 및

상기 카르복실산을 아민 유도체와 커플링하여 제16항의 화합물을 얻는 단계를 포함하는 제16항의 화합물의 제조 방법.

청구항 29

카르복실시알킬로 치환된 아닐린 유도체를 카르복실산 유도체와 커플링하는 단계;

상기 단계에서 얻은 아미드의 카르복시메틸을 가수분해하여 카르복실산을 얻는 단계; 및

상기 카르복실산을 아민 유도체와 커플링하여 제17항의 화합물을 얻는 단계를 포함하는 제17항의 화합물의 제조 방법.

청구항 30

적어도 하나의 제1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 조성물은 알츠하이머 질환, 조광증, 우울증, 편두통 및 2형 당뇨병으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환의 예방 또는 치료에 이용가능한 약학적 조성물.

청구항 32

적어도 하나의 제1항의 화합물을 포함하는 글라이코겐 합성 키나제-3 베타 저해제.

명세서

기술분야

[0001] 우선권주장

[0002] 본 출원은 2008년 7월 30일에 제출된 미합중국 가출원 제61/084,770호의 이익을 주장하고, 모든 내용은 본 명세서에 통합된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 글라이코겐 합성 카이네이즈-3(GSK3) 활성을 억제하는 화합물, 이의 제조방법 및 상기 화합물을 유효 성분으로 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 글라이코겐 합성 카이네이즈-3(GSK3)은 인산화반응을 통한 글리코겐 합성 비활성화 단백질로서 처음 규명된 프롤린-유도 세린-트레오닌 키나제이다. 두 이성질체는 알파(GSK3 알파) 및 베타(GSK3베타)로 밝혀졌고, 이들은

서로 높은 아미노산 상동성도를 나타낸다. 선행연구에서는 GSK3베타가 에너지 신진대사, 신경세포 성장 및 조직 패턴 형성에 관여하는 것으로 보고되었다(Plyte SE, et al., Biochim. Biophys. Acta, 1114:147-162, 1992).

[0006] 알츠하이머 질환을 포함하는 신경퇴행성 자연요법(Neurodegenerative naturopathies)은 프롤린-유도 세린/트레오닌 인산화반응 부위의 미세소관-관련 타우 단백질의 비정상적인 인산화에 의해 특징된다(Lee VM, et al., Annu. Rev. Neurosci. 24: 1121-1159, 2001.). GSK3베타는 질환-관련 부위에서 비정상 타우 인산화를 매가하는 중요한 후보로서 밝혀졌다(Hanger DP, et al., Neurosci. Lett. 147: 58-62, 1992., Ishiguro K, et al., J. Biol. Chem. 267: 10897-10901, 1992., Mandelkow EM, et al., FEBS Lett. 314: 315-321, 1992. and PaudelHK, et al., J. Biol. Chem. 268: 23512-23518, 1993.). 따라서, GSK3베타는 알츠하이머 질환을 포함하는 신경퇴행성 타우병증(tauopathies)의 치료적 중재를 위한 유용한 타겟이다.

[0007] 리튬 카보네이트, 리튬 시트레이트 및 리튬 염화물은 보통 조광증, 우울장애 및 편두통을 포함하는 다양한 장애의 치료에 사용되고, 또한 단극성 우울증에 이용되는 다른 표준 약물의 효과를 증가시키는 "강화제(augmenting agent)"로서 사용된다. 리튬은 GSK3베타 저해제이므로, GSK3베타 저해는 다양한 상기 장애의 치료를 위한 유용한 타겟이다.

[0008] 비만 당뇨병 마우스의 GSK3의 활성은 대조군보다 약 두 배 정도 높고(Eldar-Finkelman H, et al., diabetes, 48:1662-1666, 1999), 2형 당뇨병 환자의 GSK3의 활성 및 발현은 정상인보다 상대적으로 상당히 높다고 보고되어 있다(Nikoulina SE, et al., diabetes, 49:263-271, 2000). 그러므로, GSK3 저해제는 글루코즈 합성을 저해함으로써 2형 당뇨병의 치료에 유용하다.

[0009] GSK3베타 저해제들은 함께 섭취되면 알츠하이머 질환, 조광증, 우울증, 편두통 및 2형 당뇨병과 같은 광범위한 질환에 사용될 수 있으므로, GSK3베타 의존 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 이러한 저해제를 개발하는 것이 매우 필요하게 되었다.

[0010] 본 발명자들은 이미다졸 유도체가 GSK3베타의 활성을 선택적으로 저해할 수 있으므로 GSK3베타 의존 질환의 치료 및/또는 예방용 저해제로 유용함을 알아냈다.

발명의 내용

해결하려는 과제

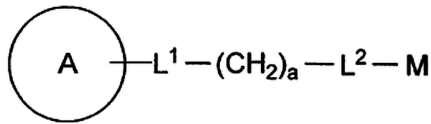
[0011] 따라서, 본 발명의 목적은 GSK3베타에 대한 높은 저해 활성을 갖는 GSK3베타 저해제를 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 상기 저해제의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 및 이성질체를 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

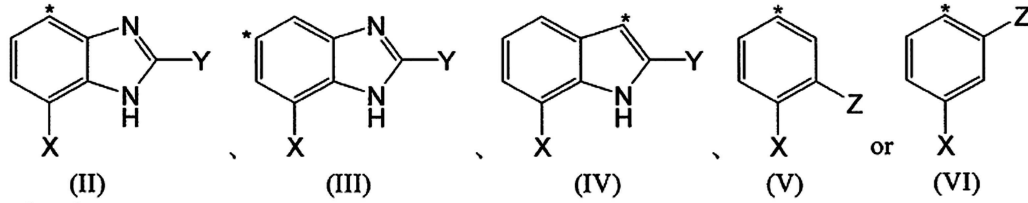
[0014] 본 발명의 일 실시 형태에 있어서, 화학식(I)의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체가 제공된다:



(I)

여기에서,

고리 A는 하기 화학식으로 표시되고:



여기에서

X는 할로젠 또는 하이드록실이고;

Y는 수소, 페닐, 티오펜-2-일, 퓨란-2-일, 시클로프로필, 또는 시클로페닐이고;

Z는 5-10원 헤테로사이클로 치환된 카보닐아미노이고; 및

$\text{L}^1 - (\text{CH}_2)_a - \text{L}^2 - \text{M}$ 은 *에 위치하고;

여기에서, L^1 은 $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$ 또는 단일결합이고;

L^2 는 $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{COOR}^1)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 및 단일결합으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 R^1 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; 및

M은 하이드록실, 카르복실, 아마이드, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬카보닐, C_6-C_{14} 아릴, C_6-C_{14} 아릴 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{14} 아릴카보닐, C_6-C_{14} 아릴설포닐, 5-14원 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기, 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 C_1-C_6 알킬, 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 설포닐 및 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서 R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

여기에서, 상기 C_1-C_6 알킬, 상기 C_1-C_6 알킬카보닐, 상기 C_6-C_{14} 아릴, 상기 C_6-C_{14} 아릴 C_1-C_6 알킬, 상기 C_6-C_{14} 아릴카보닐, 상기 C_6-C_{14} 아릴설포닐, 상기 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기, 상기 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 설포닐은 각각 독립적으로 그룹 A로부터 선택되는 1-3개의 치환기로 임의 치환되고;

여기에서 그룹 A는 하이드록실, 옥소, 니트로, 아미노, 아마이드, 할로젠, 설파모일, 트리플루오로메틸, p-톨루엔설포닐아미노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬카보닐아미노 및 C_1-C_6 알킬설포닐아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 및 a는 0-5의 정수이다.

발명의 효과

본 발명은 GSK3베타 저해 효과를 가지는 신규 벤조이미다졸 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 GSK3-베타 저해용 약학적 조성물로 사용될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 GSK3베타에 의한 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 정의
- [0031] 본 발명에서, "알킬"은 어떠한 헤테로 원자 또는 불포화 탄소-탄소 결합을 포함하지 않는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 그룹을 나타낸다. " C_1 - C_6 알킬"은 1-6 탄소원자를 가지는 알킬기를 나타낸다. " C_1 - C_4 알킬"은 1-4 탄소원자를 가지는 알킬기를 나타낸다.
- [0032] 일례로 " C_1 - C_6 알킬"은 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 1-부틸, 2-부틸, 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸 및 2,3-디메틸-2-부틸을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0033] 본 발명에서 "알콕시"는 -OR로 나타내는 기를 나타내고, 여기서 R은 알킬이다.
- [0034] " C_1 - C_6 알콕시"는 1-6 탄소 원자를 가지는 알콕시기를 나타낸다. " C_1 - C_4 알콕시"는 1-4 탄소 원자를 가지는 알콕시기를 나타낸다.
- [0035] 일례로 " C_1 - C_6 알콕시"는 메톡시, 에톡시, 1-프로필옥시, 2-프로필옥시, 2-메틸-1-프로필옥시, 2-메틸-2-프로필옥시, 1-부틸옥시, 및 2-부틸옥시를 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0036] 본 발명에서, "카보닐"은 $-(C=O)-$ 로 표시되는 기를 나타낸다.
- [0037] 본 발명에서, " C_1 - C_6 알킬카보닐"은 C_1 - C_6 알킬에 결합된 카보닐기를 나타낸다. " C_1 - C_4 알킬카보닐"은 C_1 - C_4 알킬에 결합된 카보닐기를 나타낸다.
- [0038] 일례로 " C_1 - C_6 알킬카보닐"은 메틸카보닐, 에틸카보닐, 1-프로필카보닐, 2-프로필카보닐, n-부틸카보닐, s-부틸카보닐, t-부틸카보닐, 및 2-에틸부틸카보닐을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0039] 본 발명에서, "아미노"는 수소가 치환기로 임의로 치환되어 $-NH_2$ 로 표시되는 기를 나타낸다.
- [0040] 본 발명에서 " C_1 - C_6 알킬 카보닐아미노"는 C_1 - C_6 알킬카보닐에 결합된 아미노기를 나타낸다. " C_1 - C_4 알킬카보닐아미노"는 C_1 - C_4 알킬카보닐에 결합된 아미노기를 나타낸다.
- [0041] 일례로 " C_1 - C_6 알킬카보닐아미노"는 메틸카보닐아미노, 에틸카보닐아미노, 1-프로필카보닐아미노, 2-프로필카보닐아미노, n-부틸카보닐아미노, s-부틸카보닐아미노, t-부틸카보닐아미노 및 2-에틸부틸카보닐아미노를 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0042] 본 발명에서, "설폰일"은 $-SO_2-$ 로 표시되는 기이다.
- [0043] 본 발명에서, " C_1 - C_6 알킬설폰일"은 C_1 - C_6 알킬에 결합하는 설폰일기를 나타낸다. " C_1 - C_4 알킬설폰일"은 C_1 - C_4 알킬에 결합하는 설폰일기를 나타낸다.
- [0044] 일례로 " C_1 - C_6 알킬설폰일"은 메틸설폰일, 에틸설폰일, 1-프로필설폰일, 2-프로필설폰일, n-부틸설폰일, s-부틸설폰일, t-부틸설폰일 및 2-에틸부틸설폰일을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0045] 본 발명에서, " C_1 - C_6 알킬설폰일아미노"는 " C_1 - C_6 알킬설폰일"에 결합된 아미노기를 나타낸다. " C_1 - C_4 알킬설폰일아미노"는 " C_1 - C_4 알킬설폰일"에 결합된 아미노기를 나타낸다.
- [0046] 일례로 " C_1 - C_6 알킬설폰일아미노"의 예로 메틸설폰일아미노, 에틸설폰일아미노, 1-프로필설폰일아미노, 2-프로필설폰일아미노, n-부틸설폰일아미노, s-부틸설폰일아미노, t-부틸설폰일아미노 및 2-에틸부틸설폰일아미노를 포

함하나, 이에 한정하지 않는다.

- [0047] 본 발명에서, "아릴"은 방향족 탄소 고리계를 나타낸다. " C_6-C_{14} 아릴"은 6-14원 아릴 고리를 나타낸다. " C_6-C_{10} 아릴"은 6-10원 아릴 고리를 나타낸다.
- [0048] 일례로 " C_6-C_{14} 아릴"는 페닐, 나프틸 및 안트릴을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0049] 본 발명에서, " C_6-C_{14} 아릴 C_1-C_6 알킬"은 수소 원자가 " C_6-C_{14} 아릴"로 치환된 " C_1-C_6 알킬"을 나타낸다. " C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬"은 수소 원자가 " C_6-C_{10} 아릴"로 치환된 " C_1-C_4 알킬"을 나타낸다.
- [0050] 일례로 " C_6-C_{14} 아릴 C_1-C_6 알킬"은 벤질, 페네틸 및 안트릴메틸을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0051] 본 발명에서, " C_6-C_{14} 아릴카보닐"은 " C_6-C_{14} 아릴"에 결합된 카보닐기를 나타낸다. " C_6-C_{10} 아릴카보닐"은 " C_6-C_{10} 아릴"에 결합된 카보닐기를 나타낸다.
- [0052] 일례로 " C_6-C_{14} 아릴카보닐"은 페닐카보닐, 나프틸카보닐 및 안트릴카보닐을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0053] 본 발명에서, " C_6-C_{14} 아릴설폰"은 " C_6-C_{14} 아릴"에 결합된 설폰기를 나타낸다. " C_6-C_{10} 아릴설폰"은 " C_6-C_{10} 아릴"에 결합된 설폰기를 나타낸다.
- [0054] 일례로 " C_6-C_{14} 아릴설폰"은 페닐설폰, 나프틸설폰 및 안트릴설폰을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0055] 본 발명에서, "불포화 또는 방향족 헤테로사이클기"는 고리계에 하나 이상의 헤테로 원자를 가지는 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기를 나타낸다. "5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기"는 5-14원자를 포함하는 고리인 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기를 나타낸다. "5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기"는 5-10원자를 포함하는 고리인 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기를 나타낸다.
- [0056] 일례로, "5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기"는 이미다졸릴, 피롤릴, 피리딜, 티에닐, 퓨릴, 시아졸릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴 및 인돌릴을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0057] 본 발명에서, "5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 C_1-C_6 알킬"은 수소 원자가 "5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기"로 치환된 상기 " C_1-C_6 알킬"를 나타낸다. "5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 C_1-C_4 알킬"은 수소 원자가 "5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기"로 치환된 상기 " C_1-C_4 알킬"를 나타낸다.
- [0058] 일례로 "5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 C_1-C_6 알킬"은 이미다졸릴메틸, 피롤릴메틸, 피리딜메틸, 티에닐메틸, 퓨릴메틸, 시아졸릴메틸, 피라졸릴메틸, 피라졸리닐메틸, 옥사졸릴메틸, 이소옥사졸릴메틸 및 인돌릴메틸을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0059] 본 발명에서, "5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 설폰"은 "5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기"에 결합된 설폰기를 나타낸다. "5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 설폰"은 "5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기"에 결합된 설폰기를 나타낸다.
- [0060] 일례로, "5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 설폰"은 이미다졸릴설폰, 피롤릴설폰, 피리딜설폰, 티에닐설폰, 퓨릴설폰, 시아졸릴설폰, 피라졸릴설폰, 피라졸리닐설폰, 옥사졸릴설폰, 이소옥사졸릴설폰 및 인돌릴설폰을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0061] 본 발명에서, "5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 카보닐아미노"는 "5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기"에 결합된 카보닐 그룹을 포함하는 아미노기를 나타낸다.
- [0062] 일례로 "5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 카보닐아미노"는 이미다졸릴카보닐아미노, 피롤릴카보닐아미노, 피리딜카보닐아미노, 티에닐카보닐아미노, 퓨릴카보닐아미노, 시아졸릴카보닐아미노, 피라졸릴카보닐아미노, 피라졸리닐카보닐아미노, 옥사졸릴카보닐아미노, 이소옥사졸릴카보닐아미노 및 인돌릴카보닐아미노를 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0063] 본 발명에서, "포화 헤테로사이클기"는 고리계 내에 하나 이상의 헤테로 원자를 가지는 포화 헤테로사이클기를 나타낸다. "5-14원 포화 헤테로사이클기"는 5-14원자로 이루어진 고리의 포화 헤테로사이클기를 나타낸다. "5-

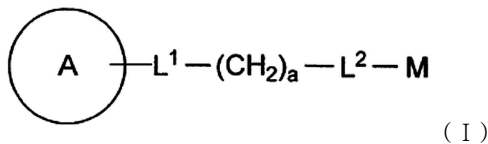
10원 치환된 헤테로사이클기"는 5-10원자로 이루어진 고리의 포화 헤테로사이클기를 나타낸다.

[0064] 일례로 "5-14원 포화 헤테로사이클기"는 피롤리딘, 피페리딘, 페피라지딘, 몰폴리딘 및 티오몰폴리딘을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.

[0065] 염은 산 및 염기의 중화 반응으로부터 형성되는 생성물로서 정의된다. 염은 양이온(양전하 이온) 및 음이온(음전하 이온)과 구성되는 이온성 화합물이므로, 상기 생성물은 전기적으로 중성이다. 이런 구성성분 이온들은 무기물뿐만 아니라 유기물일 수 있다.

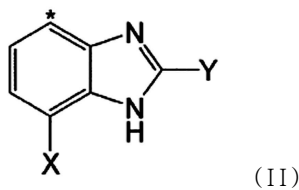
[0066] 수화물은 무기 화학 및 유기 화학에 사용되는 용어로서 물을 포함하는 물질을 나타낸다. 용매화물은 용매 분자와 혼합된 용액 내의 분자를 나타낸다. 이성질체는 분자식은 같으나, 구조식이 다른 화합물이다. 더 구체적으로, 이성질체는 기하이성질체, 광학이성질체, 입체이성질체, 화합물의 호변이성질체 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0067] 본 발명은 하기 화학식(I)로 표시되는 화합물을 포함한다:



[0069] 본 발명의 화학식(I)의 화합물 중에서, 바람직하게는:

[0070] A는 (II)이고,



[0072] 여기에서,

[0073] X는 할로젠 또는 하이드록실이고;

[0074] Y는 페닐, 티오펜-2-일, 퓨란-2-일, 시클로프로필, 또는 시클로페닐이고; 고리(II)는 * 위치에 $-\text{L}^1 - (\text{CH}_2)_a - \text{L}^2 - \text{M}$ 으로 치환되고;

[0075] L^1 은 $-\text{CONH}-$ 또는 $-\text{NHCO}-$ 이고;

[0076] L^2 는 $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{COOR}^1)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, 및 단일결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 R^1 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0077] M은 하이드록실, 카르복실, 아마이드, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬카보닐, C_6-C_{14} 아릴, C_6-C_{14} 아릴 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{14} 아릴카보닐, C_6-C_{14} 아릴설포닐, 5-14원 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기, 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 C_1-C_6 알킬, 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 설포닐 또는 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0078] 여기서 R^2 및 R^3 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

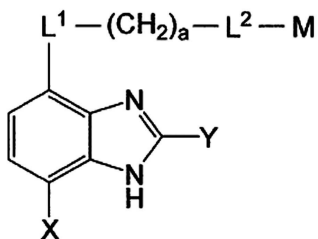
[0079] 상기 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬카보닐, C_6-C_{14} 아릴, C_6-C_{14} 아릴 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{14} 아릴카보닐, C_6-C_{14} 아릴설포닐,

5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기, C₁-C₆ 알킬로 치환된 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기 및 5-14원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 설포닐은 각각 독립적으로 그룹 A로부터 선택되는 1-3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0080] 여기서 그룹 A는 하이드록실, 옥소, 니트로, 아미노, 아마이드, 할로젠, 설파모일, 트리플루오로메틸, p-톨루엔설포닐아미노, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬카보닐아미노 및 C₁-C₆ 알킬설포닐아미노로 이루어고; 및

[0081] a는 0-5의 정수이다.

[0082] 바람직한 일례로, 본 발명은 하기 화학식(I-II)으로 표시되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성질체를 제공한다:



[0083] (I-II)

[0084] 여기에서

[0085] L¹은 -CONH-;

[0086] L²는 단일결합;

[0087] M은 C₆-C₁₀ 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기이고, 각 치환기는 상기 그룹 A로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환되고; 및

[0088] X, Y 및 a는 상기 화학식(I)에 표시되는 실시형태에서 정의한 바와 같다.

[0089] 이러한 실시형태에 있어서, M은 페닐, 이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-5-일, 티오펜-2-일, 피롤-2-일, 1,3-티아졸-2-일, 2-피라졸린-4-일 및 이소옥사졸-4-일로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이는 하기 그룹 B로부터 각각 독립적으로 선택되는 1-2개의 치환기로 임의 치환되고; 및 Y는 티오펜-2-일, 퓨란-2-일, 페닐, 시클로프로필 및 시클로페닐로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

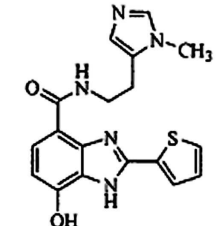
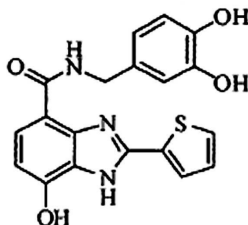
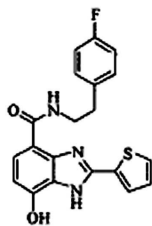
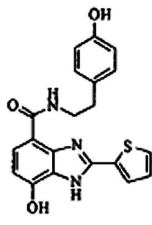
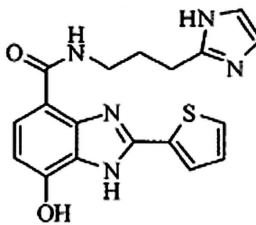
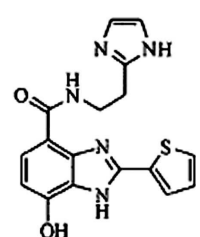
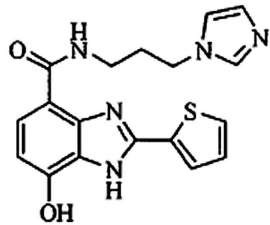
[0090] 그룹 B는 플루오로, 하이드록실, 옥소, 아미노, 메틸, 메톡시 및 설파모일로 이루어진다.

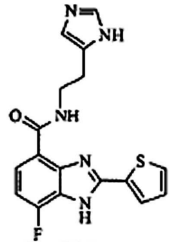
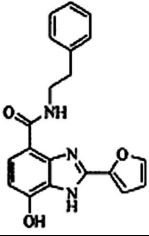
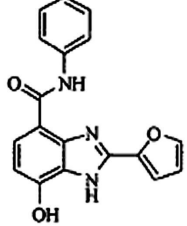
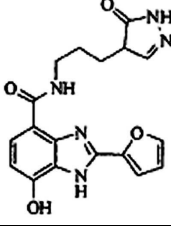
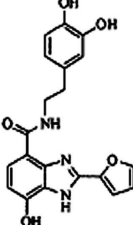
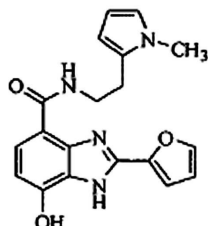
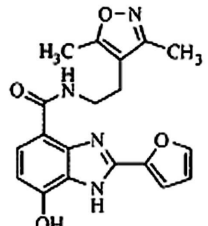
[0091] 바람직한 화합물은: 표 1에 나타난 실시예 8, 9, 10, 20, 21, 22, 23, 35, 37, 44, 45, 57, 62, 76, 77, 78, 79, 80, 84, 85, 86, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 101, 102로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 수화물 및 용매화물을 제공한다.

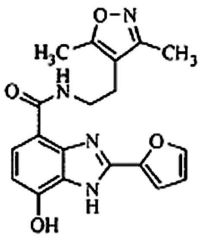
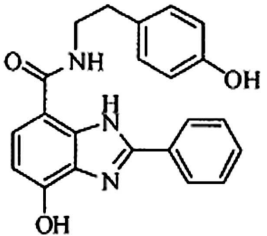
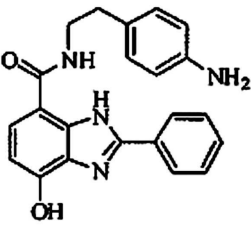
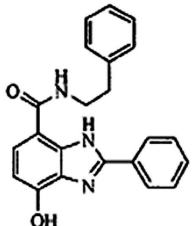
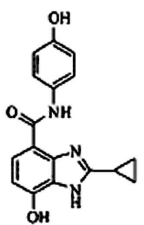
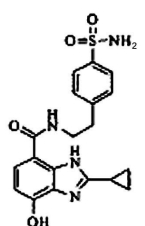
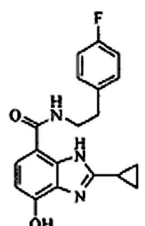
표 1

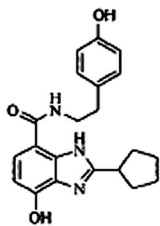
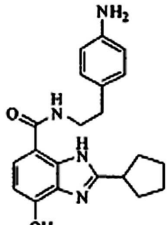
[0092]

실시예 번호	구조	화합물
8		7-하이드록시-N-(4-설파모일벤질)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
9		N-(2,4-디플루오로벤질)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
10		7-하이드록시-N-(티아졸-2-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
20		7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-N-[2-(티오펜-2-일)에틸]-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
21		7-하이드록시-N-(4-설파모일페네틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
22		7-하이드록시-N-(3-메톡시페네틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
23		7-하이드록시-N-(3-메톡시페네틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

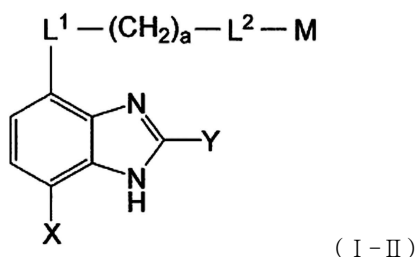
35		7-하이드록시-N-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
37		N-(3,4-디하이드록시벤질)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
44		N-(4-플루오로페네틸)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
45		7-하이드록시-N-(4-하이드록시페네틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
57		N-(3-(1H-이미다졸-2-일)프로필)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
62		N-[2-(1H-이미다졸-2-일)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
76		N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

90		N-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]-7-플루오로-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
77		2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-페네틸-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
78		2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
79		7-하이드록시-N-[3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-일)프로필]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
80		N-(3,4-디하이드록시페네틸)-2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
84		2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-N-(2-(1-메틸-1H-피롤-2-일)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
85		N-(2-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

86		2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-(티아졸-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
92		4-하이드록시-N-(4-하이드록시페네틸)-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드
93		N-(4-아미노페네틸)-4-하이드록시-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드
94		4-하이드록시-N-페네틸-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드
91		2-시클로프로필-N-(4-하이드록시페닐)-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드
101		2-시클로프로필-4-하이드록시-N-(4-설포모일페네틸)-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드
102		2-시클로프로필-N-(4-플루오로페네틸)-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

95		2-시클로헥닐-4-하이드록시-N-(4-하이드록시페네틸)-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드
96		N-(4-아미노페네틸)-2-시클로헥닐-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

[0093] 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식(I-II)으로 표시되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성질체를 제공한다:



[0094] 여기서

[0095] L^1 은 $-\text{CONH}-$ 이고;

[0096] L^2 는 $-\text{NH}-$ 이고;

[0097] M은 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬카보닐, C_6-C_{10} 아릴카보닐, C_6-C_{10} 아릴설포닐, 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 설포닐이고, 이는 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환되고; 및

[0099] X, Y 및 a는 상기 일레의 화학식(I)에 정의한 바와 같다.

[0100] 이러한 실시형태에 있어서, M은 에틸, 이소프로필, 메틸카보닐, 피리딘-2-일, 페닐카보닐, 페닐설포닐 및 4-피리딜설포닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이는 그룹 C로부터 각각 독립적으로 선택되는 1-2개의 치환기로 임의 치환되고, 및 Y는 티오펜-2-일 및 퓨란-2-일로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

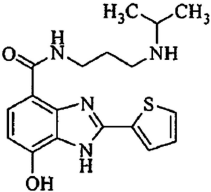
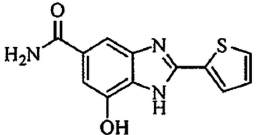
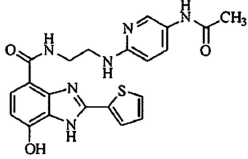
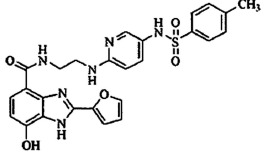
[0101] 그룹 C는 클로로, 하이드록실, 메틸, 메틸카보닐아미노, 메틸설포닐아미노 및 p-톨루엔설포닐아미노로 이루어진다.

[0102] 바람직한 일실시형태에 있어서, 본 발명은: 하기 표 2의 실시예 11, 12, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 69, 70 및 89로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 수화물 및 용매화물을 제공한다.

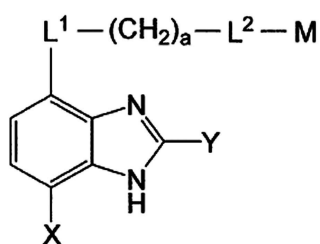
표 2

[0103]

실시예 번호	구조	화합물
11		7-하이드록시-N-[2-(피리딘-2-일아미노)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
12		7-하이드록시-N-[3-(2-하이드록시에틸아미노)프로필]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
38		7-하이드록시-N-[2-(페닐설폰아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
39		N-[2-(4-클로로페닐설폰아미도)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
40		7-하이드록시-N-[2-(피리딘-4-설폰아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
41		7-하이드록시-N-[2-(4-메틸벤즈아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
42		N-(2-아세트아미도에틸)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

43		N-[3-(이소프로필아미노)프로필]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
69		7-하이드록시-N-(2-[5-(메틸설포아미도)피리딘-2-일아미노]에틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
70		N-[2-(5-아세트아미도피리딘-2-일아미노)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
89		2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-(2-[5-(4-메틸페닐설포아미도)피리딘-2-일아미노]에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

[0104] 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식(I-II)으로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



(I-II)

[0106] 여기에서

[0107] L^1 은 -CONH-이고;

[0108] L^2 는 -CH(COOR¹)-이고, 여기서 R¹은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0109] M은 C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₁-C₄ 알킬 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고, 이는 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환되고; 및

[0110] X, Y 및 a는 상기 화학식(I)로 표시되는 실시형태에서 정의한 바와 같다.

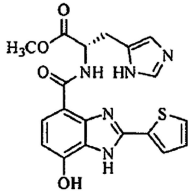
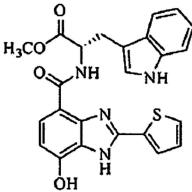
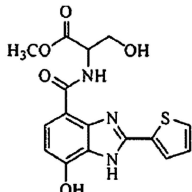
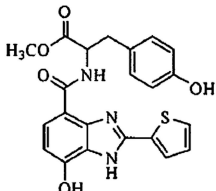
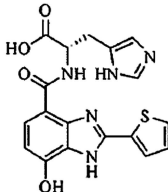
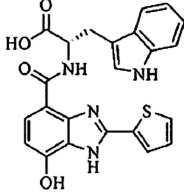
[0111] 이러한 실시 형태에 있어서, M은 메틸, 페닐메틸, 인돌-3-일메틸 및 이미다졸-4-일메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이는 1-2개의 하이드록시기로 임의 치환되고, 및 Y는 티오펜-2-일이다.

[0112] 바람직한 일실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 표 3의 실시예 13, 14, 15, 16, 71 및 72로 이루어지는 군으로

부터 선택되는 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 수화물 및 용매화물을 제공한다.

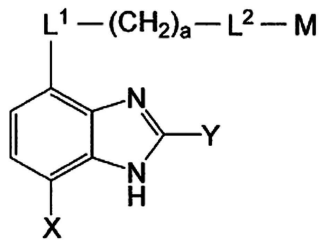
표 3

[0113]

실시예 번호	구조	화합물
13		(S)-메틸 2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판산
14		(S)-메틸 2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-인돌-3-일)프로판산
15		메틸 3-하이드록시-2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]프로판산
16		메틸 2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(4-하이드록시페닐)프로판산
71		(S)-2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-이미다졸-5-일)프로피온산
72		(S)-2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-인돌-3-일)프로피온산

[0114]

다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식(I-II)으로 표시되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성질체를 제공한다:



(I - II)

여기에서

L^1 은 -CONH-이고;

L^2 는 -O-이고;

M는 C_6-C_{10} 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기이고, 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환되고;

X, Y 및 a는 상기 화학식(I)로 표시되는 실시형태에서 정의한 바와 같다.

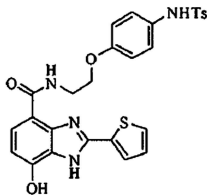
이러한 실시형태에 있어서, M은 페닐 또는 피리딘-2-일이고, 이는 하기 그룹 D로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환되고, 및 Y는 바람직하게 티오펜-2-일로 이루어진다.

그룹 D는 아마이드, 니트로, 트리플루오로메틸 및 p-톨루엔설포닐아미노로 이루어진다.

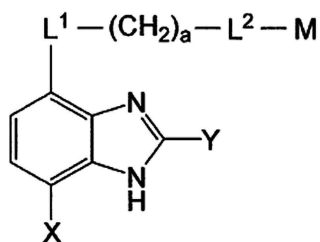
바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 표 4의 실시예 49, 50, 73 및 74로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 수화물 및 용매화물을 제공한다.

표 4

실시예 번호	구조	화합물
49		N-[2-(5-카르바모일피리딘-2-일옥시)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
50		7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-N-[2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일옥시)에틸]-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
73		7-하이드록시-N-[2-(4-니트로페녹시)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

74		(S)-2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-이미다졸-5-일)프로피온산
----	---	---

[0125] 또 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식(I-II)로 표시되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성질체를 제공한다:



[0126] 여기서

[0128] L^1 은 -CONH-이고;

[0129] L^2 는 -CH(CH₂OH)-이고;

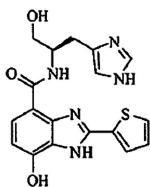
[0130] M은 하이드록실, C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴 C₁-C₄ 알킬 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고, 상기 C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴 C₁-C₄ 알킬 및 1-2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기는 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환되고; 및

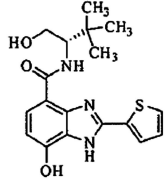
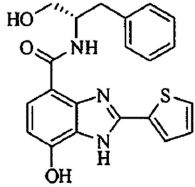
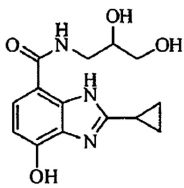
[0131] X, Y 및 a는 상기 화학식(I)로 표시되는 실시형태에서 정의한 바와 같다.

[0132] 이러한 실시형태에 있어서, M은 바람직하게, 하이드록실, 페닐메틸, t-부틸, 또는 이미다졸-5-일메틸이고, 및 Y는 티오펜-2-일 및 시클로프로필로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

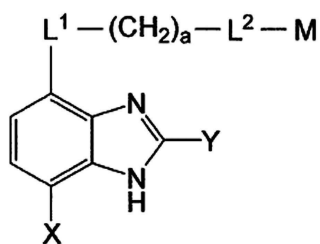
[0133] 바람직한 일실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 표 5의 실시예 17, 18, 19 및 97로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 수화물 및 용매화물을 제공한다.

표 5

실시예 번호	구조	화합물
17		(R)-7-하이드록시-N-[1-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판-2-일]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

18		(S)-7-하이드록시-N-(1-하이드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
19		(S)-7-하이드록시-N-(1-하이드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
97		2-시클로프로필-N-(2,3-디하이드록시프로필)-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

[0135] 또 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식(I-II)로 표시되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성질체를 제공한다:



(I-II)

[0137] 여기에서

[0138] L^1 은 -CONH-이고;

[0139] L^2 는 단일결합이고;

[0140] M은 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 이고;

[0141] 여기에서 R^2 및 R^3 는 독립적으로 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의의 치환된 C_1 - C_4 알킬이고; 및

[0142] X, Y 및 a는 상기 화학식(I)로 표시되는 실시형태에서 정의한 바와 같다.

[0143] 이러한 실시형태에 있어서, Y는 티오펜-2-일 및 시클로프로필로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0144] 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 표 6의 실시예 36 및 98로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 수화물 및 용매화물을 제공한다.

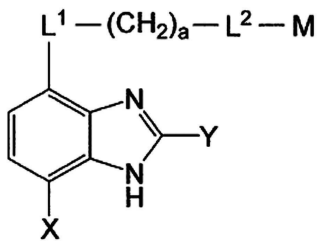
표 6

[0145]

실시예	구조	화합물
36		N-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드
98		2-시클로프로필-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

[0146]

다른 바람직한 일실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식(I-II)으로 표시되는 화합물 또는 그의 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성질체를 제공한다:



[0147]

(I-II)

[0148]

여기에서

[0149]

L^1 은 -NHCO-이고;

[0150]

L^2 는 -NH-, -CH=CH- 또는 단일결합이고;

[0151]

M은 C_6 - C_{10} 아릴 또는 상기 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기이고, 이는 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환되고; 및

[0152]

X, Y 및 a는 상기 일례의 화학식(I)로 표시되는 실시형태에서 정의한 바와 같다.

[0153]

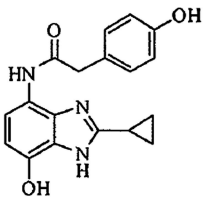
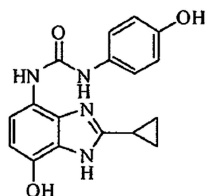
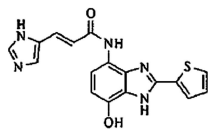
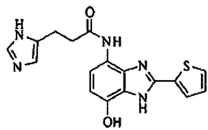
이러한 실시형태에 있어서, M은 바람직하게 1 또는 2 하이드록실을 임의로 포함하는 페닐 또는 이미다졸-5-일이고, Y는 시클로프로필 또는 티오펜-2-일이다.

[0154]

바람직한 일실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 표 7의 실시예 107, 108, 120 및 121로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 수화물 및 용매화물을 제공한다.

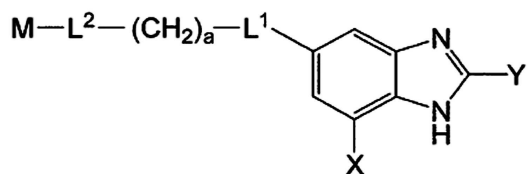
표 7

[0155]

실시예	구조	화합물
107		N-(2-(2-시클로프로필-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-2-(4-하이드록시페닐)아세트아미드
108		1-(2-(2-시클로프로필-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-3-(4-하이드록시페닐)우레아
120		(E)-3-(1H-이미다졸-5-일)-N-(7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일) 아크릴아미드
121		N-(7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판아미드

[0156]

또 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식(I-III)로 표시되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성질체를 제공한다:



(I-III)

[0157]

여기에서

[0158]

L¹은 -CONH-또는 단일결합이고;

[0159]

L²는 단일결합이고;

[0160]

M은 아미드 또는 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의의 치환되는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 3 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기이고; 및

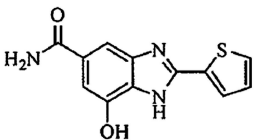
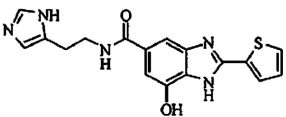
[0162]

X, Y 및 a는 상기 화학식(I)로 표시되는 실시형태에서 정의한 바와 같다.

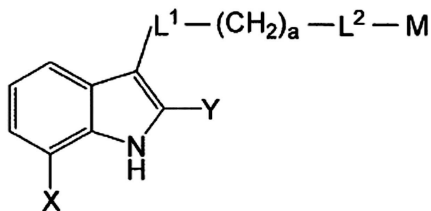
[0163] 실시형태에서 Y는 티오펜-2-일이다.

[0164] 바람직한 일실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 표 7의 실시예 65 및 66로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 수화물 및 용매화물을 제공한다.

표 8

[0165]	실시예	구조	화합물
	65		7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사아미드
	66		N-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사아미드

[0166] 또 다른 바람직한 일례로, 본 발명은 하기 화학식(I-IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성질체를 제공한다:



(I-IV)

[0167] 여기에서

[0169] L¹은 -CONH-이고;

[0170] L²는 단일결합이고;

[0171] M은 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로부터 임의 선택되는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기이고; 및

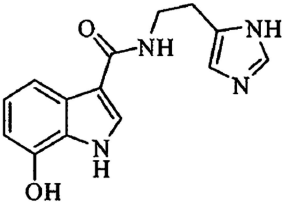
[0172] X, Y 및 a는 상기 화학식(I)로 표시되는 실시형태에서 정의한 바와 같다.

[0173] 이 실시형태에서 Y는 수소이다.

[0174] 바람직한 일실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 표 9의 실시예 110로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 수화물 및 용매화물을 제공한다.

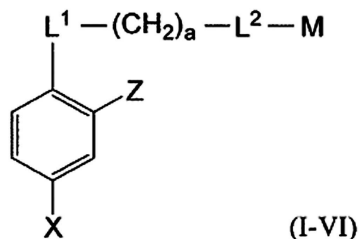
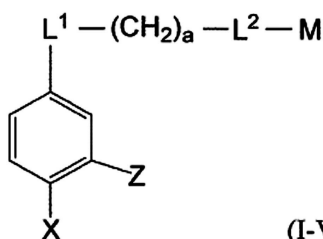
표 9

[0175]

실시예	구조	화합물
110		N-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]-7-하이드록시-1H-인돌-3-카르복사아미드

[0176]

또 다른 바람직한 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (I-V), (I-VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성질체를 제공한다:



[0177]

[0178]

여기에서

[0179]

L^1 은 $-\text{CONH}-$ 이고;

[0180]

L^2 는 단일결합이고;

[0181]

M은 상기 그룹 A로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로부터 임의 선택되는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 가지는 5-10원 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클기이고; 및

[0182]

X, Z 및 a는 상기 화학식 (I)로 표시되는 실시형태에서 정의한 바와 같다.

[0183]

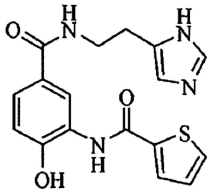
이 실시형태에서 Z는 바람직하게 티오펜-2-일카보닐아미노이다.

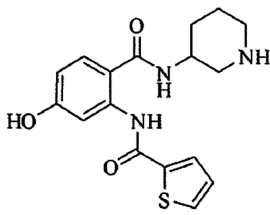
[0184]

바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 표 10의 실시예 112 및 122로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 수화물 및 용매화물을 제공한다.

표 10

[0185]

실시예	구조	화합물
112		N-{5-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸카르바모일]-2-하이드록시페닐} 티오펜-2-카르복사아미드

122		N-(5-하이드록시-2-(피페리딘-3-일카르바모일)페닐)티오펜-2-카르복사아미드
-----	---	--

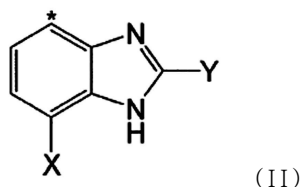
[0186] 또 다른 바람직한 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식(I-VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성질체를 제공한다:



[0187]

[0188] 여기에서

[0189] 고리 A는 하기 화학식으로 표시되고;



[0190]

[0191] M은 카르복실이고;

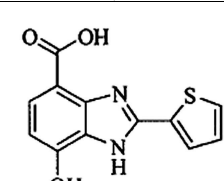
[0192] X, Y, Z 및 a는 상기 화학식(I)로 표시되는 실시형태에서 정의한 바와 같다.

[0193] 이 실시형태에서, 고리 A는 바람직하게 화학식(II)이다.

[0194] 바람직한 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 표 11의 실시예 1의 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그, 수화물 및 용매화물을 제공한다.

표 11

[0195]

실시예	구조	화합물
1		7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산

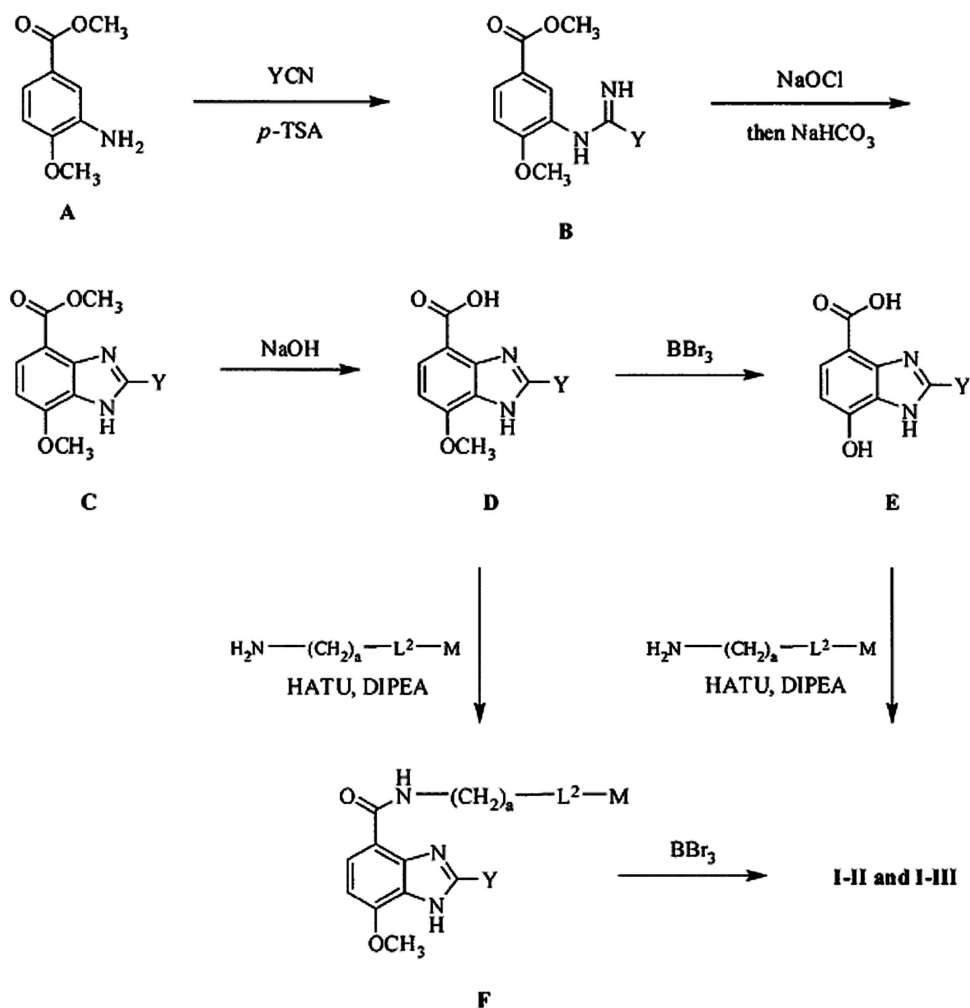
[0196] 상기 본 발명의 화학식(I)의 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있고, 상기 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 약학적으로 허용가능한 염의 대표적인 예로는 염산, 브롬화 수소산, 인산 또는 설폰산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 트리플루오로아세트산, 구연산, 개미산, 말레산, 옥살산, 석신산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만델산, 아스코르브산 또는 말릭산, 메탄설폰산, 또는 파라 톨루엔설폰산과 같은 유기산을 상기 화학식(I)의 화합물에 첨가함으로써 얻어지는 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 상기 산은 종래의 방법 및 염기의 제조에 사용될 수 있는 옥살산을 포함하는 약학적으로 허용가능하지 않은 다른 산에 의해 제조될 수 있다.

[0197] 대안적으로, 본 발명의 화학식(I)의 화합물은 또한 무기 또는 유기 염기를 첨가함으로써 얻어지는 염을 포함하는 무기 또는 유기염기로부터 유도된 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다.

[0198] 예를들어, 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨을 포함하는 알칼리, 또는 수산화 칼슘, 수산화 마그네슘, 수산화 알루미늄 또는 수산화 암모늄을 포함하는 알칼리토금속 수산화염이 상기 화합물의 무기염 제조에 사용될 수 있다. 나아가, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민을 포함하는 유기염기는 상기 화합물의 유기염의 제조에 사용될 수 있다.

[0199] 상기 바람직한 본 발명의 화학식(I-II) 및 (I-III)의 화합물은 하기 반응식(I)로 제조될 수 있다.

[0200] 반응식(I)



[0201]

[0202] 여기에서,

[0203] p-TSA는 p-톨루엔설폰산이고,

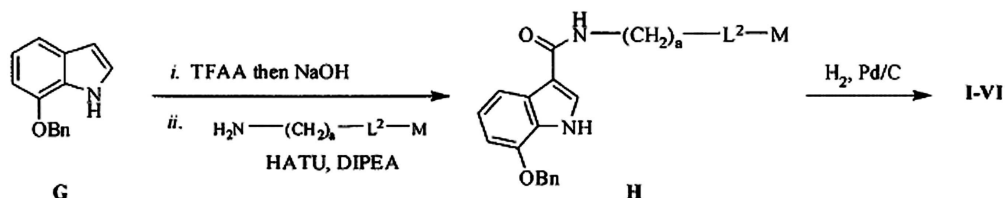
[0204] HATU는 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로니움 헥사플루오로포스페이트 메타나미늄이고, DIPEA는 N,N-디이소프로필에틸아민 및 Y(Y가 수소일때 제외), a, L² 및 M은 상기에 나타난 바와 같다.

[0205] 아닐린 A는 p-톨루엔설폰산의 존재하에 나이트릴과 반응시켜 아미딘 B를 생성한다. 상기 아미딘 B는 치아염소산 나트륨으로 염소화되고, 탄산수소나트륨을 사용하여 고리화되어 벤조이미다졸 C를 형성한다. 중간체 C는 수산화 나트륨으로 비누화되어 베크시산 D로 생성한다. 화합물 D는 삼브롬화붕소 처리되어 하이드록시산을 생성한다.

하이드록시산 E는 HATU를 사용하여 다양한 아민과 반응하여 화학식 I-II의 화합물을 생성한다. 화합물 D는 또한 HATU 존재하에 다양한 아민과 반응하여 아마이드 F를 생성한다. 아마이드 F는 삼브롬화붕소로 처리되어 화학식(I-III)의 화합물을 생성한다.

[0206] 상기 바람직한 본 발명의 화학식(I-IV)의 화합물은 하기 반응식(II)로 제조될 수 있다.

[0207] 반응식(II)

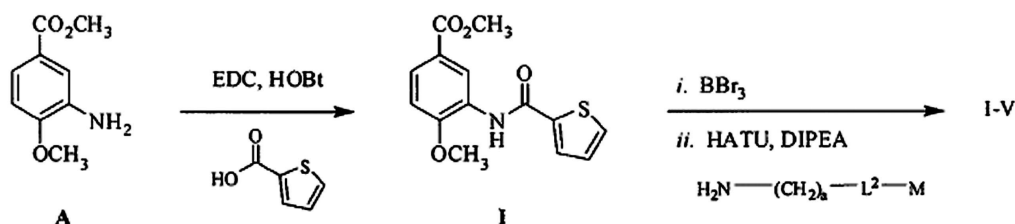


[0208]

[0209] 화합물 G는 TFAA(무수 트리플루오로아세트산)와 반응한 뒤, 바로 염기로 가수분해하여 중간체 카르복시산을 생성하고, HATU를 사용하여 커플링하여 화합물 H를 생성한다. 화합물 H는 수소화 반응하여 화학식(I-VI)의 화합물을 생성한다.

[0210] 상기 바람직한 본 발명의 화학식(I-V)의 화합물은 하기 반응식(III)로 제조될 수 있다.

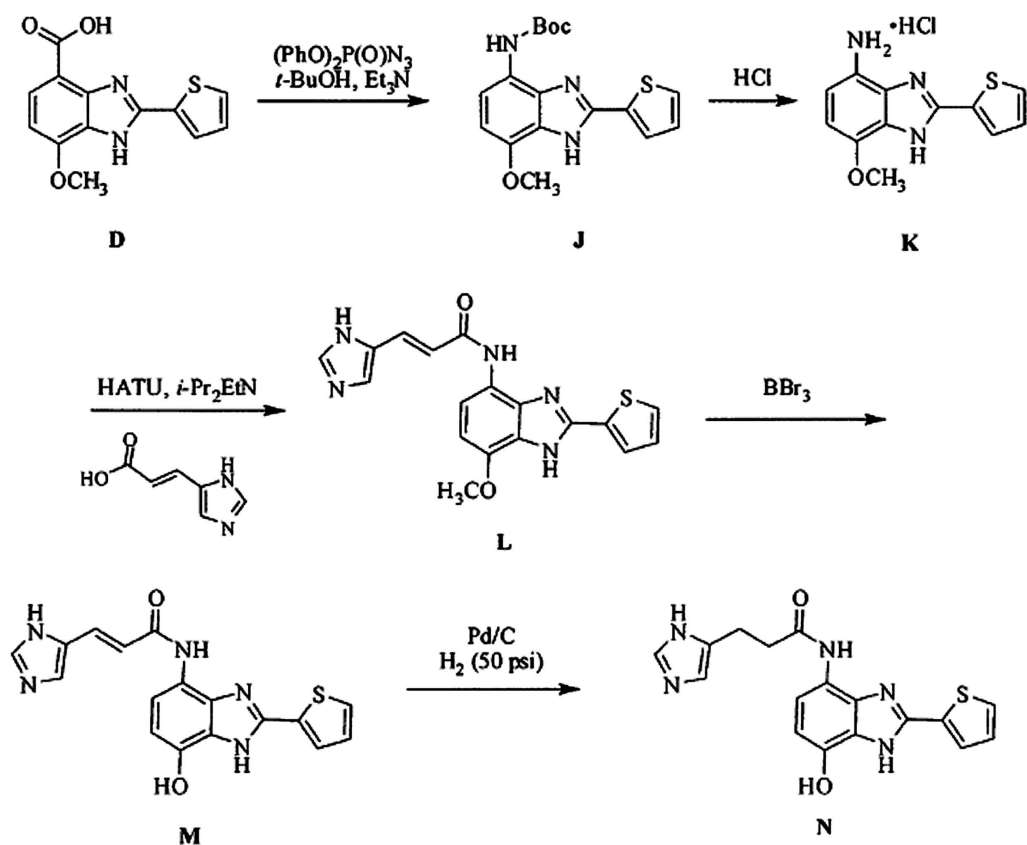
[0211] 반응식(III)



[0212]

[0213] 아닐린 A는 카르복실산 유도체와 커플링하여 상기 아마이드 I과 같은 화합물을 생성한다. 삼브롬화붕소를 사용하여 에스터 및 에테르로 분해되어 그 결과로 생성되는 산은 아민 유도체와 결합하여 화학식(I-B)의 화합물을 생성한다.

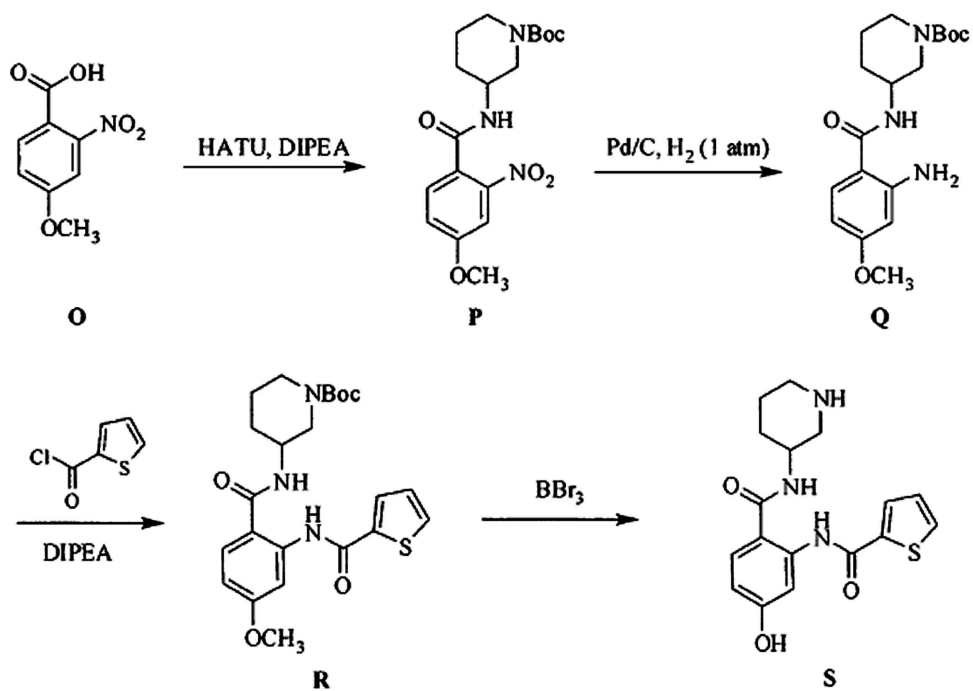
[0214] 반응식 (IV)



[0215]

[0216] 산 D는 디페닐포스포릴 아지드, 트리에틸아민 및 t -부탄올으로 처리하여 중간체 J를 생성한다. 염산을 처리하여 상기 boc-기를 제거하여 아민 K를 생성한다. 아민 K는 HATU의 존재하에 필수 산을 처리하여 아마이드 L을 생성한다. 화합물 L은 삼브롬화붕소와 반응하여 상기 페놀 M을 생성한다. 화합물 M은 팔라듐의 존재하에 수소로 처리되어 화합물 N을 생성한다(반응식 IV).

[0217] 반응식 V

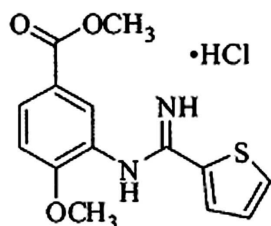


[0218]

- [0219] 산 0는 필수 아민으로 커플링하여 아미드 P를 생성한다. 화합물 P는 표준 수소화반응 조건하에서 환원되어 아닐린 Q를 제공한다. 상기 아닐린은 필수 산염화물과 반응하여 중간체 R을 생성한다. 마지막으로 삼브롬화붕소로 보호기를 제거하여 화합물 S를 생성한다.
- [0220] 본 발명의 화학식(I)의 화합물의 염, 수화물, 용매화물 및 이성질체는 알려진 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 화학식(I)의 화합물, 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체는 GSK3베타 활성을 저해함으로써 알츠하이머 질환, 조광증, 우울증, 편두통 및 2형 당뇨병과 같은 GSK3베타 의존적 질환의 치료에 사용될 수 있고, 본 발명의 화합물은 일반적으로 0.0001 내지 100이고, 예를 들어 0.001 내지 50, 바람직하게는 0.001 내지 10, 더욱 바람직하게는 0.001 내지 5의 범위의 IC_{50} 값(μM)을 갖는다.
- [0221] 따라서, 본 발명은 유효성분으로 화학식(I), 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 치료적 유효량으로 포함하는 약학적 조성물을 포함하며; 그러므로, 상기 본 발명의 약학적 조성물은 GSK베타 의존적 질환에 대한 우수한 예방 및 치료효과를 나타낸다.
- [0222] 약학적 제형은 종래의 제조방법에 따라 제조될 수 있다. 제제의 제조시, 활성 성분은 바람직하게 담체와 혼합 또는 희석되거나, 또는 담체, 서킷 또는 다른 용기내에 봉입된다. 상기 담체가 희석제로써 제공될 때, 상기 담체는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있고, 상기 활성 성분에 운반체, 첨가제 또는 매개체로서 작용한다. 따라서, 상기 제제는 정제, 환제, 분말, 서킷(sachet), 엘릭시어(erixir), 분산제, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 주사가능한 멸균 용액, 멸균 포장된 분말 등의 형태일 수 있다.
- [0223] 적합한 담체, 첨가제 및 희석제의 예로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 규산칼슘, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물 및 미네랄 오일이다. 상기 제제는 추가적으로 충전제, 유화제, 방부제 등을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 포유동물에 투여된 후, 활성성분의 빠른, 지속적 또는 느린 방출을 제공하기 위해 당업계에 알려진 방법을 사용함으로써 제제화될 수 있다.
- [0224] 본 발명의 약학적 조성물은 경구, 경피, 피하, 정맥 및 근육내 주입을 포함하는 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다.
- [0225] 투여량 및 투여 방법은 환자의 몸무게 및 연령, 및 투여방법에 따라 달라진다; 그러나, 당업자들은 적합한 투여 방법을 일반적으로 선택할 수 있다. 만일 화합물이 DNA에 의해 암호화된다면, 상기 DNA는 유전자 치료를 위한 벡터에 삽입될 수 있고, 상기 벡터는 치료를 수행하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 상기 투여량 및 투여방법은 환자의 몸무게, 연령 및 증상에 따라 달라진다; 그러나, 당업자들은 이를 적절하게 선택할 수 있다.
- [0226] 예를 들어, 비록 본 발명의 화합물의 활성을 조절하는 화합물의 투여량은 증상에 의존되나 일반 성인(몸무게 60 kg)이 경구투여 하는 경우, 상기 투여량은 일반적으로 하루에 약 0.1 mg 내지 약 100 mg이고, 바람직하게는 하루에 약 1.0 mg 내지 약 50 mg이고 및 더욱 바람직하게는 하루에 약 1.0 mg 내지 약 20 mg이다.
- [0227] 상기 화합물을 일반 성인(몸무게 60 kg)에게 주사형태로 비경구 투여시, 비록 환자, 목표 대상(organ), 증상 및 투여 방법에 따라 달라지나, 하루에 약 0.01 mg 내지 약 30 mg, 바람직하게는 하루에 약 0.1 내지 약 20 mg 및 더 바람직하게는 하루에 약 0.1 내지 약 10 mg의 투여량으로 정맥 주사하는 것이 편리하다. 다른 동물의 경우, 적합한 투여 용량은 일반적으로 몸무게 60 kg으로 변환해서 계산할 수 있다.
- [0228] **실시예**
- [0229] 하기 실시예는 본 발명의 범위의 제한 없이 본 발명을 추가적으로 설명하기 위한 것으로 의도된다.

[0230] 실시예 1

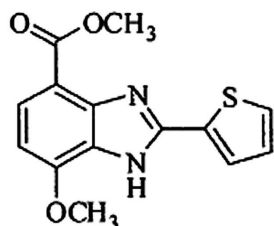
[0231] 단계 1: 메틸 4-메톡시-3-(티오펜-2-카르복시이미다미도)벤조산염의 합성



[0232]

[0233] p-톨루엔설폰산 모노수화물(42 g, 110 mmol)을 120도로 가열하고, 상기 고체를 한번에 완전히 녹이고, 1시간 동안 고진공하에 두고, 물로 옮긴다. 상기 압력을 방출하고, 아닐린(20 g, 55 mmol) 및 2-티오펜카보니트릴(24 g, 110 mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 160도에서 4시간 동안 가열한다. 상기 반응물을 상온에서 식힌 후, 포화 NaHCO_3 (250 mL) 및 에틸 아세테이트(250 mL)를 넣는다. 상기 층을 분리하고, 물층은 에틸아세테이트(100 mL)로 추출하고, 혼합된 유기층은 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 농축한다. 상기 미정제 부산물은 컬럼크로마토그래피로 정제하여 미정제 아미딘 중간체를 16g 얻었다. 상기 중간체는 에틸 아세테이트(350 mL) 및 HCl (2.0 M in 디에틸 에테르, 55 mL, 110 mmol)에 첨가하여 녹인다. 그 결과 침전물은 여과하여 원하는 물질(16 g, 42% 수율)을 깨끗한 흰색 고체로 얻었다: ESI MS m/z 291 $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$.

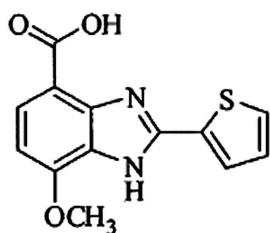
[0234] 단계 2: 메틸 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복시산염의 합성



[0235]

[0236] 메탄올(100 mL)에 녹인 상기 단계 1의 화합물의 용액에 5% 수용액 NaOCl (75 mL, 55 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 상온에서 반응시켰다. 그 다음, 포화 NaHCO_3 수용액(150 mL) 및 메탄올(150 mL)을 첨가하고, 상기 결과 반응 혼합물은 60도에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물은 상온으로 냉각하고, 메탄올로 옮겨 농축하였다. 상기 반응 혼합물은 6 N HCl 을 사용하여 pH 4로 산성화시키고, 상기 결과 침전물은 여과하고 건조하여 원하는 물질(8 g, 57% 수율)을 갈색 고체로 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) 델타 7.86(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.71-7.68(m, 1H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.17-7.14(m, 1H), 7.73(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.16(m, 3H), 3.98(m, 3H); ESI MS m/z 289 $[\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$.

[0237] 단계 3: 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산의 합성

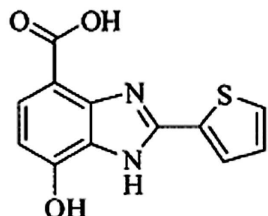


[0238]

[0239] 에탄올(30 mL) 및 물(15 mL)에 녹인 단계 2에서 얻은 물질의 용액에 6N NaOH (55 mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 90도로 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 건조시키기 위해 농축하였다. 상기 미정

제 잔여물은 물(30 mL)에 녹이고 6N HCl을 사용하여 pH 4로 산성화하였다. 상기 결과 침전물을 여과하고 건조하여 갈색 고체인 원하는 물질(2.2 g, 58% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) 델타 8.25(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.77(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.73-7.68(m, 1H), 7.22-7.18(m, 1H), 6.82(d, J=8.5 Hz, 1H), 3.97(m, 3H); ESI MS m/z 275 $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$.

[0240] 단계 4: 7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산의 합성

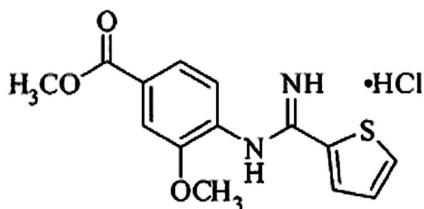


[0241]

[0242] 디클로로에탄(100 mL)에 녹인 단계 3의 화합물(2.5 g, 9.1 mmol) 용액에 BBr₃(23g, 91 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 90도에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 얼음을 넣는다. 상기 결과 고체를 여과하여 갈색 고체인 원하는 물질(0.45 g, 19% 수율)을 얻었다. 상기 여과물은 6N HCl을 사용하여 pH 4로 산성화하고, 결과 잔여물은 여과하여 갈색 고체의 원하는 화합물(실시예 번호 1, 1.6 g, 88% 수율)을 두 번 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CD₃OD) 델타 7.93-7.90(m, 1H), 7.75(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62-7.58(m, 1H), 7.19-7.14(m, 1H), 6.65(d, J=8.1Hz, 1H); ESI MS m/z 261 $[\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$.

[0243] 실시예 2

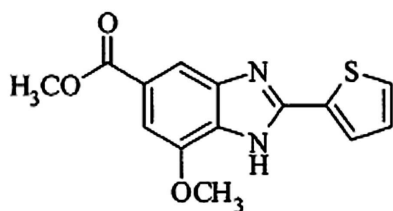
[0244] 단계 1: 메틸 3-메톡시-4-(티오펜-2-카르복시이미다미도)벤조산염 염산염의 합성



[0245]

[0246] 실시예 1의 단계 1의 방법에 따라, 메틸 4-아미노-3-메톡시벤조산염(5.0 g, 27 mmol)을 2-티오펜카보니트릴(4.4 g, 41 mmol)과 반응하여 갈색 고체의 원하는 물질(4.5 g, 50 % 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 291 $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$.

[0247] 단계 2: 메틸 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산염의 제조

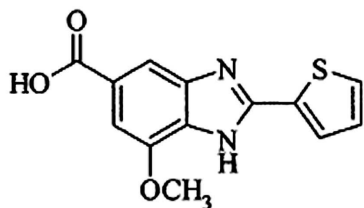


[0248]

[0249] 실시예 1의 단계 2의 방법에 따라, 메틸 3-메톡시-4-(티오펜-2-카르복시이미다미도)벤조산염 염산염(4.5 g, 13

mmol)을 NaOCl과 반응하고, 포화 NaHCO_3 수용액을 이용하여 갈색 고체인 원하는 화합물(3.1 g, 78 % 수율)을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d^6) 델타 13.50(s, 1H), 13.27(s, 호변이성체), 8.05-7.72(m, 3H), 7.36-7.22(m, 2H), 4.02(s, 3H), 3.94(s, 3H,); ESI MS m/z 289 $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$.

[0250] 단계 3: 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산의 제조

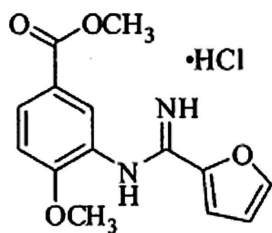


[0251]

[0252] 실시예 1의 단계 3의 방법에 따라, 메틸 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산염(1.5 g, 5.4 mmol)을 수산화나트륨과 반응시켜 갈색 고체의 원하는 물질(동량)을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d^6) 델타 8.05(s, J=3.0 Hz, 1H), 7.83(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.29-7.26(m, 1H), 4.01(s, 3H); ESI MS m/z 275 $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$.

[0253] 실시예 3

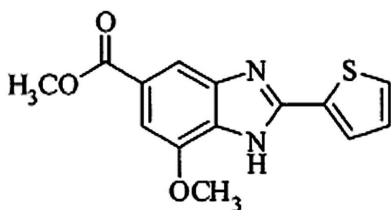
[0254] 단계 1 : 메틸 3-(퓨란-2-카르복시이미다미도)-4-메톡시벤조산염 염산염의 합성



[0255]

[0256] 실시예 1의 단계 1의 방법에 따라, 메틸 3-아미노-4-메톡시벤조산염(10 g, 55.2 mmol)과 2-퓨릴카보니트릴(8.0 g, 86 mmol)을 반응시켜 깨끗한 흰색 고체인 원하는 화합물(8.5 g, 49% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 275 $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$.

[0257] 단계 2: 2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산의 합성

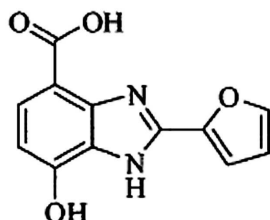


[0258]

[0259] 메탄올(60 mL)의 메틸 3-(퓨란-2-카르복시이미다미도)-4-메톡시벤조산염 염산염(8.5 g, 27 mmol)의 용액에 5% 수용액 NaOCl(60 mL, 41 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 그 다음 포화 수용액 NaHCO_3 (70 mL) 및 메탄올(60 mL)을 첨가하고, 상기 결과 혼합물은 16시간 동안 90도 온도로 가열하였다.

그 후, 6 N NaOH(50 mL, 300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 3시간 동안 90도 온도로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 메탄올을 제거하여 농축하였다. 상기 반응 혼합물은 6 N HCl을 사용하여 pH 5로 산성화하고, 상기 결과 잔여물을 여과하고 건조하여 갈색 고체의 원하는 물질(4.0 g, 57% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 261 $[C_{13}H_{10}N_2O_4 + H]^+$.

[0260] 단계 3: 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산의 합성

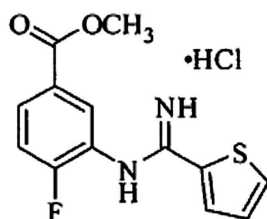


[0261]

[0262] 실시예 1의 단계 4의 제조방법에 따라, 2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(2.0 g, 7.7 mmol)은 삼브롬화붕소(15 g, 60 mmol)과 반응하여 갈색 고체의 원하는 물질(1.2 g, 63% 수율)을 제공하였다: ESI MS m/z 245 $[C_{12}H_8N_2O_4 + H]^+$.

[0263] 실시예 4

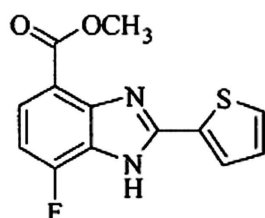
[0264] 단계 1: 메틸 4-플루오로-3-(티오펜-2-카르복시이미다미도)벤조산염 염산염의 제조



[0265]

[0266] 실시예 1의 단계 1의 제조방법에 따라, 메틸 3-아미노-4-플루오로벤조산염(5 g, 29.6 mmol)은 2-티오펜카보닐트릴(6.5 g, 59.2 mmol)과 반응시켜 갈색 고체의 원하는 물질(1.8 g)을 제공하였다: ESI MS m/z 279 $[C_{13}H_{11}FN_2O_2S + H]^+$.

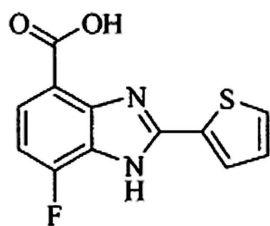
[0267] 단계 2: 메틸 7-플루오로-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산염의 제조



[0268]

[0269] 실시예 1의 단계 2의 제조방법에 따라, 메틸 4-플루오로-3-(티오펜-2-카르복시이미다미도)벤조산염 염산염(1.7 g, 6.0 mmol)은 5% 수용액 NaOCl 및 포화 수용액 $NaHCO_3$ 으로 반응시켜 노란색 고체의 원하는 화합물(0.21 g, 3% 수율)을 제공하였다: ESI MS m/z 277 $[C_{13}H_9FN_2O_2S + H]^+$.

[0270] 단계 3: 7-플루오로-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산의 제조

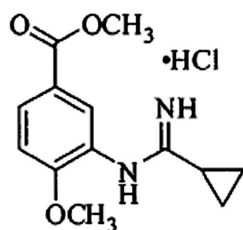


[0271]

[0272] 실시예 1의 단계 4의 제조방법에 따라, 2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복시산(2.0 g, 7.7 mmol)은 3 N NaOH(10 mL)와 반응시켜 깨끗한 흰색 고체의 원하는 물질(0.1 g 비정제)을 제공한다: ESI MS m/z 263 $[C_{12}H_7FN_2O_2S + H]^+$.

[0273] 실시예 5

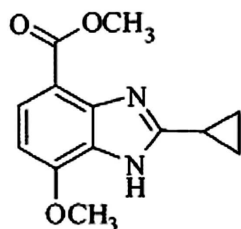
[0274] 단계 1 : 메틸 3-(시클로프로판카르복시이미다미도)-4-메톡시벤조산염 염산염의 제조



[0275]

[0276] 실시예 1의 단계 1의 제조방법에 따라, 메틸 3-아미노-4-메톡시벤조산염(10 g, 55 mmol)은 시클로프로판카보닐트릴(7.4 g, 110 mmol)과 반응시켜 검정색 고체의 원하는 물질(10 g 비정제)을 얻었다: ESI MS m/z 249 $[C_{13}H_{16}N_2O_3 + H]^+$.

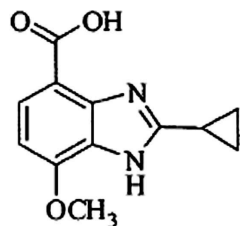
[0277] 단계 2: 메틸 2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산염의 제조



[0278]

[0279] 실시예 1의 단계 2의 제조방법에 따라, 3-(시클로프로판카르복시이미다미도)-4-메톡시벤조산염 염산염(15 g, 50 mmol)은 수용액 NaOCl로 반응시키고, 바로 포화 수용액 $NaHCO_3$ 으로 반응시켜 갈색 고체의 원하는 화합물(12 g 비정제)을 제공하였다: ESI MS m/z 247 $[C_{13}H_{14}N_2O_3 + H]^+$.

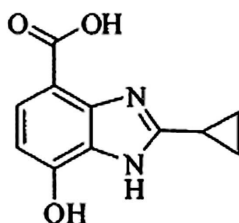
[0280] 단계 3: 2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산의 제조



[0281]

[0282] 실시예 1의 단계 3의 제조방법에 따라, 메틸 2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산염(2.0 g, 8.0 mmol)은 수산화 나트륨으로 반응시켜 검정색 고체의 원하는 화합물을 제공하였다: ESI MS m/z 233 $[C_{12}H_{12}N_2O_3 + H]^+$.

[0283] 단계 4: 2-시클로프로필-7-하이드록시-1/f-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산의 합성

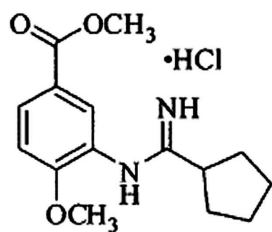


[0284]

[0285] 실시예 1의 단계 4의 제조방법에 따라, 2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(1.5 g, 6.1 mmol)은 삼브롬화붕소로 반응시켜 검정색 고체의 원하는 화합물(1.2 g 비정제)을 얻었다: ESI MS m/z 219 $[C_{11}H_{10}N_2O_3 + H]^+$.

[0286] 실시예 6

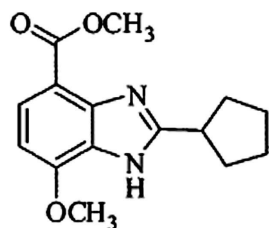
[0287] 단계 1: 메틸 3-(시클로펜탄카르복시이미다미도)-4-메톡시벤조산염 염산염의 합성



[0288]

[0289] 실시예 1의 단계 1의 제조방법에 따라, 메틸 3-아미노-4-메톡시벤조산염(5.0 g, 27 mmol)은 시클로펜탄카보닐트릴(5.2 g, 55 mmol)과 반응시켜 갈색 고체의 원하는 물질(7.7 g 비정제)을 얻었다: ESI MS m/z 277 $[C_{15}H_{20}N_2O_3 + H]^+$.

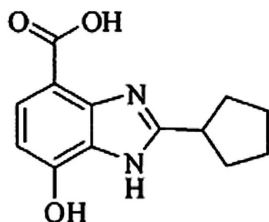
[0290] 단계 2: 메틸 2-시클로페닐-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산염의 합성



[0291]

[0292] 실시예 1의 단계 2의 제조방법에 따라, 메틸 3-(시클로펜탄카르복시이미드아미도)-4-메톡시벤조산염 염산염(5.8 g, 18 mmol)은 수용액 NaOCl로 반응시키고, 바로 포화 수용액 NaHCO₃으로 반응시켜 검정색 고체의 원하는 물질(4.9 g 비정제)을 얻었다: ESI MS m/z 275 [C₁₅H₁₈N₂O₃ + H]⁺.

[0293] 단계 3: 2-시클로페닐-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산의 합성

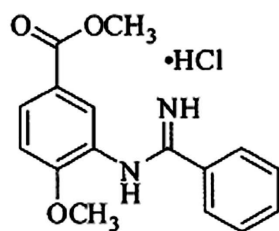


[0294]

[0295] 실시예 1의 단계 4의 제조방법에 따라, 메틸 2-시클로페닐-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산염(1.1 g, 4.0 mmol)은 삼브롬화붕소와 반응시켜 검정색 고체의 원하는 물질(0.92 g 비정제)을 얻었다: ESI MS m/z 247 [C₁₃H₁₄N₂O₃ + H]⁺.

[0296] 실시예 7

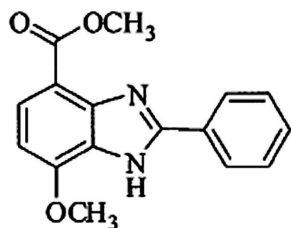
[0297] 단계 1 : 메틸 3-벤즈이미드아미도-4-메톡시벤조산염 염산염의 합성



[0298]

[0299] 실시예 1의 단계 1의 제조방법에 따라, 메틸 3-아미노-4-메톡시벤조산염(5.0 g, 27 mmol)은 벤조니트릴(5.7 g, 55 mmol)와 반응시켜 검정색 고체의 원하는 물질(7.8 g 비정제)을 얻었다: ESI MS m/z 285 [C₁₆H₁₆N₂O₃ + H]⁺.

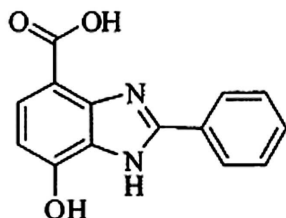
[0300] 단계 2: 메틸 7-메톡시-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산염의 합성



[0301]

[0302] 실시예 1의 단계 2의 제조방법에 따라, 메틸 3-벤즈이미드아미도-4-메톡시벤조산염 염산염(2.0 g, 8.0 mmol)은 수용액 NaOCl로 반응시키고, 바로 포화 수용액 NaHCO₃으로 반응시켜 깨끗한 흰색 고체의 원하는 물질(1.7 g 비정제)을 얻었다: ESI MS m/z 283 [C₁₆H₁₄N₂O₃ + H]⁺.

[0303] 단계 3: 7-하이드록시-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산의 합성



[0304]

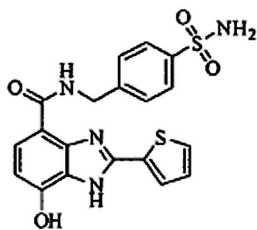
[0305] 실시예 1의 단계 4의 제조방법에 따라, 메틸 7-메톡시-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산염(4.0 g, 12 mmol)은 삼브롬화붕소와 반응시켜 검정색 고체의 원하는 물질(2.1 g, 비정제)을 얻었다: ESI MS m/z 255 [C₁₄H₁₀N₂O₃ + H]⁺.

[0306] 일반적 방법 A - 반응식(1)로 표시되는 화학식 I-II의 화합물의 합성: DMF(5-10 mL)에 산(1.0 당량)이 포함된 용액에 HATU(1.2-1.5 당량), DIPEA(3.0-5.0 당량) 및 상기 아민(1.5-2.0 당량)을 첨가하고 상기 반응 혼합물은 16시간 동안 상온 또는 16시간 동안 50-70도의 온도로 가열하고 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 포화 수용액 NaHCO₃(20 mL)에 녹이고, 에틸아세테이트(3×20 mL)로 추출하였다. 상기 혼합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 농축시키고, 준비된 HPLC(C18 실리카, 10-90% 아세토니트릴/0.05% TFA를 포함하는 물)로 정제하였다. 상기 원하는 물질은 트리플루오로아세트산염으로 얻어지고, 이온교환 컬럼(메탄올 및 암모니아 내의 7 N 메탄올)을 통해 원하는 물질을 분리하여 얻었다.

[0307] 경우에 따라, 상기 원하는 화합물은 TFA(1-2 mL)를 1시간 동안 처리하고, 농축시키고, 준비된 HPLC(C18 실리카, 10-90% 아세토니트릴/0.05% TFA를 포함하는 물)로 정제하였다. 상기 원하는 물질은 트리플루오로아세트산염으로 얻어지고, 이온교환 컬럼(메탄올 및 암모니아 내의 7 N 메탄올)을 통해 원하는 물질을 분리하여 얻었다.

[0308] 실시예 8

[0309] 7-하이드록시-N-(4-설펜모일벤질)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



[0310]

[0311] 일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(125 mg, 0.36 mmol)은 4-(아미노메틸)벤젠설폰아미드(0.13 g, 0.72 mmol)과 반응시켜 밝은 노랑색 고체로 원하는 물질(30 mg, 19% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) 델타 7.94-7.79(m, 4H), 7.67-7.59(m, 3H), 7.20-7.16(m, 1H), 6.71(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.82(s, 2H); ESI MS m/z 429 [$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC 98.4%(AUC), $t_R=11.94$ min.

[0312] 실시예 9

[0313] N-(2,4-디플루오로벤질)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

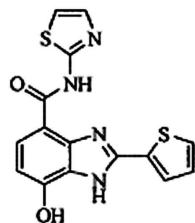


[0314]

[0315] 일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(125 mg, 0.36 mmol)을 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민(0.10 g, 0.72 mmol)와 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(33 mg, 24% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) 델타 7.85-7.78(m, 2H), 7.62-7.57(m, 2H), 7.20-7.17(m, 1H), 7.01-6.95(m, 2H), 6.71(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.75(s, 2H); ESI MS m/z 368 [$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 96.2%(AUC), $t_R=14.47$ min.

[0316] 실시예 10

[0317] 7-하이드록시-N-(티아졸-2-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



[0318]

[0319] 일반적 방법 A에 따라, 밝은 갈색 고체의 원하는 화합물(15 mg, 10% 수율)을 얻었다 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(146 mg, 0.43 mmol)는 티아졸-2-아민(0.072 g, 0.72 mmol)과 반응시켜: ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) 델타 8.02-8.00(m, 1H), 7.93(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.69(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.53(m, 1H), 7.25-7.17(m, 2H), 6.79(d, $J=8.4$ Hz, 1H); ESI MS m/z 343 [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%(AUC), $t_R=14.10$ min.

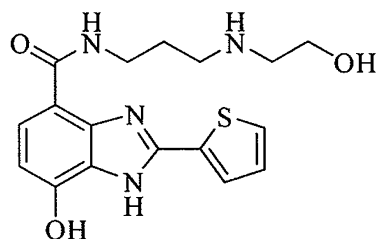
[0320] 실시예 11

[0321] 7-하이드록시-N-[2-(피리딘-2-일아미노)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

[0322] 일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.24 g, 0.91 mmol)는 N¹-(피리딘-2-일)에탄-1,2-디아민(0.098 g, 0.72 mmol)과 반응시켜 흰색 고체의 원하는 화합물(114 mg, 33% 수율)을 얻었다: ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.00-7.96(m, 2H), 7.72-7.70(m, 2H), 7.36(dd, J=3.0, 1.5 Hz, 1H), 7.21(t, J=4.0 Hz, 1H), 6.73(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.53(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.48(t, J=1.0 Hz, 1H), 3.62(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.48(t, J=6.5 Hz, 2H); ESI MS m/z 380 [C₁₉H₁₇N₅O₂S + H]⁺; HPLC >99%(AUC), t_R=11.12 min.

[0323] 실시예 12

[0324] 7-하이드록시-N-[3-(2-하이드록시에틸아미노)프로필]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

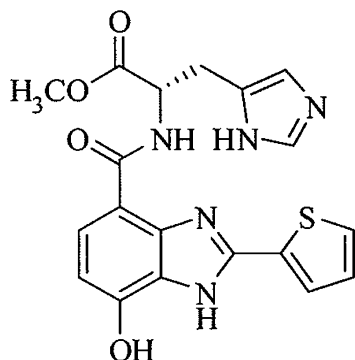


[0325]

[0326] 일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.15 g, 0.58 mmol)은 2-(3-아미노프로필아미노)에탄올(0.084 g, 0.72 mmol)로 반응시켜 노랑-갈색 고체의 원하는 화합물(31 mg, 15% 수율)을 얻었다: ¹H. NMR(500 MHz, CD₃OD) 7.86(dd, J=3.5, 1.0 Hz, 1H), 7.76(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62(dd, J=5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.66(d, J=8.5 Hz, 1H), 3.73(t, J=5.0 Hz, 2H), 3.64(t, J=6.5 Hz, 2H), 2.99(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.94(t, J=5.5 Hz, 2H), 2.02-1.99(m, 2H); ESI MS m/z 361 [C₁₇H₂₀N₄O₃S + H]⁺.

[0327] 실시예 13

[0328] (S)-메틸 2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판산



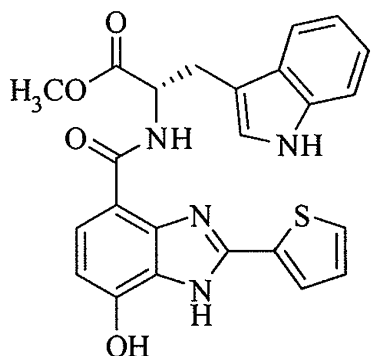
[0329]

[0330] 일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.57 mmol)은 (S)-메틸 2-아미노-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판산(0.12 g, 0.72 mmol)과 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는

화합물(66 mg, 23% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.85(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.74(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.62(d, $J=4.2$ Hz, 1H) 7.58(s, 1H) 7.19(t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.69(d, $J=8.3$ Hz, 1H) 5.01-4.99(m, 1H), 3.77(s, 3H); ESI MS m/z 412 [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 96.3%(AUC), $t_R=7.94$ min.

[0331] 실시예 14

[0332] (S)-메틸 2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-인돌-3-일)프로판산

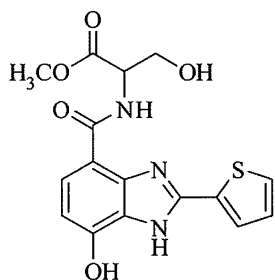


[0333]

[0334] 일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.57 mmol)은 (S)-메틸 2-아미노-3-(1H-인돌-3-일)프로판산(0.16 g, 0.72 mmol)과 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(65 mg, 13% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.77-7.58(m, 2H), 7.58-7.56(m, 2H), 7.28(d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.16(t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.04(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.94(t, $J=15.1$ Hz, 1H), 6.68(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.04(t, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.69(s, 3H) 3.45(d, $J=6.25$ Hz, 2H); ESI MS m/z 461 [$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 98.7%(AUC), $t_R=13.03$ min.

[0335] 실시예 15

[0336] 메틸 3-하이드록시-2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]프로판산

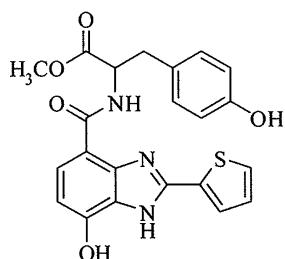


[0337]

[0338] 일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.57 mmol)은 메틸 2-아미노-3-하이드록시프로판산(0.084 g, 0.72 mmol)과 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(20 mg, 10% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.94(d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.80(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.67(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.21(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.73(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.11-4.05(m, 1H), 4.01-3.98(m, 1H), 3.82(s, 3H); ESI MS m/z 362 [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 95.0%(AUC), $t_R=11.36$ min.

[0339] 실시예 16

[0340] 메틸 2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(4-하이드록시페닐)프로판산

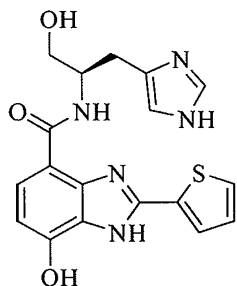


[0341]

[0342] 일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.57 mmol)은 메틸 2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로판산(0.14 g, 0.72 mmol)과 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(15 mg, 6% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) 델타 13.45(s, 1H), 10.86(s, 1H), 9.85(d, J=6.8 Hz, 1H), 9.18(s, 1H), 8.07(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.81(d, J=5.0 Hz, 1H), 7.65(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.27(t, J=4.9 Hz, 1H), 7.16(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.72(d, J=8.2 Hz, 1H), 6.67(d, J=8.4 Hz, 2H), 4.71 $\wedge$ 1.68(m, 1H), 3.64(s, 3H), 3.16-3.10(m, 1H), 3.01-2.96(m, 1H); ESI MS m/z 362 [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 95.0%(AUC), t_R =11.36 min.

[0343] 실시예 17

[0344] (R)-7-하이드록시-N-[1-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판-2-일]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

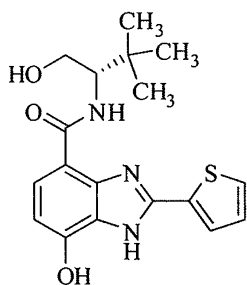


[0345]

[0346] 일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.57 mmol)은 (R)-2-아미노-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판-1-올(0.10 g, 0.72 mmol)과 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(41 mg, 18% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.86(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.73(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.62(d, J=5.0 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.20-7.18(m, 1H), 6.96(s, 1H), 6.68(d, 1H), 4.44-4.41(m, 1H), 3.75(d, J=4.8 Hz, 2H), 3.16-3.09(m, 1H), 3.04-3.00(m, 1H); ESI MS m/z 383 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$.

[0347] 실시예 18

[0348] (S)-7-하이드록시-N-(1-하이드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



[0349]

[0350]

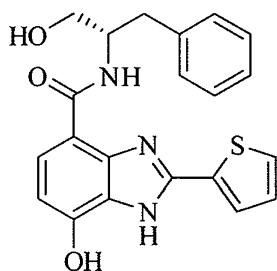
일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.57 mmol)은 (S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄-1-올(0.084 g, 0.72 mmol)와 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(24 mg, 12% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.86(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.80(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.19(t, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.71(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.08~1.06(m, 1H), 3.96~3.93(m, 1H), 3.73~3.69(m, 1H), 1.14(s, 9H); ESI MS m/z 362 [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC > 99%(AUC), $t_R=13.85$ min.

[0351]

실시예 19

[0352]

(S)-7-하이드록시-N-(1-하이드록시-3-페닐프로판-2-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



[0353]

[0354]

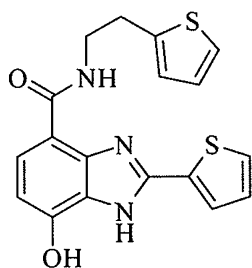
일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(200 mg, 0.73 mmol)은 (S)-2-아미노-3-페닐프로판-1-올(0.11 g, 0.72 mmol)와 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(55 mg, 19% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.87(d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.73(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.63(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.38(d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.21~7.19(m, 3H), 7.11(t, $J=13.6$ Hz, 1H), 6.67(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.40~4.37(m, 1H), 3.75~3.68(m, 2H), 3.16~3.12(m, 1H), 3.01~2.97(m, 1H); ESI MS m/z 394 [$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC > 99%(AUC), $t_R=13.67$ min.

[0355]

실시예 20

[0356]

7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-N-[2-(티오펜-2-일)에틸]-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



[0357]

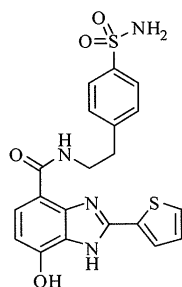
[0358]

일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.577 mmol)은 2-

(티오펜-2-일)에탄아민(0.087 g, 0.72 mmol)과 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(42 mg, 20% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.82(d, $J=3.3$ Hz, 1H) 7.79(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.62-7.61(m, 1H), 7.18(t, $J=9.9$ Hz, 2H), 6.99(s, 1H), 6.91(t, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.69(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.81(t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.23(t, $J=6.7$ Hz, 2H); ESI MS m/z 370 [$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC > 99%(AUC), $t_{\text{R}}=12.80$ min.

[0359] 실시예 21

[0360] 7-하이드록시-N-(4-설파모일페네틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

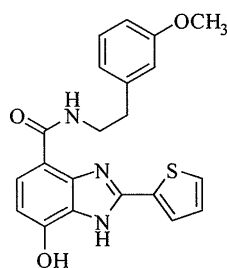


[0361]

[0362] 일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.577 mmol)는 4-(2-아미노에틸)벤젠설포나미드(0.14 g, 0.72 mmol)와 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(18.3 mg, 7%)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.83-7.81(m, 3H), 7.76(d, $J=8.1$ Hz, 1H) 7.62(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.54(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.18(t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.68(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.85(t, $J=11.5$ Hz, 2H), 3.11(t, $J=6.1$ Hz, 2H); ESI MS m/z 443 [$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%(AUC), $t_{\text{R}}=12.14$ min.

[0363] 실시예 22

[0364] 7-하이드록시-N-(3-메톡시페네틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

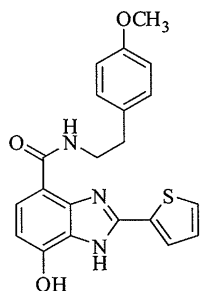


[0365]

[0366] 일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.58 mmol)은 2-(3-메톡시페닐)에탄아민(0.11 g, 0.72 mmol)와 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(24 mg, 11% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 델타 8.14(d, $J=0.5$ Hz, 1H), 8.00(d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.78(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.77-7.17(m, 2H), 6.93-6.82(m, 2H), 6.75-6.70(m, 1H). 3.73-3.65(m, 5H), 2.92-2.82(m, 2H); ESI MS m/z 394 [$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 95.7%(AUC), $t_{\text{R}}=14.24$ min.

[0367] 실시예 23

[0368] 7-하이드록시-N-(3-메톡시페넬)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



[0369]

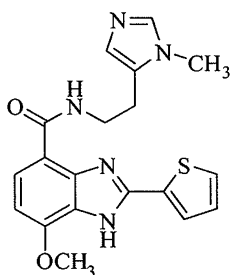
[0370] 일반적 방법 A에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.58 mmol)은 2-(4-메톡시페넬)에탄아민(0.11 g, 0.72 mmol)과 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(30 mg, 9% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) 8.01(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.77(d, J=5.0, 1H), 7.26-7.23(m, 3H), 6.86-6.82(m, 2H), 6.73-6.70(m, 2H), 3.71-3.63(m, 5H), 2.87-2.63(m, 2H); ESI MS m/z 394 [$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 94.5%(AUC), t_R =14.29 min.

[0371] 일반적 방법 B - 반응식(1)로 표시되는 아미드 F:

[0372] 톨루엔(5-15 mL)에 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(1.0 당량)의 서스펜션에 티오닐 클로라이드(4.0 당량)를 첨가한다. 그 후, 상온에서 16시간 동안 교반하고, 상기 반응 혼합물을 70도 온도에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물은 냉각하고, 농축하고, 잔여물은 THF(10-20 mL)에 분산시킨 다음 피리딘(2.0 당량) 및 그에 대응하는 아민(2.0 당량)을 첨가하고 상기 반응 혼합물은 16시간 도안 70도 온도에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물은 농축하고, 잔여물은 물(20 mL)에 녹이고, 에틸 아세테이트(3×20 mL)로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 포화 수용액 NaHCO_3 (20 mL)으로 추출하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 0-15% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 아미드 F를 얻었다. 대부분 경우, 상기 중간체는 비정제 물질로 광범위한 정의 또는 정제 없이 분리한다.

[0373] 실시예 24

[0374] 7-메톡시-N-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

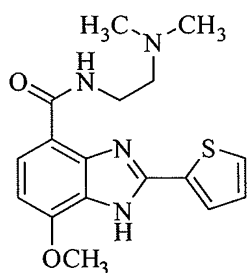


[0375]

[0376] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(170 mg, 0.62 mmol)은 2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에탄아민(0.15 g, 1.2 mmol)와 반응시켜 노랑색 고체의 원하는 화합물(170 mg)을 얻었다: ESI MS m/z 382 [$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$.

[0377] 실시예 25

[0378] N-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

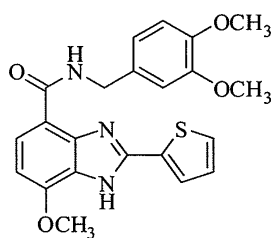


[0379]

[0380] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(160 mg, 0.58 mmol)은 N¹,N¹-디메틸에탄-1,2-디아민(0.10 g, 1.2 mmol)과 반응시켜 갈색 투명의 원하는 화합물(136 mg)을 얻었다: ESI MS m/z 345 [C₁₇H₂₀N₄O₂S + H]⁺.

[0381] 실시예 26

[0382] N-(3,4-디메톡시벤질)-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

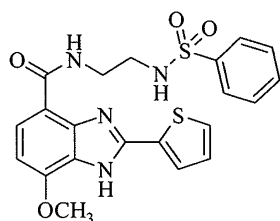


[0383]

[0384] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(158 mg, 0.58 mmol)은 (3,4-디메톡시페닐)메탄아민(0.20 g, 1.2 mmol)과 반응시켜 갈색 고체의 원하는 화합물(248 mg)을 얻었다: ESI MS m/z 424 [C₂₂H₂₁N₃O₄S + H]⁺.

[0385] 실시예 27

[0386] 7-메톡시-N-[2-(페닐설폰아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

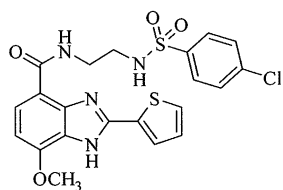


[0387]

[0388] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.18 g, 0.65 mmol)은 N-(2-아미노에틸)벤젠설폰아미드(0.26 g, 1.3 mmol)와 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(0.15 g, 51% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 457 [C₂₁H₂₀N₄O₄S₂ + H]⁺.

[0389] 실시예 28

[0390] N-[2-(4-클로로페닐설포나미도)에틸]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

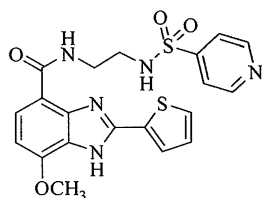


[0391]

[0392] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.20 g, 0.73 mmol)는 N-(2-아미노에틸)-4-클로로벤젠설포나미드(0.34 g, 1.5 mmol)와 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(0.16 g, 45% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 491 [$C_{21}H_{19}ClN_4O_4S_2 + H$]⁺.

[0393] 실시예 29

[0394] 7-메톡시-N-[2-(피리딘-4-설포나미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

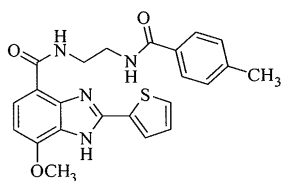


[0395]

[0396] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.20 g, 0.73 mmol)은 N-(2-아미노에틸)피리딘-4-설포나미드(0.29 g, 1.5 mmol)와 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(0.069 g, 21% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 458 [$C_{20}H_{19}N_5O_4S_2 + H$]⁺.

[0397] 실시예 30

[0398] 7-메톡시-N-[2-(4-메틸벤즈아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

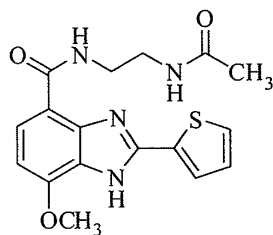


[0399]

[0400] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.20 g, 0.73 mmol)은 N-(2-아미노에틸)-4-메틸벤즈아미드(0.27 g, 1.5 mmol)과 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(0.24 g, 76% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 435 [$C_{23}H_{22}N_4O_3S + H$]⁺.

[0401] 실시예 31

[0402] N-(2-아세트아미도에틸)-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

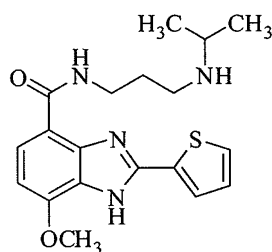


[0403]

[0404] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.10 g, 0.36 mmol)은 N-(2-아미노에틸)아세트아미드(0.073 g, 0.72 mmol)와 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 비정제 원하는 화합물을 얻었다: ESI MS m/z 356 $[C_{17}H_{18}N_4O_3S + H]^+$.

[0405] 실시예 32

[0406] N-[3-(이소프로필아미노)프로필]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

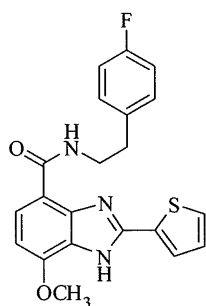


[0407]

[0408] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.20 g, 0.73 mmol)은 N¹-이소프로필프로판-1,3-디아민(0.17 g, 1.5 mmol)과 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물을 얻었다: ESI MS m/z 373 $[C_{19}H_{24}N_4O_2S + H]^+$.

[0409] 실시예 33

[0410] N-(4-플루오로페닐)-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

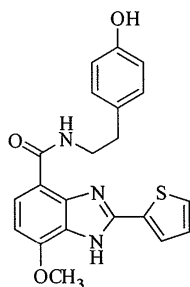


[0411]

[0412] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.20 g, 0.73 mmol)은 2-(4-플루오로페닐)에탄아민(0.21 g, 1.5 mmol)과 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(0.14 g)을 얻었다: ESI MS m/z 396 $[C_{21}H_{18}FN_3O_2S + H]^+$.

[0413] 실시예 34

[0414] N-(4-하이드록시페네틸)-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



[0415]

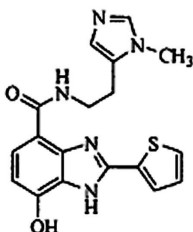
[0416] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.20 g, 0.73 mmol)은 4-(2-아미노에틸)페놀(0.20 g, 1.5 mmol)과 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(0.31 g)을 얻었다: ESI MS m/z 393 $[C_{21}H_{19}N_3O_3S + H]^+$.

[0417] 일반적 방법 C - 반응식(1)에 표시되는 화학식(I-III)의 화합물의 합성:

[0418] 디클로로에탄(10-25 mL)에 녹인 아미드 F(1.0 당량)의 서스펜션에 삼브롬화붕소(6.0-10 당량)를 첨가하고, 상기 반응혼합물은 16시간 동안 80도 온도에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물에 얼음을 넣고, 결과 혼합물을 농축하였다. 상기 비정제 잔여물은 비정제 정제로써 이온교환컬럼(메탄올 및 암모니아 내의 7 N 메탄올 사용)을 통해 분리하였다. 상기 비정제 물질은 준비된 HPLC(C18 실리카, 10-90% 아세토니트릴/0.05% TFA를 포함하는 물)로 정제하였다. 상기 원하는 물질은 트리플루오로아세트산염으로 얻어지고, 이온교환 컬럼(메탄올 및 암모니아 내의 7 N 메탄올)을 통해 원하는 물질을 분리하여 얻었다.

[0419] 실시예 35

[0420] 7-하이드록시-N-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드.

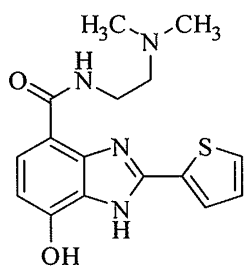


[0421]

[0422] 일반적 방법 C에 따라, 7-메톡시-N-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(170 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 흰색 고체의 원하는 화합물(36 mg, 16% 수율)을 얻었다: 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) 델타 13.40(s, 1H), 10.78(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.79-7.69(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.26-7.23(m, 1H), 6.96(s, 1H), 6.72(d, J=8.1Hz, 1H), 3.68-3.66(m, 2H), 3.56(s, 3H), 2.76(t, J=6.9 Hz, 1H); ESI MS m/z 368 $[C_{18}H_{17}N_3O_2S + H]^+$; HPLC>99%(AUC), t_R =10.67 min.

[0423] 실시예 36

[0424] N-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



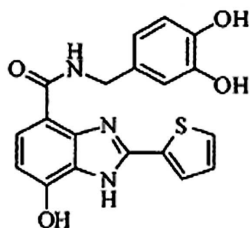
[0425]

[0426] 일반적 방법 C에 따라,

[0427] N-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(136 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(69 mg, 35% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) 델타 7.88-7.87(m, 1H), 7.76(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.22-7.19(m, 1H), 6.68(d, J=8.4 Hz, 1H), 3.69(t, J=6.6 Hz, 2H), 2.75(t, J=6.6 Hz, 1H), 2.43(s, 6H); ESI MS m/z 331 [$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC>99%(AUC), t_R =8.68 min.

[0428] 실시예 37

[0429] N-(3,4-디하이드록시벤질)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



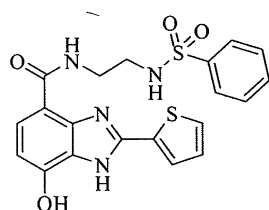
[0430]

[0431] 일반적 방법 C에 따라,

[0432] N-(3,4-디메톡시벤질)-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(248 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 갈색 고체의 원하는 화합물(18 mg, 8% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) 델타 7.98-7.97(m, 1H), 7.82(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.77(d, J=4.5 Hz, 1H), 7.28-7.25(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.83-6.77(m, 3H), 4.55(s, 2H); ESI MS m/z 382 [$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 97.0%(AUC), t_R =11.73 min.

[0433] 실시예 38

[0434] 7-하이드록시-N-[2-(페닐설폰아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



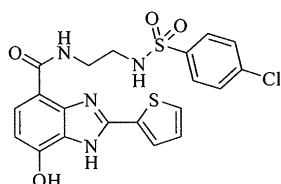
[0435]

[0436] 일반적 방법 C에 따라, 7-메톡시-N-[2-(페닐설폰아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(150 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(36 mg, 37% 수율)을 얻었다: ^1H

NMR(500 MHz, CD₃OD) 델타 7.91(t, J=3.6 Hz, 1H), 7.82(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.74(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.64(d, J=4.9 Hz, 1H), 7.40(t, J=7.1Hz, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 7.21(dd, J=5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.69(d, J=8.3 Hz, 1H), 3.60(t, J=6.1Hz, 2H), 3.19(t, J=5.9 Hz, 2H); ESI MS m/z 443 [C₂₀H₁₈N₄O₄S₂ + H]⁺; HPLC>99%(AUC), t_R=12.63 min.

[0437] 실시예 39

[0438] N-[2-(4-클로로페닐설폰아미도)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

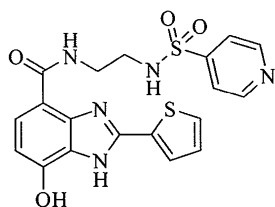


[0439]

[0440] 일반적 방법 C에 따라, N-[2-(4-클로로페닐설폰아미도)에틸]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(160 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(17 mg, 18% 수율)을 얻었다: ¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) 델타 7.90(d, J=0.9 Hz, 1H), 7.74-7.69(m, 3H), 7.64(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.22(t, J=3.9 Hz, 1H), 7.14(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.69(d, J=8.4 Hz, 1H), 3.59-3.57(m, 2H), 3.26-3.24(m, 2H); ESI MS m/z 477 [C₂₀H₁₇ClN₄O₄S₂ + H]⁺; HPLC>99%(AUC), t_R=13.39 min.

[0441] 실시예 40

[0442] 7-하이드록시-N-[2-(피리딘-4-설폰아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

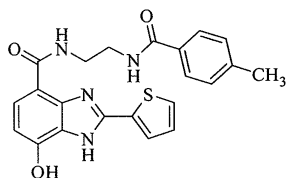


[0443]

[0444] 일반적 방법 C에 따라, 7-메톡시-N-[2-(피리딘-4-설폰아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(69 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(14 mg, 21% 수율)을 얻었다: ¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) 델타 8.93(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.52(d, J=4.2 Hz, 1H), 8.19(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.02(d, J=3.4 Hz, 1H), 7.80(d, J=5.0 Hz, 1H), 7.72(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.39-7.35(m, 1H), 7.29(dd, J=4.9, 3.9 Hz, 1H), 6.78(d, J=8.4 Hz, 1H), 3.58(t, J=6.0 Hz, 2H), 3.27-3.25(m, 2H); ESI MS m/z 444 [C₁₉H₁₇N₅O₄S₂ + H]⁺; HPLC 98.5%(AUC), t_R=11.28 min.

[0445] 실시예 41

[0446] 7-하이드록시-N-[2-(4-메틸벤즈아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

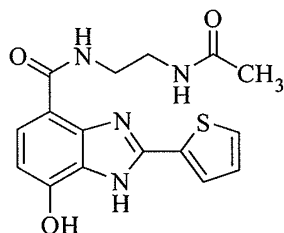


[0447]

[0448] 일반적 방법 C에 따라, 7-메톡시-N-[2-(4-메틸벤즈아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(0.24 g)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(165 mg, 71% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 8.26(dd, $J=3.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.10(dd, $J=5.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.82(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.70(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.42(dd, $J=4.9, 3.9$ Hz, 1H), 7.23(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.96(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.68(s, 4H), 2.35(s, 3H); ESI MS m/z 421 [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC 95.8%(AUC), $t_R=12.69$ min.

[0449] 실시예 42

[0450] N-(2-아세트아미도에틸)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

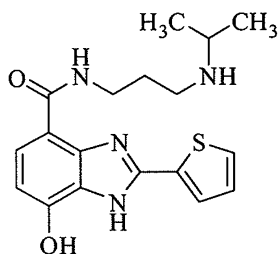


[0451]

[0452] 일반적 방법 C에 따라, N-(2-아세트아미도에틸)-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(73 mg)은 삼브롬화붕소와 반응시켜 밝은 갈색 고체의 원하는 화합물(28 mg, 25% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 7.88(d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.79(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.63(d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.20(t, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.70(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.67(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.47(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.96(s, 3H); ESI MS m/z 345 [$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$.

[0453] 실시예 43

[0454] N-[3-(이소프로필아미노)프로필]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



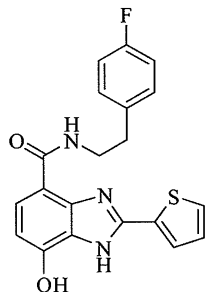
[0455]

[0456] 일반적 방법 C에 따라, N-[3-(이소프로필아미노)프로필]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(170 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 밝은 갈색 고체의 원하는 화합물(32 mg, 12% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.50(s, 1H), 8.06(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.76(d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.66(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.23(dd, $J=5.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.68(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.46(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.81-2.78(m, 1H),

2.72(t, J=7.0 Hz, 2H), 1.75-1.72(m, 6H); ESI MS m/z 359 $[C_{17}H_{18}N_4O_3S + H]^+$; HPLC 98.2%(AUC), t_R =8.30 min.

[0457] 실시예 44

[0458] N-(4-플루오로페네틸)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

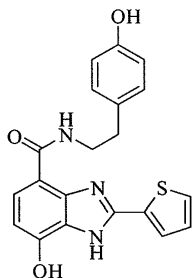


[0459]

[0460] 일반적 방법 C에 따라, N-(4-플루오로페네틸)-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드 (140 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 밝은 갈색 고체의 원하는 화합물(17 mg, 13% 수율)을 얻었다: 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) 7.67(bs, 1H), 7.41-7.36(m, 4H), 7.10-7.07(m, 3H), 6.17(d, J=7.5 Hz, 1H), 3.63-3.60(m, 2H), 2.90(t, J=7.0 Hz, 2H); ESI MS m/z 382 $[C_{20}H_{16}FN_3O_2S + H]^+$; HPLC 92.4%(AUC), t_R =14.48 min.

[0461] 실시예 45

[0462] 7-하이드록시-N-(4-하이드록시페네틸)-2-(티오펜-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

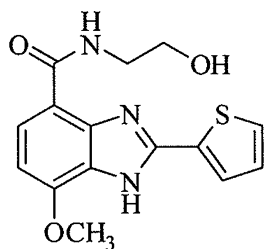


[0463]

[0464] 일반적 방법 C에 따라, N-(4-하이드록시페네틸)-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(310 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 갈색 고체의 원하는 화합물(19 mg, 7% 수율)을 얻었다: 1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 7.79-7.74(m, 2H), 7.61-7.60(m, 1H), 7.19-7.15(m, 3H), 6.71-6.65(m, 3H), 3.74-3.71(m, 2H), 2.92-2.89(m, 2H); ESI MS m/z 380 $[C_{20}H_{17}N_3O_3S + H]^+$; HPLC >99%(AUC), t_R =12.54 min.

[0465] 실시예 46

[0466] N-(2-하이드록시에틸)-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

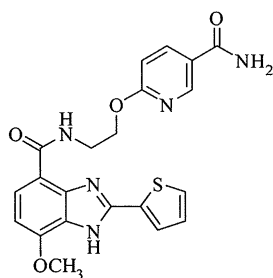


[0467]

[0468] 에탄올아민(5 mL)의 메틸 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산염(970 mg, 3.36 mmol) 서스펜션을 18시간 동안 100도의 온도로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 물(50 mL)로 녹인다. 갈색 고체의 원하는 화합물(850 mg, 80% 수율)을 얻었다. ESI MS m/z 318 $[C_{15}H_{15}N_3O_3S + H]^+$.

[0469] 실시예 47

[0470] N-[2-(5-카르바모일피리딘-2-일옥시)에틸]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

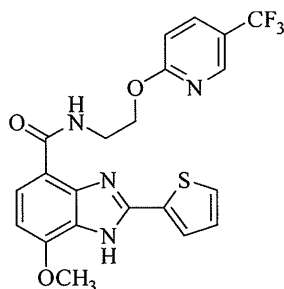


[0471]

[0472] DMF(5 mL)에 녹인 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산염(100 mg, 0.31 mmol)의 용액에 NaH(60 mg, 1.5 mmol, 60% 분산)을 첨가하고, 상기 서스펜션은 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 다음으로 상기 6-클로로-니코틴아미드(74 mg, 0.47 mmol)의 첨가한 뒤, 상기 반응 혼합물은 18시간 동안 85도 온도로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 물(20 mL)로 반응을 종결하고, pH를 7로 조절하였다. 상기 결과 침전물은 여과하고, 물로 세척하여 갈색 고체의 원하는 화합물(105 mg, 비정제)을 얻었다. ESI MS m/z 438 $[C_{21}H_{19}N_5O_4S + H]^+$.

[0473] 실시예 48

[0474] 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-N-(2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일옥시)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



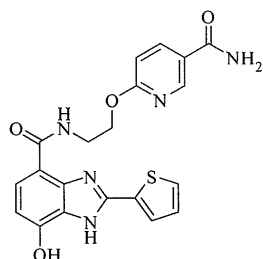
[0475]

[0476] DMF(5 mL)에 녹인 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산염(125 mg, 0.39 mmol)의 용액에 NaH(75 mg, 1.95 mmol, 60% 분산)을 첨가하고, 상기 서스펜션은 1시간 동안 상온에서 교반한다. 그 다음 2-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘(143 mg, 0.78 mmol)의 첨가 후, 상기 반응 혼합물은 18시간 동안 85도 온도에서

가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 물(20 mL)로 반응을 종결시키고, pH를 7로 조절한다. 상기 결과 침전물은 여과하고 물로 세척하여 갈색 고체의 원하는 화합물(180 mg, 비정제)을 얻었다: ESI MS m/z 463 $[C_{21}H_{17}F_3N_4O_3S + H]^+$.

[0477] 실시예 49

[0478] N-[2-(5-카르바미도피리딘-2-일옥시)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

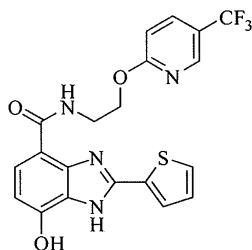


[0479]

[0480] 일반적 방법 C에 따라, N-(2-(5-카르바미도피리딘-2-일옥시)에틸)-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(0.24 mmol)은 삼브롬화붕소와 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(28 mg, 28% 수율)을 얻었다: 1H NMR(300 MHz, CD_3OD) 델타 8.69-8.68(m, 1H), 8.12-8.09(m, 1H), 7.74-7.69(m, 2H), 7.49(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.15-7.13(m, 1H), 6.98(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.64(t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.93(t, $J=5.1$ Hz, 2H); ESI MS m/z 424 $[C_{20}H_{17}N_5O_4S + H]^+$; HPLC 98.9%(AUC), $t_R=11.01$ min.

[0481] 실시예 50

[0482] 7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-N-[2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일옥시)에틸]-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

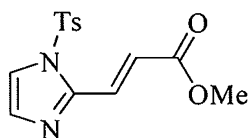


[0483]

[0484] 일반적 방법 C에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-N-(2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일옥시)에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(0.39 mmol)은 삼브롬화붕소로 반응시켜 흰색 고체의 원하는 화합물(33 mg, 2단계 19% 수율)을 얻었다: 1H NMR(300 MHz, CD_3OD) 델타 8.42(s, 1H), 7.96-7.87(m, 2H), 7.80-7.72(m, 2H), 7.26-7.23(m, 1H), 7.01(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.77(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.67(t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.92(t, $J=5.1$ Hz, 2H); ESI MS m/z 449 $[C_{20}H_{15}F_3N_4O_3S + H]^+$; HPLC>99%(AUC), $t_R=14.71$ min.

[0485] 실시예 51

[0486] 메틸 3-(1-토실-1H-이미다졸-2-일)아크릴레이트

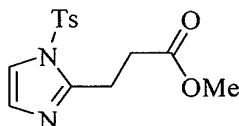


[0487]

[0488] THF(75 mL)의 1-토실-1H-이미다졸-2-carbaldehyde(1.54 g, 6.2 mmol) 서스펜션에 메틸(트리페닐포스포라닐리덴) 아세테이트(2.46 g, 7.4 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 18시간 동안 75도 온도로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 포화 수용액 NaHCO_3 에 녹이고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 컬럼 크로마토그래피(실리카, 0-50% 에틸 아세테이트/헵탄)로 정제하여 투명한 오일의 원하는 화합물(1.43 g, 76 % 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 307 $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]^+$.

[0489] 실시예 52

[0490] 메틸 3-(1-토실-1H-이미다졸-2-일)프로판산

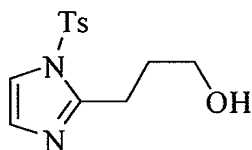


[0491]

[0492] MeOH(50 mL)에 녹인 메틸 3-(1-토실-1H-이미다졸-2-일)아크릴레이트(1.43 g, 4.67 mmol) 용액에 10 wt % Pd/C(200 mg)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 수소 기체(1 atm) 하에서 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 규조토로 여과하고, MeOH로 세척하고, 농축하여 왁스같은 고체의 원하는 화합물(1.35 g, 94 % 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 309 $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]^+$.

[0493] 실시예 53

[0494] 3-(1-토실-1H-이미다졸-2-일)프로판-1-올의 합성

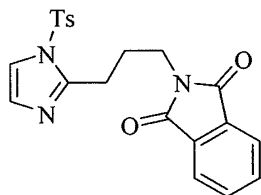


[0495]

[0496] 0도 온도의 THF(50 mL)에 녹인 메틸 3-(1-토실-1H-이미다졸-2-일)프로판산(1.35 g, 4.39 mmol)의 용액에 DIBAL(11.8 mL, 11.8 mmol, 1.0 M)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 상온에서 2시간 동안 따뜻하게 유지하고, 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 0-75% 에틸 아세테이트/헵탄)으로 정제하여 흰색 고체의 원하는 화합물(492 mg, 40 % 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 281 $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$.

[0497] 실시예 54

[0498] 2-[3-(1-토실-1H-이미다졸-2-일)프로필]이소인돌린-1,3-다이온

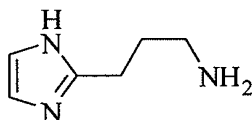


[0499]

[0500] THF(20 mL)에 녹인 3-(1-토실-1H-이미다졸-2-일)프로판-1-올(492 mg, 1.75 mmol), 트리페닐포스핀(636 mg, 2.63 mmol) 및 프탈이미드(386 mg, 2.63 mmol) 용액은 0도 온도까지 냉각하고, 디이소프로필 아조디카르복실산 염(532 mg, 2.63 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(75 mL)으로 녹이고, 물(30 mL)과 소금물(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 0-75% 에틸 아세테이트/헵탄)로 정제하여 흰색의 원하는 화합물(698 mg, 97 % 수율)을 얻었다: ESI MS *m/z* 410 [C₂₁H₁₉N₃O₄S + H]⁺.

[0501] 실시예 55

[0502] 3-(1H-이미다졸-2-일)프로판-1-아민

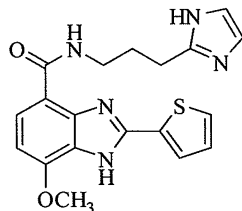


[0503]

[0504] EtOH(25 mL)에 녹인 2-[3-(1-토실-1H-이미다졸-2-일)프로필]이소인돌린-1,3-다이온(698 mg, 1.70 mmol) 서스펜션에 하이드라진 수화물(1.9 mL, 34 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 3시간 동안 환류온도로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 결과 고체는 여과하고, EtOH로 세척하였다. 상기 여과액은 농축하고, 상기 비정제 물질은 이온교환 컬럼(메탄올 및 암모니아 내의 7N 메탄올)을 통해 용출하여 투명한 오일의 원하는 화합물(330 mg, 비정제)을 얻었다: ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) 델타 6.90(s, 2H), 2.82-2.65(m, 4H), 1.86(p, J=7.2 Hz, 2H).

[0505] 실시예 56

[0506] N-[3-(1H-이미다졸-2-일)프로필]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드.

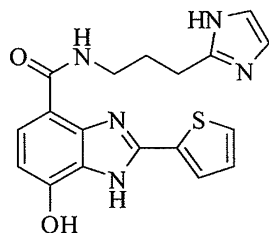


[0507]

[0508] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.15 g, 0.56 mmol)은 3-(1H-이미다졸-2-일)프로판-1-아민(0.14 g, 1.2 mmol)와 반응시켜 황갈색 고체의 원하는 화합물(56 mg 비정제)을 얻었다: ESI MS *m/z* 382 [C₁₉H₁₉N₅O₂S + H]⁺.

[0509] 실시예 57

[0510] N-3-(1H-이미다졸-2-일)프로필]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

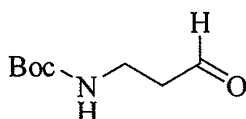


[0511]

[0512] 일반적 방법 C에 따라, N-[3-(1H-이미다졸-2-일)프로필]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(0.15 mmol)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 밝은 갈색 고체의 원하는 화합물(20 mg, 37% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) 델타 13.45(s, 1H), 11.86(s, 1H), 10.81(s, 1H), 9.63(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.77-7.68(m, 2H), 7.25-7.22(m, 1H), 6.88(s, 2H), 6.73(d, J=8.1Hz, 1H), 3.47-3.45(m, 2H), 2.82-2.73(m, 2H), 1.97(p, J=7.2 Hz, 2H); ESI MS m/z 368 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%(AUC), t_R =9.21 min.

[0513] 실시예 58

[0514] tert-부틸 3-옥소프로필카바메이트

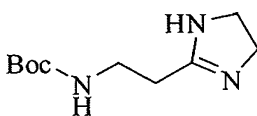


[0515]

[0516] CH_2Cl_2 (30 mL)에 녹인 tert-부틸 3-하이드록시프로필카바메이트(0.50 g, 2.8 mmol) 용액에 난데스-마틴 페리오 디난(1.3 g, 3.1 mmol) 및 피리딘(450 mg, 5.7 mmol)을 첨가하고, 상기 반응혼합물을 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 포화 수용액 NaHCO_3 (20 mL) 및 고체 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1.0 g)의 첨가하여 반응을 종결하였다. 상기 층을 나누고 상기 물층은 디에틸에테르(25 mL)로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 0-75% 에틸 아세테이트/헵탄)으로 정제하여 오일의 원하는 화합물(360 mg, 73 % 수율)을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 델타 9.83(s, 1H), 4.91(s, 1H), 3.44(q, J=5.9 Hz, 2H), 2.73(t, J=5.9 Hz, 2H), 1.45(s, 9H).

[0517] 실시예 59

[0518] tert-부틸 2-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)에틸카바메이트

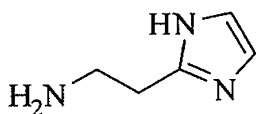


[0519]

[0520] t-BuOH(20 mL)에 녹인 tert-부틸 3-옥소프로필카바메이트(360 mg, 2.09 mmol) 용액에 에틸렌디아민(138 mg, 2.3 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 탄산칼슘(867 mg, 6.27 mmol) 및 요오드(690 mg, 2.72 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 2시간 동안 70도 온도에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물은 포화 수용액 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL)를 첨가하여 반응을 종결하고, 1M NaOH를 이용하여 pH를 12로 조절한다. 상기 반응 혼합물은 CHCl_3 /IPA(50 mL) 3:1로 추출하고, 농축하여 주황색 오일의 원하는 화합물(370 mg, 83% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 214 [$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

[0521] 실시예 60

[0522] 2-(1H-이미다졸-2-일)에탄아민

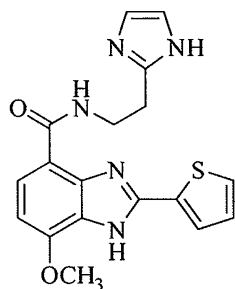


[0523]

[0524] DMSO(5 mL)에 녹인 tert-부틸 2-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)에틸카바메이트(370 mg, 1.73 mmol) 용액에 탄산칼슘(528 mg, 3.82 mmol) 및 아이오도벤젠 디아세테이트(1.23 g, 3.82 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 3시간 동안 50도 온도로 가열하고, 식힌 다음, 물(25 mL)로 희석하고, 3 : 1 CHCl₃/i-프로판올(50 mL)로 추출하였다. 상기 유기 층은 Na₂SO₃로 건조시키고, 농축하고, 상기 비정제 물질은 CH₂Cl₂(10 mL)에 녹인 다음 트리플루오로아세트산(2 mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 농축하고 상기 비정제 잔여물은 이온교환 컬럼(메탄올 및 암모니아 내의 7N 메탄올)을 통해 분리하여 갈색고체의 원하는 화합물(140 mg)을 얻었다: ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) 델타 6.95(s, 2H), 3.04-2.91(m, 2H), 2.87-2.76(m, 2H).

[0525] 실시예 61

[0526] N-[2-(1H-이미다졸-2-일)에틸]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

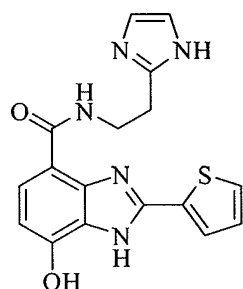


[0527]

[0528] 톨루엔(15 mL)에 녹인 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.34 g, 1.3 mmol) 서스펜션에 티오닐 클로라이드(0.61 g, 5.2 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 16시간 동안 상온에서 교반하고, 상기 반응 혼합물은 2시간 동안 70도 온도로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 농축하였다. 상기 잔여물은 THF(20 mL)에 분산시킨 다음 피리딘(98 mg, 2.6 mmol) 및 2-(1H-이미다졸-2-일)에탄아민(140 mg)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 16시간 동안 70도 온도로 가열하였다. 상기 반응 혼합물은 농축하고, 상기 잔여물은 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×20 mL)로 추출하였다. 상기 혼합 유기층을 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 0-15% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다: ESI MS *m/z* 368 [C₁₈H₁₇N₃O₂S + H]⁺.

[0529] 실시예 62

[0530] N-[2-(1H-이미다졸-2-일)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

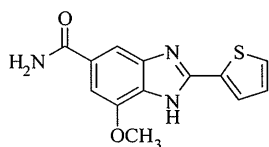


[0531]

[0532] 일반적 방법 C에 따라, 실시예 59의 N-(2-(1H-이미다졸-2-일)에틸)-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드는 삼브롬화붕소와 반응시켜 밝은 갈색 고체의 원하는 화합물(5 mg, 3% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) 델타 7.85-7.84(m, 1H), 7.74(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.21-7.18(m, 1H), 7.06(s, 2H), 6.69(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.90(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.15(d, $J=6.6$ Hz, 1H); ESI MS m/z 354 [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 97.7%(AUC), $t_R=9.56$ min.

[0533] 실시예 63

[0534] 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사아미드

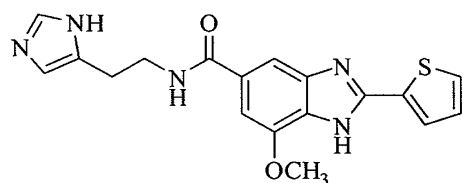


[0535]

[0536] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산(150 mg, 0.55 mmol)는 과량의 NH_4OH 와 반응시켜 갈색 고체의 원하는 화합물(42 mg)을 얻었다: ESI MS m/z 274 [$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$.

[0537] 실시예 64

[0538] N-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사아미드

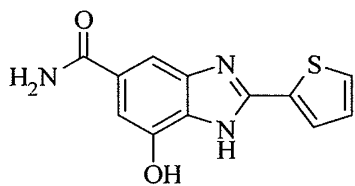


[0539]

[0540] 일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산(150 mg, 0.55 mmol)는 히스타민(0.14 g, 1.1 mmol)와 반응시켜 갈색고체의 원하는 화합물(92 mg)을 얻었다: ESI MS m/z 368 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$.

[0541] 실시예 65

[0542] 7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사아미드

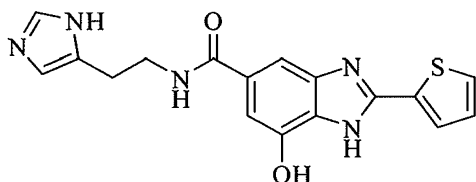


[0543]

[0544] 일반적 방법 C에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사아미드(40 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(13 mg, 32% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.83-7.82(m, 1H), 7.65-7.63(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.22-7.20(m, 1H), 7.18(s, 1H); ESI MS m/z 260 [$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%(AUC), t_R =9.32 min.

[0545] 실시예 66

[0546] N-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사아미드

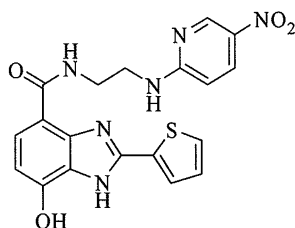


[0547]

[0548] 일반적 방법 C에 따라, N-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사아미드는 삼브롬화붕소와 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(12 mg, 14% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.82(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.64-7.63(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.21-7.20(m, 1H), 7.10(s, 1H), 6.93(s, 1H), 3.64(t, J =7.0 Hz, 2H), 2.93(t, J =7.0 Hz, 2H); ESI MS m/z 354 [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 98.9%(AUC), t_R =7.57 min.

[0549] 실시예 67

[0550] 7-하이드록시-N-[2-(5-니트로피리딘-2-일아미노)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



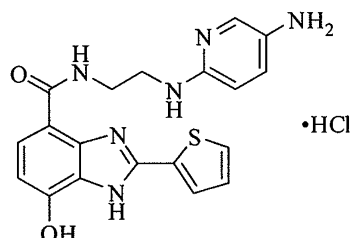
[0551]

[0552] 디클로로메탄(25 mL)에 녹인 7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.65 g, 2.5 mmol) 서스펜션에 N^1 -(5-니트로피리딘-2-일)에탄-1,2-디아민(0.50 g, 2.75 mmol), EDC(0.58 g, 3.0 mmol), HOBt(0.40 g, 3.0 mmol) 및 DIPEA(0.97 g, 7.5 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 16시간 동안 상온에서 교반하였다. LC-MS를 이용한 분석은 상기 반응의 끝나지 않음을 확인하고, 나가가 상기 디클로로메탄은 환산압력 하에서 제거하고, 상기 잔여물은 DMF(5 mL)에 녹이고, 상기 반응 혼합물은 16시간 동안 50도 온도에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 환산압력 하에서 농축하고, 물(20 mL)로 습제하였다: ESI MS m/z 425

$[C_{19}H_{16}N_6O_4S + H]^+$. 상기 중간체는 정제 또는 분석 없이 사용하였다.

[0553] 실시예 68

[0554] N-[2-(5-아미노피리딘-2-일아미노)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드 염산염

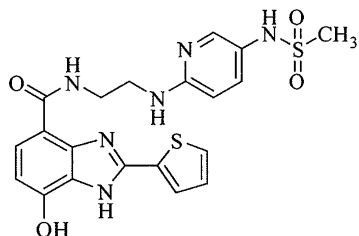


[0555]

[0556] 에탄올(5 mL) 및 6N HCl(5 mL)에 녹인 7-하이드록시-N-(2-(5-니트로피리딘-2-일아미노)에틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(0.22 g, 0.52 mmol) 용액에 철분(0.12 g, 2.1 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 농축하여 원하는 화합물을 제공하고, 상기 화합물은 즉시 정제 또는 분석없이 다음단계로 넘어간다: ESI MS m/z 395 $[C_{19}H_{18}N_6O_2S + H]^+$.

[0557] 실시예 69

[0558] 7-하이드록시-N-{2-[5-(메틸설포나미도)피리딘-2-일아미노]에틸}-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

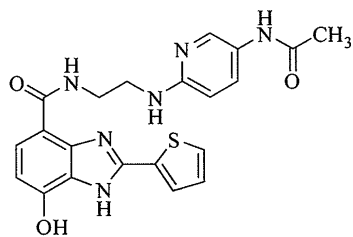


[0559]

[0560] DMF(5 mL)에 녹인 비정제 N-(2-(5-아미노피리딘-2-일아미노)에틸)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드 염산염(0.29 g, 0.68 mmol) 용액에 DIPEA(0.44 g, 3.4 mmol) 및 메탄설포닐 염화물(0.085 g, 0.75 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 환산압력하에서 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 0-20% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 흰색 고체의 원하는 화합물(59 mg, 18% 수율)을 얻었다: 1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.87(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.82-7.78(m, 2H), 7.59(d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.37(dd, $J=8.5$, 2.5 Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 6.69(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.62(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.78(bs, 2H), 3.64(bs, 2H), 2.83(s, 3H); ESI MS m/z 473 $[C_{20}H_{20}N_6O_4S_2 + H]^+$; HPLC >99%(AUC), $t_R=10.42$ min.

[0561] 실시예 70

[0562] N-[2-(5-아세트아미도피리딘-2-일아미노)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



[0563]

[0564]

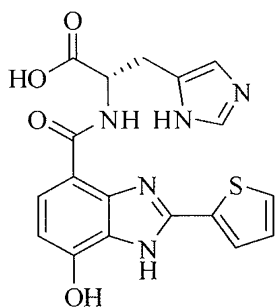
DMF(5 mL)에 녹인 N-(2-(5-아미노피리딘-2-일아미노)에틸)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드 염산염(0.22 g, 0.52 mmol) 용액에 DIPEA(0.34 g, 2.6 mmol) 및 아세트알데하이드(0.045 g, 0.57 mmol)를 첨가하고, 상기 반응혼합물은 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 환산압력하에서 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 0-20% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(55 mg, 24% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 8.42(s, 1H), 7.85(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.80(d, J=6.5 Hz, 1H), 7.69(dd, J=9.5, 2.0 Hz, 1H), 7.61(d, J=4.5 Hz, 1H), 7.21(d, J=4.0 Hz, 1H), 7.07(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.71(d, J=8.5 Hz, 1H), 3.82-3.81(m, 2H), 3.71-3.68(m, 2H) 2.12(s, 3H); ESI MS m/z 437 [$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 96.0%(AUC), t_R =9.97 min.

[0565]

실시예 71

[0566]

(S)-2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-이미다졸-5-일)프로피온산



[0567]

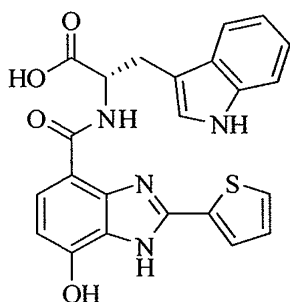
[0568]

3 M NaOH(10 mL)에 녹인 (S)-메틸 2-(7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도)-3-(1H-이미다졸-5-일) 프로판산(30 mg, 0.062 mmol) 용액을 4시간 동안 80도 온도로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 3 M HCl을 사용하여 pH 5로 조절하였다. 상기 결과 침전물은 여과하고, 상기 비정제 고체는 준비된 HPLC(C 18 실리카, 10-90% 아세트니트릴/물 with 0.05% TFA)로 정제하였다. 상기 원하는 물질은 트리플루오로아세트산염으로 얻어지고, 이온교환 컬럼(메탄올 및 암모니아 내의 7 N 메탄올)을 통해 원하는 물질을 노랑색 고체의 원하는 화합물(9.1 mg, 31% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 8.22(s, 1H), 7.86(d, J=2.9 Hz, 1H), 7.70(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.58(d, J=4.7 Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 7.15(t, J=4.2 Hz, 1H), 6.66(d, J=8.3 Hz, 1H), 3.38-3.33(m, 2H); ESI MS m/z 398 [$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 97.8%(AUC), t_R =7.07 min.

[0569]

실시예 72

[0570] (S)-2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-인돌-3-일)프로피온산

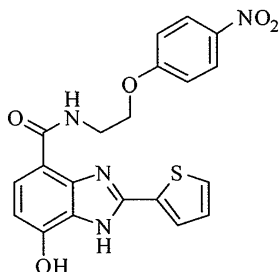


[0571]

[0572] 3 M NaOH(10 mL)에 녹인 (S)-메틸-2-(7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도)-3-(1H-인돌-3-일) 프로판산(40 mg, 0.060 mmol) 용액은 4시간 동안 80도 온도로 가열하였다. 상기 반응 혼합물은 상온으로 냉각하고, 3 M HCl로 pH 5까지 산성화하였다. 상기 원하는 물질은 트리플루오로아세트산염으로 얻어지고, 이온교환 컬럼(메탄올 및 암모니아 내의 7 N 메탄올)을 통해 원하는 물질을 분리하여 노랑색 고체의 원하는 화합물(25 mg, 64% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.76(bs, 1H), 7.63(bs, 2H), 7.49(bs, 1H), 7.29(bs, 1H), 7.21(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.10(bs, 1H), 6.99(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.89(d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.56(bs, 1H), 3.51(bs, 1H), 3.51-3.38(m, 1H); ESI MS m/z 447 [$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 97.8%(AUC), $t_R=7.07$ min.

[0573] 실시예 73

[0574] 7-하이드록시-N-[2-(4-니트로페녹시)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드.

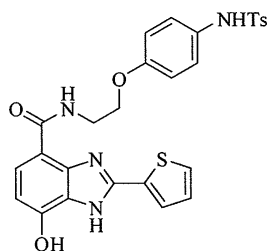


[0575]

[0576] 일반적 방법 A에 따라, 7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.25 g, 0.95 mmol)는 2-(4-니트로페녹시)에탄아민(0.34 g, 1.9 mmol)과 반응시켜 노랑색 고체의 원하는 화합물(230 mg, 57%)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 델타 13.44(s, 1H), 10.83(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.23-8.20(m, 2H), 8.03-8.02(m, 1H), 7.75-7.71(m, 2 H), 7.28-7.21(m, 3H), 6.73(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.35(t, $J=10.0$ Hz, 2H), 3.88(t, $J=11.0$ Hz, 2H); ESI MS m/z 425 [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 98.2%(AUC), $t_R=13.25$ min.

[0577] 실시예 74

[0578] 7-하이드록시-N-{2-[4-(4-메틸페닐설폰아미도)페녹시]에틸}-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



[0579]

[0580]

EtOH(20 mL)에 녹인 7-하이드록시-N-(2-(4-니트로페녹시)에틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(0.20 g, 0.48 mmol) 용액에 철가루(160 mg, 2.8 mmol) 및 6 N HCl(15 mL, 90 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 16시간 동안 환류 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 농축하였다. 상기 결과 비정제 아닐린을 DMF(5 mL)에 녹인 다음 p-톨루엔설폰일 염화물(0.13 g, 0.72 mmol) 및 DIPEA(0.16 g, 1.3 mmol)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 16시간 동안 상온에서 교반하고, 포화 수용액 NaCl(50 mL)로 반응을 종결하고, 에틸 아세테이트(2×50 mL)로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 포화 수용액 NaCl(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축한 후, 준비된 HPLC(C 18 실리카, 10-90% 아세토니트릴/물 with 0.05% TFA)로 정제하여 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(15 mg, 6% 수율)을 얻었다: ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) 델타 7.81-7.76(m, 2H), 7.54-7.51(m, 3H), 7.21(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.13(t, J=8.3 Hz, 1H), 6.92(q, J=8.8 Hz, 4H), 6.69(d, J=8.3 Hz, 1H), 4.18(t, J=5.0 Hz, 2H), 3.86(t, J=5.1Hz, 2H), 2.32(s, 3H); ESI MS m/z 549 [C₂₇H₂₄N₄O₅S₂ + H]⁺; HPLC > 99%(AUC), t_R=14.76 min.

[0581]

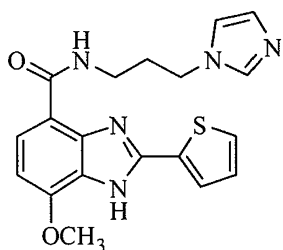
여기에서, NHT는 p-톨루엔설폰아미도이다.

[0582]

실시예 75

[0583]

N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



[0584]

[0585]

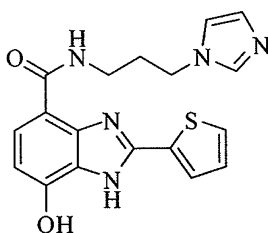
일반적 방법 B에 따라, 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.55 mmol)은 3-(1H-이미다졸-1-일)프로판-1-아민(0.14 g, 1.1 mmol)과 반응시켜 밝은 노랑색 오일의 원하는 화합물(117 mg)을 얻었다: ESI MS m/z 382 [C₁₉H₁₉N₅O₂S + H]⁺.

[0586]

실시예 76

[0587]

N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

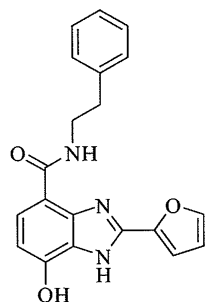


[0588]

[0589] 일반적 방법 C에 따라, N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(115 mg)은 삼브롬화붕소와 반응시켜 밝은 노랑-갈색 고체의 원하는 화합물(41 mg, 20% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) 델타 7.89-7.88(m, 1H), 7.80-7.77(m, 1H), 7.64-7.63(m, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 6.99(s, 1H), 6.71(d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.29-4.25(m, 2H), 3.53-3.49(m, 2H), 2.24-2.19(m, 2H); ESI MS m/z 368 $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$; HPLC 97.3%(AUC), $t_R=9.69$ min.

[0590] 실시예 77

[0591] 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-페네틸-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

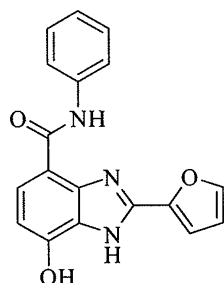


[0592]

[0593] DMF(5 mL)에 녹인 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.58 mmol)에 HATU(0.26 g, 0.69 mmol) 2-페닐에탄아민(0.14 g, 1.2 mmol) 및 DIPEA(0.22 g, 1.7 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물에 16시간 동안 80도 온도로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 포화 수용액 NaHCO_3 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 포화 수용액 NaCl(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축한 후, 플래쉬 크로마토그래피 정제하여 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(15 mg, 6.7 % 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.80(d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.35(d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.27(m, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.19(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.08(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.70-6.66(m, 2H), 3.79(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.00(t, $J=7.0$ Hz, 2H); ESI MS m/z 348 $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$; HPLC 98.6%(AUC), $t_R=13.12$ min.

[0594] 실시예 78

[0595] 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드의 합성



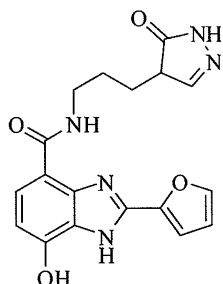
[0596]

[0597] DMF(5 mL)에 녹인 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.58 mmol) 용액에 HATU(0.26 g, 0.69 mmol,) 아닐린(0.11 g, 1.2 mmol) 및 DIPEA(0.22 g, 1.7 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 16시간 동안 80도 온도로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 포화 수용액 NaHCO_3 (50 mL)로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 포화 수용액 NaCl(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축한 후, 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 0-15% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물

(21 mg, 10 % 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.90(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.81(d, $J=5.8$ Hz, 2 H), 7.40(t, $J=14.9$ Hz, 2H), 7.33(d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.13(t, $J=14.6$ Hz, 1H), 6.76(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.71(s, 1H); ESI MS m/z 320 [$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$; HPLC 92.7%(AUC), $t_R=13.27$ min.

[0598] 실시예 79

[0599] 7-하이드록시-N-[3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-일)프로필]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

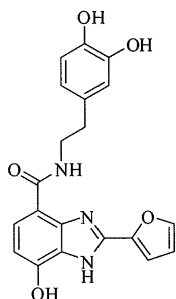


[0600]

[0601] DMF(5 mL)에 녹인 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.58 mmol) 용액에 HATU(0.26 g, 0.69 mmol), 4-(3-아미노프로필)-1H-피라졸-5(4H)-one(0.17 g, 1.2 mmol) 및 DIPEA(0.22 g, 1.7 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 16시간 동안 80도 온도로 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 상온으로 냉각하고, 포화 수용액 NaHCO_3 (50 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×30 mL)으로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 포화 수용액 NaCl (50 mL)으로 세척하고, 농축한 후, 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 0-15% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(15 mg, 5% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) 델타 7.76-7.59(m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.27(d, $J=3.4$ Hz, 1H), 6.71-6.66(m, 2H) 3.54(t, $J=15.7$ Hz, 2H), 2.57(t, $J=14.5$ Hz, 2H), 1.96-1.92(m, 2H); ESI MS m/z 368 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$; HPLC >95.9%(AUC), $t_R=9.59$ min.

[0602] 실시예 80

[0603] N-(3,4-디하이드록시페네틸)-2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



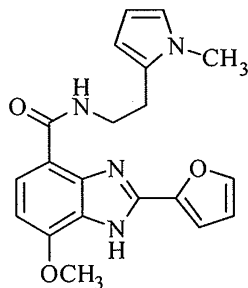
[0604]

[0605] DMF(5 mL)에 녹인 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(150 mg, 0.58 mmol) 용액에 HATU(0.26 g, 0.69 mmol), 4-(2-아미노에틸)벤젠-1,2-다이올(0.18 g, 1.2 mmol) 및 DIPEA(0.22 g, 1.7 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 80도 온도에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 상온으로 냉각하고, 포화 수용액 NaHCO_3 (50 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 상기 혼합 유기층을 포화 수용액 NaCl (50 mL)로 세척하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 0-15% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(20 mg, 6% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.80(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.68-6.66(m, 4H), 3.74(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.84(t, $J=6.6$ Hz,

2H) ; ESI MS m/z 380 $[C_{20}H_{17}N_3O_5 + H]^+$.

[0606] 실시예 81

[0607] 2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-N-(2-(1-메틸-1H-피롤-2-일)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

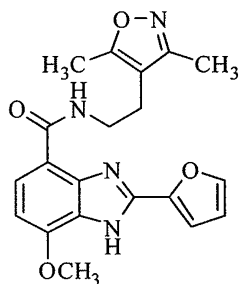


[0608]

[0609] 일반적 방법 B에 따라, 2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.15 g, 0.57 mmol)은 2-(1-메틸-1H-피롤-2-일)에탄아민(0.14 g, 1.2 mmol)와 반응시켜 밝은 노랑색 오일의 원하는 화합물(135 mg)을 얻었다: ESI MS m/z 365 $[C_{20}H_{20}N_4O_3 + H]^+$.

[0610] 실시예 82

[0611] N-[2-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)에틸]-2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

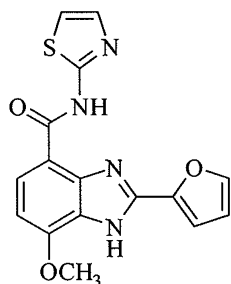


[0612]

[0613] 일반적 방법 B에 따라, 2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.15 g, 0.57 mmol)는 2-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)에탄아민(0.17 g, 1.2 mmol)과 반응시켜 밝은 노랑색 오일의 원하는 화합물(230 mg)을 얻었다: ESI MS m/z 381 $[C_{20}H_{20}N_4O_4 + H]^+$.

[0614] 실시예 83

[0615] 2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-N-(티아졸-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



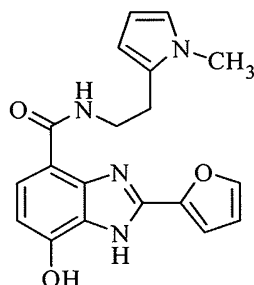
[0616]

[0617] 일반적 방법 B에 따라, 2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(17 mg, 0.64 mmol)은 티아졸

-2-아민(0.12 g, 1.2 mmol)과 반응시켜 갈색 고체의 원하는 화합물(194 mg)을 얻었다: ESI MS m/z 341 $[C_{16}H_{12}N_4O_3S + H]^+$.

[0618] 실시예 84

[0619] 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-[2-(1-메틸-1H-피롤-2-일)에틸]-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

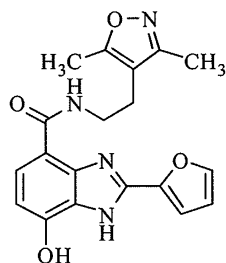


[0620]

[0621] 일반적 방법 C에 따라, 2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-N-[2-(1-메틸-1H-피롤-2-일)에틸]-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(135 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 노랑-갈색 고체의 원하는 화합물(18 mg, 7% 수율)을 얻었다: 1H NMR(300 MHz, CD_3OD) 델타 7.81(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.19(d, J=3.3 Hz, 1H,), 6.71-6.66(m, 2H), 6.56(t, J=4.3 Hz, 1H), 6.02-5.97(m, 2H), 3.77(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.60(s, 3H), 2.96, (t, J=6.8 Hz, 2H); ESI MS m/z 351 $[C_{19}H_{18}N_4O_3 + H]^+$; HPLC 96.7%(AUC), t_R =12.53 min.

[0622] 실시예 85

[0623] N-[2-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)에틸]-2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

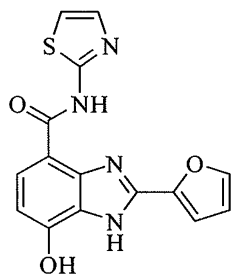


[0624]

[0625] 일반적 방법 C에 따라, N-[2-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)에틸]-2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(230 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(18 mg, 7% 수율)을 얻었다: 1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.77-7.75(m, 2H), 7.31(bs, 1H), 6.75-6.69(m, 2H) 3.62(t, J=12.6 Hz, 2H), 2.74(t, J=11.8 Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.24(s, 3H) ESI MS m/z 367 $[C_{19}H_{18}N_4O_4 + H]^+$; HPLC 96.8%(AUC), t_R =11.65 min.

[0626] 실시예 86

[0627] 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-(티아졸-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

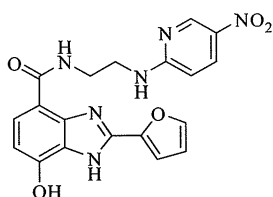


[0628]

[0629] 일반적 방법 C에 따라, 2-(퓨란-2-일)-7-메톡시-N-(티아졸-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(194 mg)는 삼브롬화붕소와 반응시켜 밝은 노랑색 고체의 원하는 화합물(25 mg, 12% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) 델타 7.95(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.53(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.19(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.80(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.73-6.71(m, 1H); ESI MS m/z 327 [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%(AUC), $t_R=12.88$ min.

[0630] 실시예 87

[0631] 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-[2-(5-니트로피리딘-2-일아미노)에틸]-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

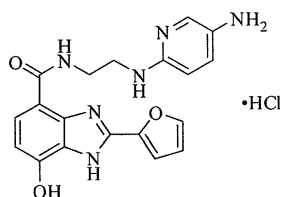


[0632]

[0633] DMF(4 mL)에 녹인 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.50 g, 2.0 mmol) 서스펜션에 N^1 -(5-니트로피리딘-2-일)에탄-1,2-디아민(0.41 g, 2.2 mmol), HATU(0.93 g, 2.5 mmol), DMAP(0.025 g, 0.20 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.79 g, 6.2 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50도 온도로 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물(25 mL)을 첨가하여 반응을 종결하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하였다. 상기 혼합 유기층을 NaSO_4 로 건조, 필터하고, 환산압력하에 농축하였다. 상기 비정제 잔여물을 디클로로메탄(10 mL)로 습제하여 한번에 50 배치씩 분말로 제공되었다. 상기 여과액은 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 0-20% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하고, 상기 배치와 혼합하여 노랑색 고체의 원하는 화합물(0.30 g, 36% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 409 [$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_5 + \text{H}$] $^+$.

[0634] 실시예 88

[0635] N-[2-(5-아미노피리딘-2-일아미노)에틸]-2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드 염산염



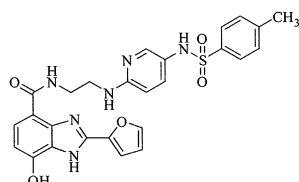
[0636]

[0637] 에탄올(7 mL) 및 6 N HCl(7 mL)에 녹인 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-[2-(5-니트로피리딘-2-일아미노)에틸]-

1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드(0.30 g, 0.73 mmol) 용액에 철분(0.20 g, 3.7 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 4시간 동안 환류 가열하였다. 대부분 경우, 상기 반응 혼합물은 환산압력 하에 농축하여 원하는 화합물을 얻고, 상기 중간체는 비정제 물질로 광범위한 분석 또는 정제 없이 분리하여 사용된다: ESI MS m/z 379 $[C_{19}H_{18}N_6O_3 + H]^+$.

[0638] 실시예 89

[0639] 2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-N-(2-[5-(4-메틸페닐설폰아미도)피리딘-2-일아미노]에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드.

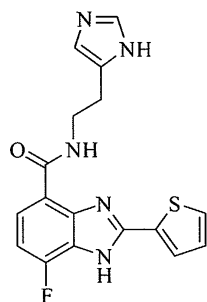


[0640]

[0641] DMF(7 mL)에 녹인 N-[2-(5-아미노피리딘-2-일아미노)에틸]-2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드 염산염(0.73 mmol) 용액에 DIPEA(0.47 g, 3.7 mmol) 및 p-톨루엔설폰일 염화물(0.15 g, 0.80 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물(25 mL)을 첨가하여 반응을 종결하고, 검정색 고체는 감압여과하여 제거하였다. 상기 여과액은 환산압력하에서 농축하고, 상기 비정제 잔여물은 메탄올로 습제하고, 여과하였다. 상기 여과액을 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 0-20% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하고, 상기 비정제 물질은 준비된 HPLC(C 18 실리카, 10-90% 아세토니트릴/물 with 0.05% TFA)로 정제하였다. 상기 원하는 물질은 트리플로우로아세트산 염을 얻어지고, 이온교환컬럼(메탄올 및 암모니아 내의 7N 메탄올)으로 분리하여 흰색 고체의 원하는 화합물(42 mg, 11% 수율)을 얻었다: 1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.74(bs, 1H), 7.51-7.49(m, 3H), 7.25-7.23(m, 2H), 7.15(dd, J=9.0, 2.5 Hz, 2H), 6.69(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.66(d, J=1.5 Hz, 2H), 6.49(d, J=9.0 Hz, 1H), 3.71(bs, 2H), 3.54(bs, 2H), 2.35(s, 3H); ESI MS m/z 533 $[C_{26}H_{24}N_6O_5S + H]^+$; HPLC >99%(AUC), $t_R=1$ 1.73 min.

[0642] 실시예 90

[0643] N-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]-7-플루오로-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드



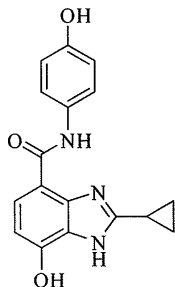
[0644]

[0645] DMF(3 mL)에 녹인 7-플루오로-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(100 mg, 0.38 mmol) 용액에 HATU(160 mg, 0.41 mmol), DIPEA(0.35 mL, 1.9 mmol) 및 2-(1H-이미다졸-4-일)에탄아민(100 mg, 0.57 mmol)을 첨가하고, 상기 반응혼합물은 5시간 동안 60도 온도로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 농축하고, 상기 비정제 잔여물은 컬럼 크로마토그래피(실리카, 5:95 메탄올/메틸렌 염화물)로 정제하여 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(110 mg, 43%)을 얻었다: 1H NMR(500 MHz, DMSO) 델타 9.42(bs, 1H), 8.10(s, 1H), 7.82(d, J=4.6 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.26(t, J=8.40 Hz, 1H), 7.15(t, J=9.3 Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 3.67-3.65(m, 2H), 2.84(t, J=6.9 Hz, 2H); ESI MS m/z 356 $[C_{17}H_{14}FN_5OS + H]^+$; HPLC

98.8%(AUC), t_R =9.41 min.

[0646] 실시예 91

[0647] 2-시클로프로필-N-(4-하이드록시페닐)-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

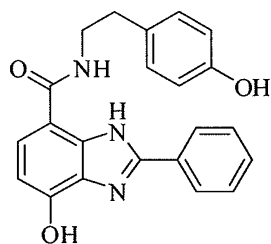


[0648]

[0649] 일반적 방법 A에 따라, 2-시클로프로필-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(40 mg, 0.18 mmol)은 4-아미노페놀(31 mg, 0.28 mmol)과 반응하여 갈색 노랑색 고체의 원하는 화합물(18 mg, 32% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.76(d, J =8.5 Hz, 1H), 7.51(d, J =8.5 Hz, 2H), 6.80(m, 2H), 6.65(d, J =8.5 Hz, 1H), 2.21(m, 1H), 1.23-1.18(m, 4H); ESI MS m/z 310 [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%(AUC), t_R =9.06 min.

[0650] 실시예 92

[0651] 4-하이드록시-N-(4-하이드록시페네틸)-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

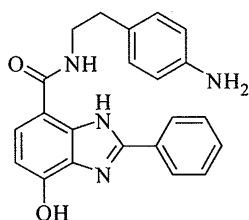


[0652]

[0653] 일반적 방법 A에 따라, 7-하이드록시-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(63 mg, 0.25 mmol)은 4-아미노페놀(52 mg, 0.38 mmol)과 반응하여 밝은 갈색 고체의 원하는 화합물(20 mg, 21% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 델타 13.30(s, 1H), 10.71(s, 1H), 9.69-9.67(m, 1H), 9.20(s, 1H), 8.13-8.12(m, 2H), 7.73(d, 8.5 Hz, 1H), 7.58-7.55(m, 3H), 7.15(d, J =8.5 Hz, 2H), 6.74-6.71(m, 3H), 3.72-3.69(m, 2H), 3.32(bs, 1H), 2.51-2.50(m, 2H); ESI MS m/z 374 [$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%(AUC), t_R =11.91 min.

[0654] 실시예 93

[0655] N-(4-아미노페네틸)-4-하이드록시-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드



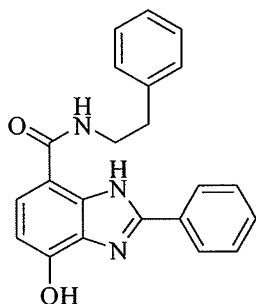
[0656]

[0657] 일반적 방법 A에 따라, 7-하이드록시-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(63 mg, 0.25 mmol)은 벤젠-1,4-

디아민(52 mg, 0.38 mmol)으로 밝은 갈색 고체의 원하는 화합물(15 mg, 16% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 델타 13.28 (s, 1H), 10.70(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.16(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.72(d, J=6.0 Hz, 1H), 7.607.57(m, 2H), 7.52(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.02(d, J=6.0 Hz, 2H), 6.72(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.54(d, J=8.5 Hz, 2H), 3.66(d, J=6.0 Hz, 2H), 2.78-2.75(m, 2H); ESI MS m/z 373 [$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$]⁺; HPLC 95.7%(AUC), t_R=9.07 min.

[0658] 실시예 94

[0659] 4-하이드록시-N-페네틸-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

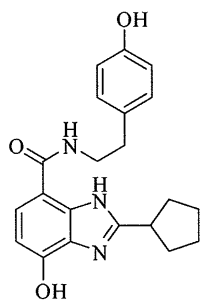


[0660]

[0661] 일반적 방법 A에 따라, 7-하이드록시-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(63 mg, 0.25 mmol)은 4-(2-아미노에틸)아닐린(46 mg, 0.38 mmol)과 반응하여 흰색 고체의 원하는 화합물(28 mg, 27% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 델타 13.30(s, 1H), 10.71(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.12(d, J=5.5 Hz, 2H), 7.72(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56-7.52(m, 3H), 7.37-7.22(m, 5H), 6.72(d, J=8.0 Hz, 1H), 3.76(d, J=5.5 Hz, 2H), 2.96-2.93(m, 2H); ESI MS m/z 358 [$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$]⁺; HPLC >99%(AUC), t_R=14.39 min.

[0662] 실시예 95

[0663] 2-시클로페닐-4-하이드록시-N-(4-하이드록시페네틸)-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

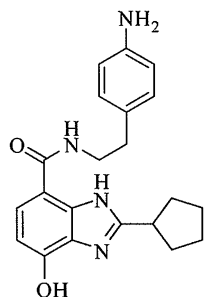


[0664]

[0665] 일반적 방법 A에 따라, 2-시클로페닐-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(80 mg, 0.28 mmol)은 4-(2-아미노에틸)페놀(58 mg, 0.42 mmol)과 반응하여 흰색 고체의 원하는 화합물(28 mg, 27% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 델타 12.56c(s, 1H), 10.46(s, 1H), 9.71(s, 1H), 9.13(s, 1H), 7.61(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.08(d, J=8.5 Hz, 2H), 6.67-6.62(m, 3H), 3.59-3.31(m, 2H), 3.25-3.23(m, 1H), 2.51-2.49(m, 2H), 2.05-2.01(m, 2H), 1.85-1.66(m, 6H); ESI MS m/z 366 [$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$]⁺; HPLC >99%(AUC), t_R=10.44 min.

[0666] 실시예 96

[0667] N-(4-아미노페닐)-2-시클로페닐-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

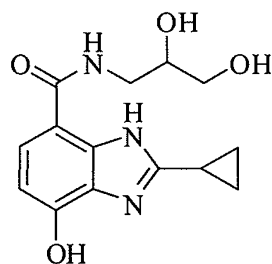


[0668]

[0669] 일반적 방법 A에 따라, 2-시클로페닐-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(80 mg, 0.28 mmol)은 4-(2-아미노에틸)아닐린(58 mg, 0.42 mmol)과 반응하여 깨끗한 흰색 고체의 원하는 화합물(25 mg, 25% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) 델타 12.56(s, 1H), 10.45(s, 1H), 9.72-9.70(m, 1H), 7.61(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.94(d, J=8.5 Hz, 2H), 6.62(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.49-6.47(m, 2H), 4.83(bs, 2H), 3.56-3.52(m, 2H), 3.33-3.25(m, 1H), 2.51-2.49(m, 2H), 2.07-2.02(m, 2H), 1.89-1.79(m, 4H), 1.68-1.66(m, 2H); ESI MS m/z 365 [$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%(AUC), t_R =7.97 min.

[0670] 실시예 97

[0671] 2-시클로프로필-N-(2,3-디하이드록시프로필)-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

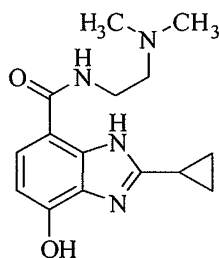


[0672]

[0673] 일반적 방법 A에 따라, 2-시클로프로필-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(55 mg, 0.25 mmol)은 3-아미노프로판-1,2-다이올(33 mg, 0.38 mmol)과 반응하여 밝은 갈색-노랑색 고체의 원하는 화합물(23 mg, 32% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD3OD) 델타 7.69(bs, 1H), 6.62-6.60(m, 1H), 3.85-3.82(m, 1H), 3.68(bs, 1H), 3.60-3.59(m, 2H), 3.51-3.47(m, 1H), 2.15(bs, 1H), 1.21-1.10(m, 4H); ESI MS m/z 292 [$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%(AUC), t_R =7.55 min.

[0674] 실시예 98

[0675] 2-시클로프로필-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

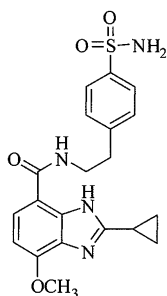


[0676]

[0677] 일반적 방법 A에 따라, 2-시클로프로필-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(55 mg, 0.25 mmol)은 N^1, N^1 -디메틸에탄-1,2-디아민(33 mg, 0.38 mmol)과 반응하여 밝은 갈색-노랑색 고체의 원하는 화합물(35 mg, 49% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.66(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.60(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.65(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.77(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.46(s, 6H), 2.17(bs, 1H), 1.19-1.12(m, 4H); ESI MS m/z 289 $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$; HPLC >99%(AUC), $t_R=6.47$ min.

[0678] 실시예 99

[0679] 2-시클로프로필-4-메톡시-N-(4-설파모일페네틸)-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

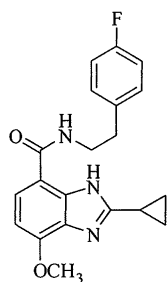


[0680]

[0681] 일반적 방법 B에 따라, 2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(80 mg, 0.34 mmol)은 4-(2-아미노에틸)벤젠설폰아미드(103 mg, 0.52 mmol)과 반응하여 갈색 고체의 원하는 화합물(66 mg, 46% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 415 $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}]^+$.

[0682] 실시예 100

[0683] 2-시클로프로필-N-(4-플루오로페네틸)-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

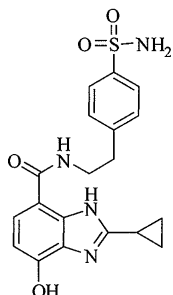


[0684]

[0685] 일반적 방법 B에 따라, 2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(80 mg, 0.34 mmol)은 2-(4-플루오로페닐)에탄아민(72 mg, 0.52 mmol)과 반응하여 흰색 고체의 원하는 화합물(80mg, 66% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 354 $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$.

[0686] 실시예 101

[0687] 2-시클로프로필-4-하이드록시-N-(4-설파모일페네틸)-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

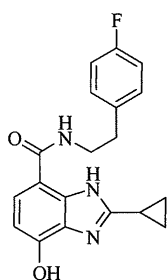


[0688]

[0689] 일반적 방법 C에 따라, 2-시클로프로필-4-메톡시-N-(4-설파모일페네틸)-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드 (60 mg, 0.15 mmol)은 삼브롬화붕소과 반응하여 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(15 mg, 26% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.84-7.82(m, 2H), 7.69(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.59(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.81-3.79(m, 2H), 3.06-3.03(m, 2H), 2.08(bs, 1H), 1.12-1.00(m, 4H); ESI MS m/z 401 $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}]^+$; HPLC 96.5%(AUC), $t_R=9.05$ min.

[0690] 실시예 102

[0691] 2-시클로프로필-N-(4-플루오로페네틸)-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드

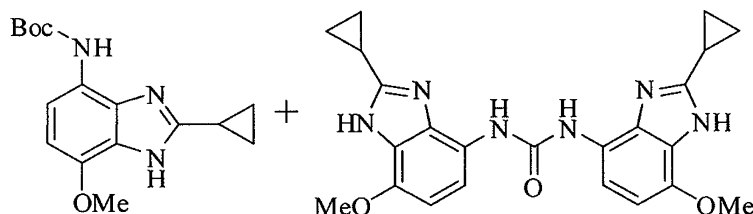


[0692]

[0693] 일반적 방법 C에 따라, 2-시클로프로필-N-(4-플루오로페네틸)-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드 (60 mg, 0.17 mmol)은 삼브롬화붕소과 반응하여 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(15 mg, 26% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 델타 7.69(bs, 1H), 7.30-7.27(m, 2H), 7.02-6.99(m, 2H), 6.60(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.72(bs, 2H), 2.94-2.91(m, 2H), 2.11(bs, 1H), 1.00-1.00(m, 4H); ESI MS m/z 340 $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$; HPLC 98.9%(AUC), $t_R=11.49$ min.

[0694] 실시예 103

[0695] tert-부틸 2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일카바메이트 및 1,3-bis(2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)우레아



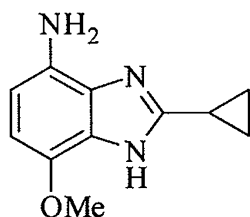
[0696]

[0697] 1,4-다이옥산(100 mL)에 녹인 2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(1.4 g, 6.0 mmol) 용

액에 t-부탄올(4 mL), 트리에틸아민(2.0 mL, 15 mmol) 및 DPPA(2.5 g, 9.0 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 추가적으로 t-부탄올(4 mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 100도 온도로 가열하였다. 상기 반응 혼합물은 상온으로 냉각하고, 농축하여 얼음물(40 mL)로 희석하고, 상기 혼합물을 EtOAc(3×60 mL)로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 5% 수용액 NaHCO₃(50 mL); 소금물(50 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 어두운 파랑색 고체 혼합물(1.4 g)을 얻어 정제 없이 다음단계로 넘어간다: ESI MS m/z 304 [C₁₆H₂₁N₃O₃ + H]⁺ ESI MS m/z 433 [C₂₃H₂₄N₆O₃ + H]⁺.

[0698] 실시예 104

[0699] 2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-아민

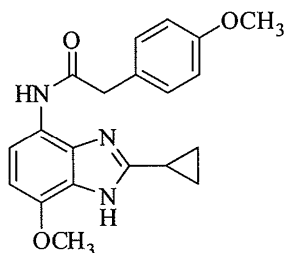


[0700]

[0701] 1,4-다이옥산(30 mL)에 녹인 tert-부틸 2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일카바메이트 및 1,3-bis(2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)우레아(1.4 g) 용액에 물(5 mL)에 녹인 KOH(1.3 g, 24 mmol) 용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 3시간 동안 환류 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 농축하고, 얼음물(30 mL)로 희석하였다. 상기 혼합물의 pH는 빙초산을 사용하여 7까지 조절한 다음 EtOAc(3×80 mL)으로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 Na₂SO₄으로 건조하고, 농축하였다. 상기 비정제 잔여물은 CH₂Cl₂(5 mL)에 녹이고, 0도로 냉각한 다음 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하고, 농축하고, 얼음물(20 mL)로 희석하였다. 상기 혼합물의 pH는 빙초산을 사용하여 7까지 조절한 다음 EtOAc(3×60 mL)으로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 상기 잔여물은 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 33-50 % EtOAc/Hexanes)로 정제하여 어두운 파랑색 고체의 원하는 화합물(0.88 g, 72% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 204 [C₁₁H₁₃N₃O + H]⁺.

[0702] 실시예 105

[0703] N-(2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-2-(4-메톡시페닐)아세트아미드

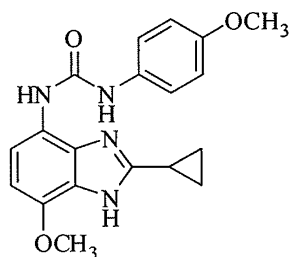


[0704]

[0705] THF(5 mL)에 녹인 2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-아민(50 mg, 0.24 mmol) 용액에 트리에틸아민(48 마이크로 L, 0.36 mmol) 및 2-(4-메톡시페닐)아세트일 염화물(44 mg, 0.24 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 30분 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 5% 수용액 NaHCO₃(50 mL) 및 소금물(50 mL)로 세척하였다. 상기 층을 나누고, 상기 유기층은 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고 및 상기 잔여물은 준비된 HPLC(C 18 실리카, 10-90% 아세트니트릴/물 with 0.05% TFA)으로 정제하여 어두운 보라-파랑색 고체의 원하는 화합물(60 mg, 71% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 352 [C₂₀H₂₁N₃O₃ + H]⁺.

[0706] 실시예 106

[0707] 1-(2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-3-(4-메톡시페닐)우레아

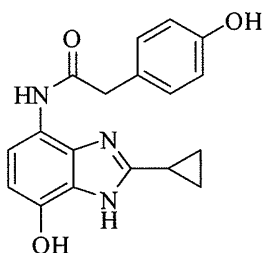


[0708]

[0709] THF(5 mL)에 녹인 2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-아민(50 mg, 0.24 mmol) 용액에 트리에틸아민(48 마이크로 L, 0.36 mmol) 및 4-메톡시페닐카바미산 염화물(44 mg, 0.24 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 30분 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 5% 수용액 NaHCO₃(50 mL) 및 소금물(50 mL)로 세척하였다. 상기 층을 나누고, 상기 유기층은 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고 및 상기 잔여물은 준비된 HPLC(C 18 실리카, 10-90% 아세토니트릴/물 with 0.05% TFA)으로 정제하여 어두운 보라-파랑색 고체의 원하는 화합물(66 mg, 78% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 353 [C₉H₂₀N₄O₃ + H]⁺.

[0710] 실시예 107

[0711] N-(2-시클로프로필-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-2-(4-하이드록시페닐)아세트아미드

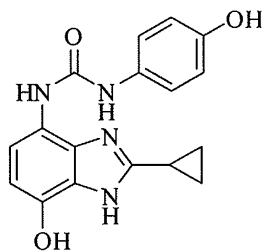


[0712]

[0713] CH₂Cl₂(15 mL)에 녹인 N-(2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-2-(4-메톡시페닐)아세트아미드(45 mg, 0.13 mmol) 용액에 BBr₃(2.1 mL, 1 M in CH₂Cl₂)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 얼음물(15 mL)을 넣고, 상기 pH는 cone. NH₄OH를 사용하여 6으로 조절하였다. 상기 반응 혼합물은 EtOAc(3×20 mL)로 추출하고, 상기 혼합 유기층은 5% 수용액 NaHCO₃(50 mL) 및 소금물(50 mL)으로 세척하였다. 상기 층을 나누고, 상기 유기층은 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 상기 잔여물은 준비된 HPLC(C 18 실리카, 10-90% 아세토니트릴/물 with 0.05% TFA)으로 정제하여 밝은 보라-파랑색 고체의 원하는 화합물(22 mg, 53% 수율)을 얻었다: ¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) 델타 7.28-7.20(m, 3H), 6.77-6.75(m, 2H), 6.50(d, J=8.5 Hz, 1H), 3.64(s, 2H), 2.15(bs, 1H), 1.13-1.11(m, 4H); ESI MS m/z 324 [C₁₈H₁₇N₃O₃ + H]⁺; HPLC 95.7%(AUC), t_R=8.40 min.

[0714] 실시예 108

[0715] 1-(2-시클로프로필-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-3-(4-하이드록시페닐)우레아

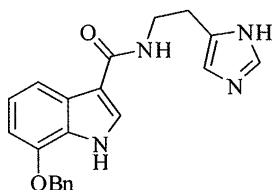


[0716]

[0717] CH_2Cl_2 (15 mL)에 녹인 1-(2-시클로프로필-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-3-(4-메톡시페닐)우레아 (50 mg, 0.13 mmol) 용액에 BBr_3 (2.13 mL, CH_2Cl_2 의 1 M)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 얼음물 (15 mL)을 넣고, 상기 pH는 cone. NH_4OH 을 사용하여 6으로 조절하였다. 상기 반응 혼합물은 EtOAc (3×20 mL)로 추출하고, 상기 혼합 유기층은 5% 수용액 NaHCO_3 (50 mL), 소금물 (50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하고, 상기 잔여물은 준비된 HPLC (C 18 실리카, 10-90% 아세토니트릴/물 with 0.05% TFA)으로 정제하여 밝은 파랑색 고체의 원하는 화합물 (19 mg, 42% 수율)을 얻었다: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 델타 7.21(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.05(bs, 1H), 6.73(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.52(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.17-2.13(m, 1H), 1.13-1.09(m, 4H); ESI MS m/z 325 [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$; HPLC 95.6%(AUC), $t_R=8.99$ min.

[0718] 실시예 109

[0719] N-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]-7-(벤질옥시)-1H-인돌-3-카르복사아미드

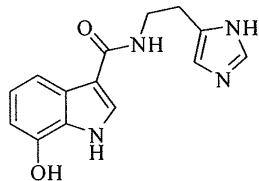


[0720]

[0721] DMF (10 mL)에 녹인 7-(벤질옥시)-1H-인돌 (1.0 g, 4.5 mmol) 용액에 TFAA (2.0 g, 9.0 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 물 (50 mL)을 첨가하여 반응을 종결하고, EtOAc (3×30 mL)으로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하고, 비정제 잔여물은 6 N NaOH (15 mL) 및 에탄올 (15 mL)으로 희석하고, 18시간 동안 환류 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 6N HCl 을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 상기 결과 고체는 여과하고, 건조하여 상기 깨끗한-흰색 고체의 비정제산 (1.0 g)을 얻었다. 상기 비정제 산 중간체 (0.5 g)을 DMF (5 mL)에 녹인 후, HATU (0.84 g, 2.2 mmol), DIPEA (1.2 mL, 6.6 mmol), 히스타민 (0.50 g, 4.5 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (3×30 mL)으로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 Na_2SO_4 로 건조하고, 상기 잔여물을 CH_2Cl_2 (20 mL)로 습제하였다. 상기 고체는 여과하여 원하는 화합물 (0.15 g, 2단계 19%)을 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 델타 7.79(s, 1H), 7.59-7.51(m, 4H), 7.47-7.28(m, 3H), 7.04(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.88(bs, 1H), 6.79(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.24 9s, 2H), 3.62(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.91(t, $J=7.2$ Hz, 2H); ESI MS m/z 361 [$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

[0722] 실시예 110

[0723] N-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]-7-하이드록시-1H-인돌-3-카르복사아미드

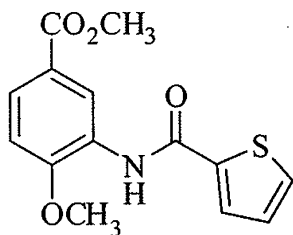


[0724]

[0725] 메탄올(20 mL)에 녹인 N-(2-(1H-이미다졸-5-일)에틸)-7-(벤질옥시)-1H-인돌-3-카르복사아미드(0.15 g, 0.42 mmol) 용액에 탄소(촉매)의 10 wt % Pd를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 수소 기체(1 atm)하에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 규조토로 여과하고, 여과액을 농축하고, 준비된 HPLC(C 18 실리카, 10-90% 아세토니트릴/물 with 0.05% TFA)로 정제하였다. 상기 원하는 물질은 트리플루오로아세트산염으로 얻어지고, 이온교환 컬럼(메탄올 및 암모니아 내의 7 N 메탄올)을 통해 원하는 물질을 분리하여 원하는 화합물(24 mg, 22% 수율): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 델타 7.92-7.84(m, 2H), 7.58-7.53(m, 2H), 6.89-6.82(m, 2H), 6.54(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.48-3.42(m, 2H), 2.74(t, $J=7.2$ Hz, 2H); ESI MS m/z 271 [$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

[0726] 실시예 111

[0727] 메틸 4-메톡시-3-(티오펜-2-카르복사아미도)벤조산염

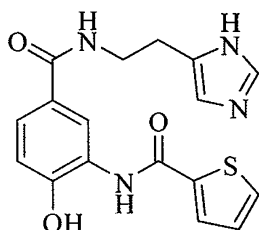


[0728]

[0729] CH_2Cl_2 (15 mL)에 녹인 메틸 3-아미노-4-메톡시벤조산염(0.31 g, 1.7 mmol) 용액에 EDC(0.48 g, 2.6 mmol), HOBt(0.23 g, 1.7 mmol) 및 티오펜-2-카르복실산(0.27 g, 2.1 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 농축하고, 크로마토그래피(실리카겔, 0-70% EtOAc/헵탄)로 정제하여 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물(0.19 g, 39% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 292 [$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$.

[0730] 실시예 112

[0731] N-{5-[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸카르바모일]-2-하이드록시페닐} 티오펜-2-카르복사아미드



[0732]

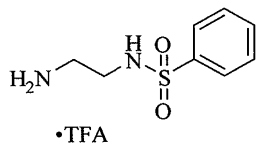
[0733] 디클로로에탄(20 mL)에 녹인 메틸 4-메톡시-3-(티오펜-2-카르복사아미도)벤조산염(0.19 g, 0.65 mmol) 용액에 삼브롬화붕소(6.5 mL, CH_2Cl_2 의 1.0 M)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 16시간 동안 80도 온도로 가열한다. 상기 반응은 LCMS 분석에 의해 불안정하므로, 추가적으로 삼브롬화붕소(3.3 mL, 1.0 M in CH_2Cl_2)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 24시간 동안 80도 온도로 가열하였다. 상기 반응 혼합물은 상온으로 냉각하고, 물(15 mL)을 첨가하여 반응을 종결하고, 상기 결과 고체는 여과하여 비정제 하이드록시 산을 얻었다. 상기 비정제 산은

DMF(5 mL)에 녹인 다음 HATU(0.15 g, 0.46 mmol), DIPEA(0.20 mL, 1.1 mmol) 및 히스타민(0.051 g, 0.46 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 18시간 동안 80도 온도에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물은 상온으로 냉각하고, 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(3×30 mL)으로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고 상기 잔여물은 준비된 HPLC(C18 실리카, 10-90% 아세트니트릴/물 with 0.05% TFA)로 정제하였다. 원하는 화합물은 트리플루오로아세트산 염으로 얻어지고, 이온교환 컬럼(메탄올 및 암모니아 내의 7N 메탄올)을 통해 분리하여 원하는 물질(36 mg, 2단계 27% 수율)을 얻었다: ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) 델타 8.48(s, 1H), 8.25(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.86(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.75-7.73(m, 1H), 7.52(dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.23-7.18(m, 2H), 6.95(d, J=8.4 Hz, 1H), 3.65(t, J=6.9 Hz, 2H), 2.98(t, J=6.9 Hz); ESI MS m/z 357 [C₁₇H₁₆N₄O₃S + H]⁺; HPLC 96.3%(AUC), t_R=9.15 min.

[0734] 일반적 방법 D - 아민의 합성: 디클로로메탄(10 mL)에 녹인 tert-부틸 2-아미노에틸카바메이트(1.0 당량)에 트리에틸아민(3.0 당량) 및 상기 필수 설포닐 염화물 또는 산 염화물(1.2 당량)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 농축하고, 상기 반응 혼합물은 4시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 비정제 중간체는 에틸 아세테이트(40 mL)에 녹인 다음 디에틸에테르(2.85 당량)내의 2N HCl을 첨가한다. 상기 반응 혼합물은 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 결과 고체를 여과하여 모아 원하는 화합물을 얻는다. 상기 아민은 다음반응에 정제없이 사용된다.

[0735] 실시예 113

[0736] N-(2-아미노에틸)벤젠설포나미드 트리플루오로아세트산 염

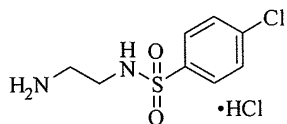


[0737]

[0738] 일반적인 방법 D에 따라, tert-부틸 2-아미노에틸카바메이트(0.50 g, 2.8 mmol)은 벤젠설포닐염화물(0.54 g, 3.4 mmol)과 반응하여 중간체(ESI MS m/z 201 [C₁₃H₂₀N₂O₄S-Boc + H]⁺)을 얻고, 2 N HCl을 처리하였다. 상기 반응은 LCMS 분석으로 반응을 끝내지 않고 농축하여 트리플루오로아세트산(5 mL)에 녹이고 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 환산압력 하에서 농축하여 황갈색 고체의 원하는 화합물(1.2 g, 99% 수율)을 얻었다: ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 델타 7.90(t, J=5.9 Hz, 1H), 7.83-7.81(m, 4H), 7.69-7.63(m, 3H), 2.94(d, J=6.2 Hz, 2H), 2.86(d, J=5.6 Hz, 2H).

[0739] 실시예 114

[0740] N-(2-아미노에틸)-4-클로로벤젠설포나미드 염산염

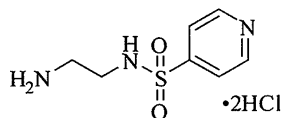


[0741]

[0742] 일반적인 방법 D에 따라, tert-부틸 2-아미노에틸카바메이트(0.50 g, 2.8 mmol)은 4-클로로벤젠설포닐염화물(0.72 g, 3.4 mmol)과 반응하여 중간체(ESI MS m/z 235 [C₁₃H₁₉ClN₂O₄S-Boc + H]⁺)를 얻었고, 2 N HCl을 처리하여 흰색고체의 원하는 화합물(0.60 g, 79% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 235 [C₈H₁₁ClN₂O₂S + H]⁺.

[0743] 실시예 115

[0744] N-(2-아미노에틸)피리딘-4-설폰아미드 디염산염

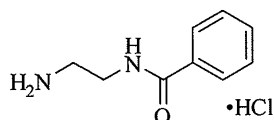


[0745]

[0746] 일반적인 방법 D에 따라, tert-부틸 2-아미노에틸카바메이트(0.54 g, 2.8 mmol)은 4-피리딜설폰닐염화물(0.73 g, 3.4 mmol)과 반응하여 중간체를 얻고, 2 N HCl을 처리하여 흰색 고체의 원하는 화합물(0.72 g, 94% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD3OD) 델타 9.19(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.97(dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.66-8.64(m, 1H), 7.99(dd, J=8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.24-3.19(m, 2H), 3.11-3.09(m, 2H).

[0747] 실시예 116

[0748] N-(2-아미노에틸)벤즈아미드 염산염

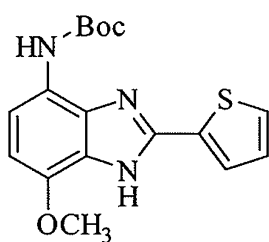


[0749]

[0750] 일반적인 방법 D에 따라, tert-부틸 2-아미노에틸카바메이트(0.50 g, 2.8 mmol)은 4-토일벤조일염화물(0.47 g, 3.4 mmol)과 반응하여 중간체(ESI MS m/z 179 [$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{-Boc} + \text{H}$] $^+$)를 얻었고, 2 N HCl을 처리하여 흰색 고체의 원하는 화합물(0.40 g, 67% 수율)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CD3OD) 델타 7.86(t, J=8.5 Hz, 2H), 7.56-7.55(m, 1H), 7.48(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.67(t, J=5.5 Hz, 2H), 3.17(t, J=6.0 Hz, 2H).

[0751] 실시예 117

[0752] tert-부틸 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일카바메이트

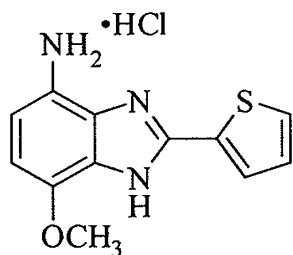


[0753]

[0754] 1,4-다이옥산(35 mL)에 녹인 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산(0.60 g, 2.2 mmol), $(\text{PhO})_2\text{P(O)N}_3$ (0.78 g, 3.0 mmol) 및 트리에틸아민(0.70 mL, 5.0 mmol) 용액을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 다음으로 t-BuOH(2 mL)을 첨가한 후, 상기 반응혼합물을 16시간 동안 100도 온도에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 농축하고, 상기 잔여물은 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 메탄올/메틸렌 염화물 농도구배)로 정제하여 노랑색 고체의 원하는 화합물(360 mg, 47% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 346 [$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$.

[0755] 실시예 118

[0756] 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-아민 염산염

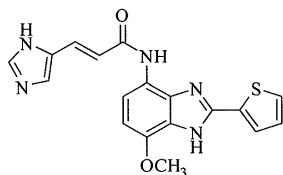


[0757]

[0758] CH_2Cl_2 (5 mL)에 녹인 tert-부틸 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일카바메이트 (0.44 g, 1.2 mmol) 용액에 디에틸 에테르 (3.5 mL)을 포함하는 2.0 M HCl을 첨가하고, 상기 반응 혼합물은 5시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 결과 침전물을 여과하고, CH_2Cl_2 (2×10 mL)로 세척하여 흰색고체의 원하는 화합물 (290 mg, 85 % 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 246 $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS} + \text{H}]^+$.

[0759] 실시예 119

[0760] (E)-3-(1H-이미다졸-5-일)-N-(7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)아크릴아미드

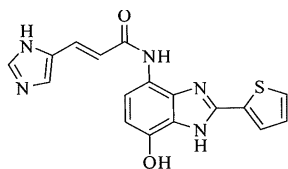


[0761]

[0762] THF (4 mL)에 녹인 (E)-3-(1H-이미다졸-5-일)아크릴산 (0.13 g, 0.94 mmol) 및 HATU (0.36 g, 1.1 mmol) 용액을 30분 동안 상온에서 교반하였다. THF (4 mL)에 녹인 7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-아민 염산염 (0.18 g, 0.63 mmol) 및 DIPEA (0.33 mL, 1.9 mmol) 용액에 상기 반응 혼합물을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 64시간 동안 60도 온도로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2×30 mL)로 추출하였다. 상기 혼합 유기층은 소금물 (2×50 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고, 상기 잔여물은 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 메탄올/메틸렌 염화물 농도구배)로 정제하여 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물 (200 mg, 87% 수율)을 얻었다: ESI MS m/z 366 $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$.

[0763] 실시예 120

[0764] (E)-3-(1H-이미다졸-5-일)-N-(7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)아크릴아미드



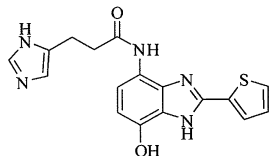
[0765]

[0766] CH_2Cl_2 (12 mL)에 녹인 (E)-3-(1H-이미다졸-5-일)-N-(7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)아크릴아미드 (0.20 g, 0.55 mmol) 용액을 0도로 냉각하고, BBr_3 (1.6 g, 6.5 mmol)를 한방울씩 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 상온으로 온도를 올려 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축하고, 상기 잔여물은 메탄올 (5 mL)로 교반하고, 준비된 HPLC (C18 실리카, 10-90% 아세트니트릴/물 with 0.05% TFA)로 정제하였다. 상기 원하는 부분을 농축하고, 이온교환 컬럼 (메탄올 및 암모니아 내의 7N 메탄올)으로 분리하여 깨끗한-흰색 고체의 원하는 화합물 (25 mg, 13% 수율)을 얻었다: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 7.81(d, J=4.5 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.6(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.51(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.4(s, 1H), 7.18(t, J=4.25 Hz, 1H), 6.78(d,

J=15.5, 1H), 6.58(d, J=8.5 Hz, 1H); ESI MS m/z 352 [C₁₇H₁₃N₃O₂S + H]⁺.

[0767] 실시예 121

[0768] N-(7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판아미드

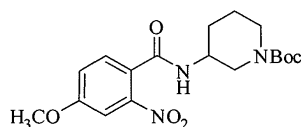


[0769]

[0770] 에탄올(20 mL)에 녹인 (E)-3-(1H-이미다졸-5-일)-N-(7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일) 아크릴아미드(19 mg, 0.054 mmol) 및 10 wt % 팔라듐 탄소(50 mg) 용액을 채운 혼합기에 넣고, 2시간 동안 수소가스(50 psi)를 주입하였다. 상기 반응 혼합물을 둥근 플라스크에 옮기고, 수소가스(1 atm)의 대기압하에서 16시간 동안 반응하였다. 상기 반응 혼합물은 규조토로 여과하고, 상기 여과액은 농축하고, 상기 잔여물은 CH₂Cl₂(10 mL)에 분산하였다. 상기 결과 침전물은 여과하고, 건조하여 녹색 고체의 원하는 화합물(12 mg, 63% 수율)을 얻었다: ¹H NMR(500 MHz, CD₃OD); 8.16(s, 1H), 7.82(d, J=4.0 Hz, 1H), 7.38(d, J=5.5 Hz, 1H), 7.33(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19(t, J=4.2 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 6.58(d, J=8.5 Hz, 1H), 3.09(t, J=7.3 Hz, 2H), 2.83(t, J=7.5 Hz, 2H); ESI MS m/z 354 [C₁₇H₁₅N₃O₂S + H]⁺.

[0771] 실시예 122

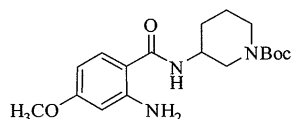
[0772] 단계 1: tert-부틸 3-(4-메톡시-2-니트로벤즈아미도)피페리딘-1-카르복실산염의 합성



[0773]

[0774] DMF(2 mL)에 녹인 4-메톡시-2-니트로벤조산(200 mg, 1.0 mmol) 및 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실산염(200 mg, 1.0 mmol)용액에 DIPEA(0.20 mL, 1.2 mmol) 및 HATU(460 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 18시간 동안 상온에서 교반하고, 물(10 mL) 및 에틸아세테이트(30 mL)로 희석하고, 상기 층을 분리하였다. 상기 유기층은 물(20 mL), 소금물(20 mL)로 세척하고, Mg₂SO₄로 건조하고, 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트/헥산 농도구배)로 정제하여 흰색고체의 원하는 화합물(330 mg, 88%)을 얻었다: ESI MS m/z 402 [C₁₈H₂₅N₃O₆ + Na]⁺.

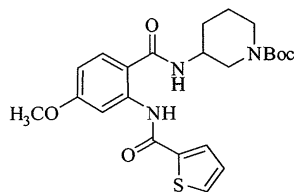
[0775] 단계 2: 3-(2-아미노-4-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-카르복실산염



[0776]

[0777] EtOH/EtOAc(5 mL 각각)에 녹인 tert-부틸 3-(4-메톡시-2-니트로벤즈아미도)피페리딘-1-카르복실산염(190 mg, 0.50 mmol) 용액에 10 wt % 팔라듐 탄소(20 mg)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 수소 대기압하에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 규조토로 여과하고, 상기 여과액은 농축하여 흰색고체의 원하는 화합물(170 mg, quant.)를 얻었다: ESI MS m/z 351 [C₁₈H₂₇N₃O₄ + H]⁺.

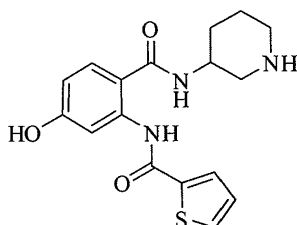
[0778] 단계 3: tert-부틸 3-(4-메톡시-2-(티오펜-2-카르복사아미도)벤즈아미도)피페리딘-1-카르복실산염



[0779]

[0780] CH_2Cl_2 (5 mL)에 녹인 tert-부틸 3-(2-아미노-4-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-카르복실산염(170 mg, 0.50 mmol) 및 DIPEA(120 mg, 1.0 mmol) 용액을 0도에서 티오펜-2-카보닐 염화물(88 mg, 0.60 mmol)을 한방울씩 떨어뜨린다. 상기 반응 혼합물은 18시간 동안 교반하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트/헥산 농도구배)로 정제하여 흰색 고체의 원하는 화합물(200 mg, 89%)을 얻었다: ESI MS m/z 460 $[\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$.

[0781] 단계 4: N-(5-하이드록시-2-(피페리딘-3-일카르바모일)페닐)티오펜-2-카르복사아미드의 합성



[0782]

[0783] -78도의 CH_2Cl_2 (3 mL)에 녹인 tert-부틸 3-(4-메톡시-2-(티오펜-2-카르복사아미도) 벤즈아미도) 피페리딘-1-카르복실산염(91 mg, 0.20 mmol) 용액에 BBr_3 (2.0 mL, 1.2 mmol, 1 M in CH_2Cl_2)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 상온으로 온도를 올리고, 18 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 얼음과 메탄올(2 mL)을 첨가하여 반응을 종결하고, 농축하였다. 상기 잔여물은 준비된 HPLC(C 18 실리카, 10-90% 아세토니트릴/물 with 0.05% TFA)로 정제하였다. 상기 원하는 물질을 트리플루오로아세트산 염으로 얻었고, 이온교환 컬럼(메탄올 및 암모니아 내의 7N 메탄올)으로 분리하여 흰색 고체의 원하는 화합물(12 mg, 94%)을 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 델타 12.93(s, 1H), 10.28(s, 1H), 8.57(d, $J=12.5$ Hz, 1H), 8.09(d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.89(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.82(d, $J=15.0$ Hz, 1H), 7.70(d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.28-7.25(m, 1H), 6.58-6.55(m, 1H), 4.19(s, 1H), 3.57-3.55(m, 1H), 3.46-3.33(m, 2H), 1.91-1.87(m, 2H), 1.68-1.30(m, 5H); ESI MS m/z 346 $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$; HPLC > 99%(AUC), $t_R=9.16$ min.

[0784] 실시예 123

[0785] 키나제 활성

[0786] GSK3베타 활성은 Z'-LYTE 키나아제 활성(Rodems SM, et al., Assay Drug Dev Technol. 1 : 9-19, 2002.) 키트와 SER/THR 9 펩티드(인비트로젠)를 사용하여 제조회사의 지침에 따라 화합물의 존재 또는 부재하에 측정하였다. 상기 Z'-LYTE 키나아제 활성 키트는 쿠마린 및 플루오레세인 각각의 기질 펩티드 말단에 붙어있는 두개의 형광단 사이의 형광 공명 에너지 변화기(FRET)를 사용하였다.

[0787] 측정 화합물은 12.5 mM의 DMSO에 녹인 후, 상기 분석에서 DMSO 농도가 1%가 되도록 연속적으로 희석하였다. 상

기 연속 희석 화합물, 0.04 ng/ml GSK베타(Invitrogen) 및 2 mM SER/THR 9 펩티드는 반응 완충용액(50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% Brij-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 15 mM ATP)으로 반응하였다. 0% 인산화반응 대조군을 위해, ATP는 상기 반응혼합물로부터 제거하였다. 100% 인산화반응 대조군을 위해, SER/THR 9 인산펩티드는 상기 SER/THR 9 펩티드로 변환하여 사용하였다. 다음으로 상온에서 1시간 동안 배양하고, 상기 반응을 현상 용액의 반 활성검색 부피의 첨가로 종결하고, 나아가, 상온에서 1시간 동안 배양하였다. 종결 물질의 활성검색 부피에 대한 반을 첨가한 후, 쿠마린 및 플루오레세인의 배출 신호는 발락 엔비전 2103 멀티레이블 리더(PerkinElmer)에 의해 측정하였다. 상기 인산화반응 정도는 0% 및 100% 인산화반응 대조군 샘플에 따라 측정하여 하기 수학적 식으로 계산할 수 있다:

$$\%인산화 = 1 - \frac{(배출률 \times F_{100\%}) - C_{100\%}}{(C_{0\%} - C_{100\%}) + [배출률 \times (F_{100\%} - F_{0\%})]}$$

여기에서,

$$배출률 = \frac{\text{쿠마린배출신호}(445nm)}{\text{플루오레세인배출신호}(520nm)}$$

C_{100%} = 100% 인산화반응 대조군의 쿠마린 배출 신호

C_{0%} = 0% 인산화반응 대조군의 배출 신호

F_{100%} = 100% 인산화반응 대조군의 플루오레세인 배출 신호

F_{0%} = 0% 인산화반응 대조군의 플루오레세인 배출 신호

IC₅₀값은 시그마플롯 버전 10.0(Systat Software, Inc.)을 사용하여 비선형 4개의 매개변수로 계산하였다.

본 발명의 대표적 화합물의 IC₅₀값을 하기 표 12에 나타내었다:

표 12

실시예	화합물	IC ₅₀ (마이크로 M)
76	N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.0017
80	N-(3,4-디하이드록시페네틸)-2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.019
69	7-하이드록시-N-{2-[5-(메틸설포아미도)피리딘-2-일아미노]에틸}-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.022
15	메틸 3-하이드록시-2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]프로판산	0.022
79	7-하이드록시-N-[3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-4-일)프로필]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.03
37	N-(3,4-디하이드록시벤질)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.038
8	7-하이드록시-N-(4-설파모일벤질)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.052

49	N-[2-(5-카르바모일피리딘-2-일옥시)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.073
42	N-(2-아세트아미도에틸)-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.074
70	N-[2-(5-아세트아미도피리딘-2-일아미노)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.081
101	2-시클로프로필-4-하이드록시-N-(4-설펜모일페네틸)-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드	0.12
35	7-하이드록시-N-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.13
11	7-하이드록시-N-[2-(피리딘-2-일아미노)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.13
97	2-시클로프로필-N-(2,3-디하이드록시프로필)-4-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드	0.15
17	(R)-7-하이드록시-N-[1-하이드록시-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판-2-일]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.17
12	7-하이드록시-N-[3-(2-하이드록시에틸아미노)프로필]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.18
36	N-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.18
43	N-[3-(이소프로필아미노)프로필]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.22
62	N-[2-(1H-이미다졸-2-일)에틸]-7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.26
21	7-하이드록시-N-(4-설펜모일페네틸)-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.28
71	(S)-2-[7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도]-3-(1H-이미다졸-5-일)프로피온산	0.34
40	7-하이드록시-N-[2-(피리딘-4-설펜아미도)에틸]-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드	0.39
93	N-(4-아미노페네틸)-4-하이드록시-2-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드	0.4
91	2-시클로프로필-N-(4-하이드록시페닐)-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-7-카르복사아미드	0.4
120	(E)-3-(1H-이미다졸-5-일)-N-(7-메톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)아크릴아미드	3
121	N-(7-하이드록시-2-(티오펜-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판아미드	1.7
122	N-(5-하이드록시-2-(피페리딘-3-일카르바모일)페닐)티오펜-2-카르복사아미드	8.1

산업상 이용가능성

[0798]

본 발명은 GSK3베타 저해 효과를 가지는 신규 벤조이미다졸 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 GSK3-베타 저해용 약학적 조성물로 사용될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 GSK3베타에 의한 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.